



HAL
open science

La tuberculose pédiatrique dans la Somme : 10 ans après l'arrêt de la vaccination

Marie Talleux

► **To cite this version:**

Marie Talleux. La tuberculose pédiatrique dans la Somme : 10 ans après l'arrêt de la vaccination. Pédiatrie. 2019. dumas-02497556

HAL Id: dumas-02497556

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02497556>

Submitted on 3 Mar 2020

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N° 2019 - 162

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

**LA TUBERCULOSE PEDIATRIQUE DANS LA
SOMME : 10 ANS APRES L'ARRET DE LA
VACCINATION**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2019

Par Madame Marie TALLEUX

Dirigée par Madame le Docteur Cinthia RAMES

JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX, PU-PH

Membres : Madame le Professeur Claire ANDREJAK, PU-PH

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT, PU-PH

Madame le Professeur Nadine LEMAITRE, PU-PH

Monsieur le Docteur Youcef DOUADI, PH

A mon maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pédiatrie

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce travail.

Merci pour votre enseignement, votre pédagogie, votre écoute, vos conseils et votre confiance durant toute la durée de mon internat.

Veillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître,

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Pneumologie

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Médecine interne

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

*Veillez trouver dans ces quelques lignes l'expression de ma gratitude et de mon profond
respect.*

A mon maître,

Madame le Professeur Nadine LEMAITRE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Bactériologie – Virologie

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et de mon profond respect.*

A mon maître,

Monsieur le Docteur Youcef DOUADI

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury thèse.

Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour tout ce que tu as fait pour moi.

*Grâce à toi, je sais désormais que chaque projet est réalisable, que rien n'est impossible, tant
que l'on se donne les moyens d'y arriver.*

Je t'exprime toute ma gratitude et mon admiration.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Cinthia RAMES

Praticien Hospitalier

Pédiatrie

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse.

Je te remercie pour ta confiance, ta disponibilité et ton implication pour ce travail.

Merci pour ton soutien, ta patience et ta gentillesse.

Merci de m'avoir accompagnée dans chacun de mes projets, et d'avoir cru en moi. Je te suis tellement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi.

Je suis fière de pouvoir travailler à tes côtés.

Sois assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Arnaud BECOURT :

Je te remercie pour ton soutien sans faille, pour m'avoir défendue et protéger sans relâche. Merci, pour ton implication dans la réalisation de mon travail de mémoire. Cinthia et toi, vous m'avez fait aimer la pneumologie pédiatrique et je vous remercie pour ça. Merci infiniment pour ton écoute et pour tes conseils avisés.

A mes chefs :

Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci, à l'équipe de pédiatrie du CHU d'Amiens et du CH de St Quentin, merci pour votre confiance. Merci à l'équipe de pneumologie adulte de St Quentin pour votre gentillesse et votre pédagogie sans limite. Merci à l'équipe de pneumologie pédiatrique du CHU de Lille pour votre accueil, votre confiance et votre écoute.

A mes cointernes :

Merci, d'avoir rendu cet internat inoubliable à vos côtés. Merci, Maëlle pour tes rires et pour tout ce que j'apprends à tes côtés, je ne pouvais pas rêver mieux comme collègue. Merci, Sandrine pour ton soutien depuis le tout premier jour de cet internat. Merci, Anne-Laure et Charlotte pour votre folie. Merci, Marion et Caroline pour tout ce que nous avons partagé ensemble.

A mes meilleurs amis :

Benjamin et Clémentine, merci à vous d'avoir été là chaque jour depuis que l'on s'est rencontré sur les bancs de la 6^{ème}. Merci, pour votre soutien sans faille dans les bons et les mauvais moments. Merci, pour tout ce que nous avons vécu ensemble, tout ce que nous avons partagé. Merci infiniment pour votre précieuse amitié.

A mes amis :

Merci à Marion, d'avoir veillé sur moi. C'est grâce à toi si je suis devenue pédiatre et je ne pourrai jamais trouver les mots pour t'exprimer toute ma reconnaissance.

Merci à Julie et Pauline, pour votre écoute attentive, pour votre soutien en toutes circonstances et pour tout ce que vous m'apportez tous les jours.

Merci Simon, Antoine et Vigny d'avoir toujours cru en moi et de ne jamais quitter mon cœur depuis le lycée.

Merci à Céline, Mathilde, Léa et JB pour votre amitié, et pour ce que nous avons partagé ensemble pendant toutes ces années d'études.

Merci à la bande des kinés, à la Suisse, cette nouvelle grande famille qui m'apporte tant de rires et d'émotions au quotidien.

Merci à Mélanie pour la relecture, Claire pour la traduction. Merci à vous et au groupe des copains de mes frères de toujours me soutenir comme si j'étais votre petite sœur à vous aussi.

A ma famille :

Merci à mon Oncle et ma Marraine de toujours veiller à ce que je sois heureuse.

Merci à mon Grand-père, pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées. Merci de m'avoir transmis le sens du travail, et de toujours le faire avec cœur.

Merci à ma cousine Stéphanie, d'être mon moteur de motivation. Merci d'être la sœur que je n'ai jamais eue.

Merci à Amandine, pour ta douceur et tes mots réconfortants.

A mes frères :

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi. Vous avez toujours été mes exemples, mes modèles. Merci de prendre soin de moi, de me protéger, même quand je vous dis que je n'en ai pas besoin. Merci, d'être les deux seules personnes dans ce monde que j'écoute vraiment.

A mes parents, les deux personnes les plus importantes de ma vie. Merci, d'avoir tout fait pour que je réalise mes rêves, pour que je sois épanouie et heureuse peu importe mes choix. Merci à ma mère, la femme la plus fantastique et la forte que je connaisse.

Je dédie cette thèse à mon père.

TABLE DES MATIERES

RESUME	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
INTRODUCTION	23
GENERALITES	25
1. Physiopathologie de la tuberculose	25
1.1. Transmission de la tuberculose	25
1.2. Formation de la lésion primaire	25
1.3. Evolution de la nécrose caséuse	28
2. Epidémiologie	29
2.1. Epidémiologie mondiale	29
2.2. Epidémiologie en Europe	30
2.3. Epidémiologie en France	31
2.3.1. Caractéristiques générales	31
2.3.2. Epidémiologie hétérogène selon les groupes de population	32
2.3.3. Epidémiologie des cas de tuberculose multirésistante	34
2.3.4. Epidémiologie chez l'enfant	34
2.4. Surveillance de la tuberculose en France	35
3. Facteurs de risques d'infection tuberculeuse	36
3.1. Risque d'exposition	36
3.2. Risque d'infection	36
3.3. Risque de développer une tuberculose maladie	37
3.4. Particularités pédiatriques	37
4. Infection tuberculeuse latente	39
4.1. Définitions	39
4.2. Intradermoréaction tuberculinique	39
4.3. Test interféron γ	40
4.4. Dépistage de l'ITL	41
4.5. Traitement de l'ITL	42
5. Tuberculose maladie : forme intra-thoracique	43
5.1. Définition	43
5.2. Anamnèse	43
5.3. Examen clinique	43
5.4. Particularités en fonction de l'âge	44
5.5. Diagnostic radiologique	44
5.5.1. Indications des examens	44
5.5.2. Atteintes ganglionnaires	44
5.5.3. Atteinte parenchymateuse	45
5.5.4. Epanchement pleural	45
5.5.5. Formes disséminées	45

5.5.6. L'atteinte bronchique	45
5.5.7. Evolution et séquelles	46
5.6. Diagnostic microbiologique	46
5.6.1. Prélèvements	46
5.6.2. Examen direct	47
5.6.3. Culture	47
5.6.4. Amplification génique	48
5.6.5. Diagnostic immunologique	48
6. Tuberculose extra-respiratoire	49
6.1. Tuberculose neuro-méningée	49
6.2. Tuberculose ganglionnaire périphérique	50
6.3. Tuberculose ostéo-articulaire	51
6.4. Péricardite tuberculeuse	51
6.5. Tuberculose digestive	52
6.6. Autres localisations	52
7. Traitement de la tuberculose maladie	52
7.1. Traitement standard chez l'enfant	52
7.2. Traitement selon les formes de tuberculoses	52
7.3. Résistance aux antituberculeux	53
7.4. Surveillance et effets secondaires	54
7.5. Indication des corticoïdes	54
7.6. Mesures associées	55
8. Place de la vaccination par le BCG	55
8.1. Histoire du BCG	55
8.2. Les événements conduisant à l'arrêt de la vaccination obligatoire	56
8.3. Indications du BCG	57
8.4. Les effets indésirables du BCG	58
MATERIEL ET METHODE	59
1. Objectif de l'étude	59
2. Matériel et méthode	59
3. Population de l'étude	59
4. Analyse statistique	60
RESULTATS	61
1. Caractéristiques générales de la population	61
1.1. Age	61
1.2. Vaccination	62
1.3. Lieu de vie	62
2. Caractéristiques de la population immigrée	63
3. Origine des parents	63
4. Contage tuberculeux	63
5. Diagnostic	65
5.1. Contexte du diagnostic	65

5.2. Diagnostic microbiologique	66
5.3. IDR et Interféron γ	66
5.3.1. Chez les patients atteints d'ITL	66
5.3.2. Chez les patients atteints de TM	67
5.3.3. Chez les enfants de moins de 5 ans	67
5.4. Diagnostic radiologique	67
5.5. Recherche de co-infection	67
6. Tuberculose maladie	68
6.1. Symptômes	68
6.2. Tuberculose intra-thoracique	68
6.3. Tuberculose extra-thoracique	69
6.4. Les complications	69
7. Prise en charge thérapeutique	69
7.1. Traitement antituberculeux	69
7.2. Traitements associés	70
7.3. Déclaration obligatoire	71
DISCUSSION	72
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	84
ANNEXES	90

RESUME

La tuberculose pédiatrique dans la Somme : 10 ans après l'arrêt de la vaccination

Introduction : La tuberculose est un problème de santé publique en France. L'identification du contamineur et des sujets susceptibles d'avoir été contaminés, en particulier les enfants, est déterminante dans la prise en charge de la tuberculose. L'objectif de cette étude est l'évaluation du profil des patients pédiatriques atteints de tuberculose dans la Somme, concernant l'ITL et la TM, 10 ans après l'arrêt de la vaccination.

Matériel et Méthode : Une étude observationnelle rétrospective a été menée dans la Somme chez des patients de moins de 18 ans, présentant une TM ou une ITL, du 1^{er} janvier 2008 au 31 octobre 2018. La population avait été hospitalisée au sein de CHU d'Amiens, ou été suivie en consultation par un pédiatre hospitalier ou un médecin du CLAT.

Résultats : 67 patients ont été inclus dans l'étude. 38 étaient atteints de TM et 29 d'ITL. L'âge moyen était de 9,3 ans. 33% des enfants étaient vaccinés, mais 56% auraient dû être vaccinés car définis comme à risque de tuberculose. 34,3% vivaient en situation de précarité. 46% des patients étaient immigrés et pour 74% d'entre eux, originaires d'Afrique subsaharienne. Parmi les enfants dont le contage tuberculeux était connu, 49% étaient contaminés par leurs parents. Parmi les enfants atteints de TM, 87% avaient une atteinte intra-thoracique, et 24% n'avaient pas été déclarés au CLAT.

Conclusion : Les enfants les plus jeunes sont les plus à risque d'évoluer vers une tuberculose maladie. Les facteurs de vulnérabilité sont retrouvés dans notre étude. Une proportion importante d'enfants vivait en situation de précarité et séjournait en France depuis moins d'un an. L'identification des populations à risque reste indispensable pour une vaccination ciblée par le BCG.

Mots-clés : Tuberculose, pédiatrie, vaccination, BCG, déclaration obligatoire.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : Activité adénoside désaminase

AME : Aide médicale d'état

ARS : Agence Régionale de la Santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

BAAR : Bacilles acido-alcool-résistants

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CLAT : Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse

CMU : Couverture médicale universelle

CMUc : Couverture médicale universelle complémentaire

CSHPF : Comité Supérieur d'hygiène publique de France

CTV : Comité Techniques des vaccinations

DST : *Drug Sensitive Testing*

ED : Examen direct

ETB : Ethambutol

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IDR : Intradermoréaction

IGRA : *Interferon gamma release assay*

Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

INH : Insoniazide

ITL : Infection tuberculeuse latente

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LT : Lymphocytes T

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PZA : Pyrazinamide

SFSP : Société française de Santé Publique

TB-MDR : Tuberculose Multirésistante (*Multidrug-Resistant Tuberculosis*), résistance à l'Isoniazide et Rifampicine.

TB-XDR : Tuberculose ultra-résistante (*Extensively Drug-Resistant Tuberculosis*) (résistance en plus à un injectable de seconde ligne et à une fluoroquinolone)

TM : Tuberculose Maladie

INTRODUCTION

La lutte contre la tuberculose est une priorité pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Un tiers de la population mondiale est infecté par la tuberculose. En 2010, le nombre de nouveaux cas estimés dans le monde s'élevait à 8,8 millions, avec 1,45 millions de décès. La situation est particulièrement grave dans les pays en voie de développement où 95 % des nouveaux cas sont détectés [1]. La diminution de l'incidence de la tuberculose constatée depuis une trentaine d'années dans la plupart des pays industrialisés est attribuée à la réduction du risque infectieux dans un environnement socio-économique plus favorable. La lutte contre la tuberculose dans les pays industrialisés est différente selon les pays. La politique vaccinale par le BCG est diverse : absence de vaccination, vaccination ciblée ou vaccination généralisée [2, 3].

En France, en 2006, l'incidence y était faible avec 8,5 cas déclarés pour 100 000 habitants avec cependant une grande disparité selon les régions. Les tuberculoses de l'enfant représentent en France 4 à 5 % des tuberculoses maladies déclarées. Pour la France métropolitaine, le taux d'incidence est de l'ordre de 4 pour 100 000 chez les moins de 5 ans, et de 2 pour 100 000 chez les 5-14 ans [4]. La surveillance de la tuberculose de l'enfant est particulièrement importante car elle témoigne toujours d'une infection récente à partir d'un adulte contaminateur. La survenue d'une tuberculose chez l'enfant est un indicateur non seulement de la circulation du bacille tuberculeux, mais aussi de l'échec du dépistage et de la prise en charge de la tuberculose [1, 5, 6].

Le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est d'autant plus important que l'enfant est jeune. En effet, il est élevé chez les enfants de moins de 5 ans, diminue jusqu'à l'âge de 12 ans, puis augmente de nouveau à l'adolescence [7, 8]. Le risque de développer une forme grave : disséminée, miliaire ou méningite est plus important chez l'enfant tout particulièrement chez le nourrisson. Il est important d'envisager ce diagnostic dans les contextes à risques et dans les situations cliniques respiratoires n'évoluant pas favorablement sous traitement bien conduit [9].

Les situations à risques, sont les familles de migrants des pays à haute prévalence de tuberculose, les milieux défavorisés, les familles ayant des difficultés d'accès aux soins, ou celles dans lesquelles vit une personne infectée par le VIH. Les facteurs favorisants sont les conditions d'hygiène précaire, la promiscuité, la malnutrition, l'immunodépression, les

pathologies malignes, l'absence de vaccination par le BCG. La recherche du contaminateur dans l'entourage proche de l'enfant est déterminante dans la prise en charge. En effet, la probabilité d'être contaminé par un sujet tuberculeux dépend de la prévalence de la tuberculose maladie dans la population, de la contagiosité du sujet contaminant, du degré d'exposition [1, 10, 11].

L'arrivée de migrants venant de pays à haute prévalence de tuberculose maladie contribue à la non-diminution voire l'augmentation du nombre de cas de tuberculose dans les pays industrialisés. En effet, en France en 2002, le taux d'incidence était de 5,6 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 64,9 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère [5, 12, 13].

La tuberculose maladie reste un problème de santé publique dans notre pays, ce qui justifie d'améliorer le dépistage et la prise en charge des cas. L'identification du contaminateur et des sujets susceptibles d'avoir été contaminés, en particulier les enfants est déterminant dans la prise en charge de la tuberculose.

L'objectif de cette étude est une évaluation du profil des patients pédiatriques atteints de tuberculose dans la Somme, concernant l'infection tuberculose latente (ITL) et la tuberculose maladie (TM), 10 ans après l'arrêt de la vaccination. Cette évaluation concerne l'origine ethnique, la présence d'une vaccination antérieure par le BCG, la notion de voyage, le contage tuberculeux, le contexte et les moyens du diagnostic ainsi que la prise en charge de ces tuberculoses.

GENERALITES

1. Physiopathologie de la tuberculose

1.1. Transmission de la tuberculose

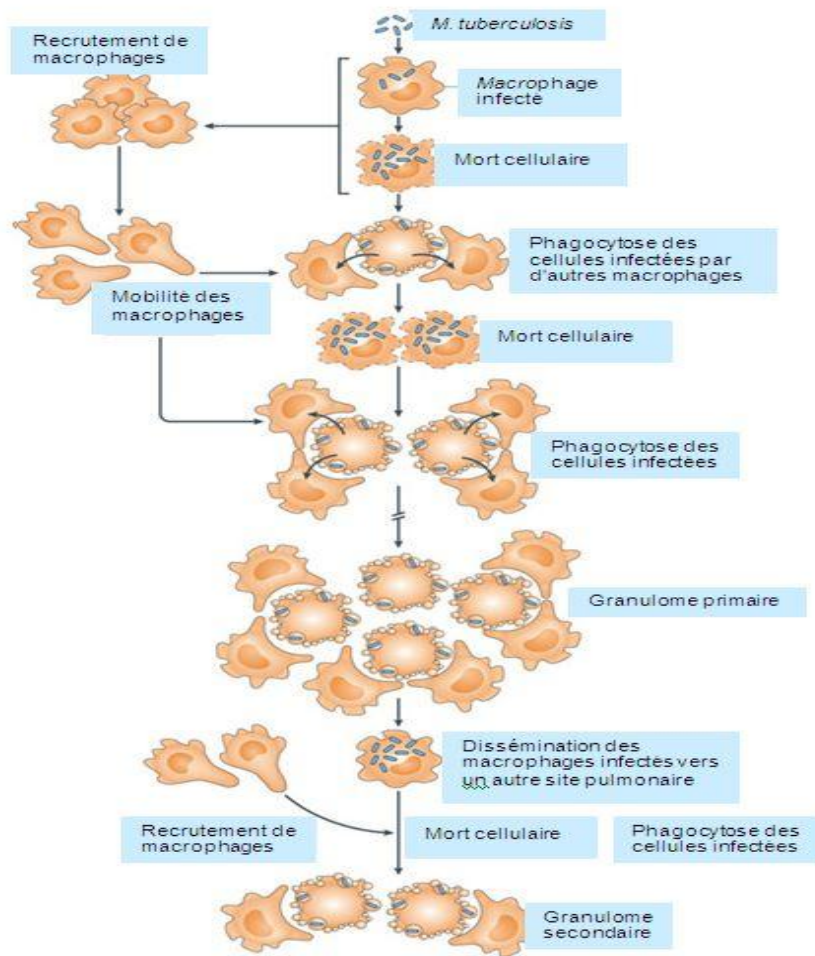
Mycobacterium tuberculosis ou bacille de Koch est l'agent le plus souvent responsable de la tuberculose humaine. La transmission est interhumaine, elle se fait par voie aérienne d'un sujet contagieux à un sujet sain par l'intermédiaire de fines gouttelettes porteuses de bacilles éliminées dans l'air : les « gouttelettes de Pflügge ». Après inhalation, quelques bacilles parviennent aux alvéoles pulmonaires. Ceci évolue vers une réaction locale aspécifique où les bacilles sont phagocytés par les macrophages puis dégradés et éliminés. En cas de diminution des défenses immunitaires innées, si l'infection est importante ou si la bactérie est virulente, les bacilles ne sont pas détruits mais se multiplient au sein du macrophage [14].

1.2. Formation de la lésion primaire

La lésion primaire, ou nodule primaire se situe dans le parenchyme pulmonaire dans 95% des cas, il correspond à un foyer inflammatoire contenant quelques centaines de bacilles. Durant la phase pré-immune, les bacilles tuberculeux sont phagocytés par les macrophages alvéolaires où ils se multiplient. Cette micro-colonie bactérienne intra-cellulaire va aboutir à la lyse des macrophages infectés et à la libération des bacilles qui seront de nouveau phagocytés par d'autres macrophages.

De ce site initial, les bacilles tuberculeux sont drainés par les macrophages vers les ganglions régionaux, le plus souvent hilaires, éventuellement latéro-trachéaux si le nodule siège à la partie apicale du poumon. L'association du nodule primaire et de l'adénopathie périphérique constitue le complexe primaire [7].

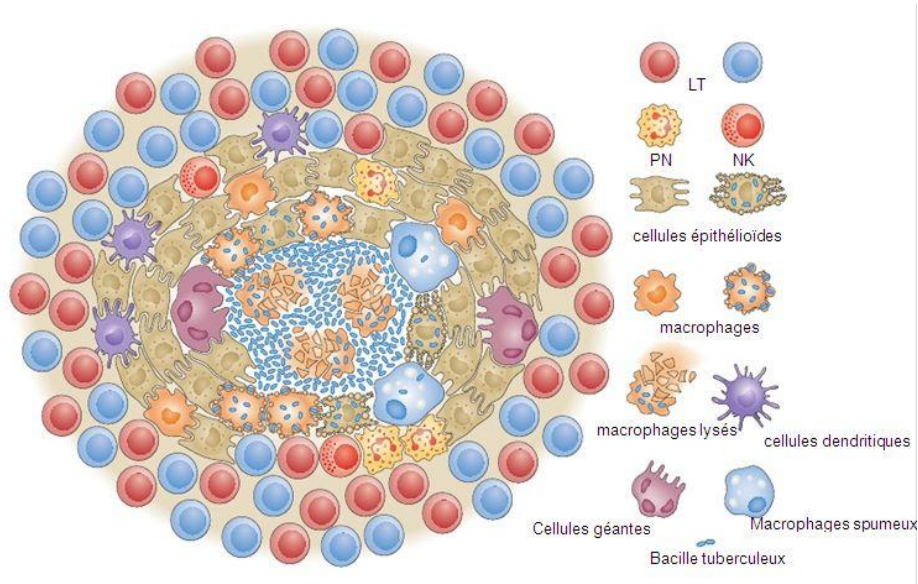
Figure 1. Formation de la lésion primaire



La phase immune a lieu dans un délai de deux à trois semaines, qui correspond à la phase d'immunité cellulaire retardée, impliquant les lymphocytes T. Dans les ganglions, les LT vont interagir par l'intermédiaire de leurs récepteurs avec les antigènes de *M. tuberculosis*. Ces cellules après s'être multipliées localement vont migrer dans l'organisme et gagner le foyer infectieux primaire où elles vont déclencher une réaction inflammatoire, ce qui aboutit à la formation de granulomes. L'infiltration tardive du granulome primaire par les CD4+ et CD8+ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé, contenant l'infection. L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de l'apparition de la nécrose caséuse qui est très évocatrice d'une infection tuberculeuse sur les coupes histologiques [14].

Figure 2. Organisation du granulome primaire

Au centre : les macrophages au bord du foyer de nécrose caséuse. Bacilles tuberculeux présents dans la nécrose caséuse avec un métabolisme ralenti. En périphérie : lymphocytes $CD4^+$ et $CD8^+$ et de fibroblaste qui forment une capsule, zone mieux oxygénée permettant une multiplication active du bacille tuberculeux en périphérie du granulome.



Le développement du granulome est asymptomatique, la seule manifestation est le virage tuberculinique ou la positivité des tests immunologiques (Quantiféron® et TspotTB®). Ces tests immunologiques positifs traduisent la réaction d'hypersensibilité retardée qui a lieu en cas d'infection tuberculeuse.

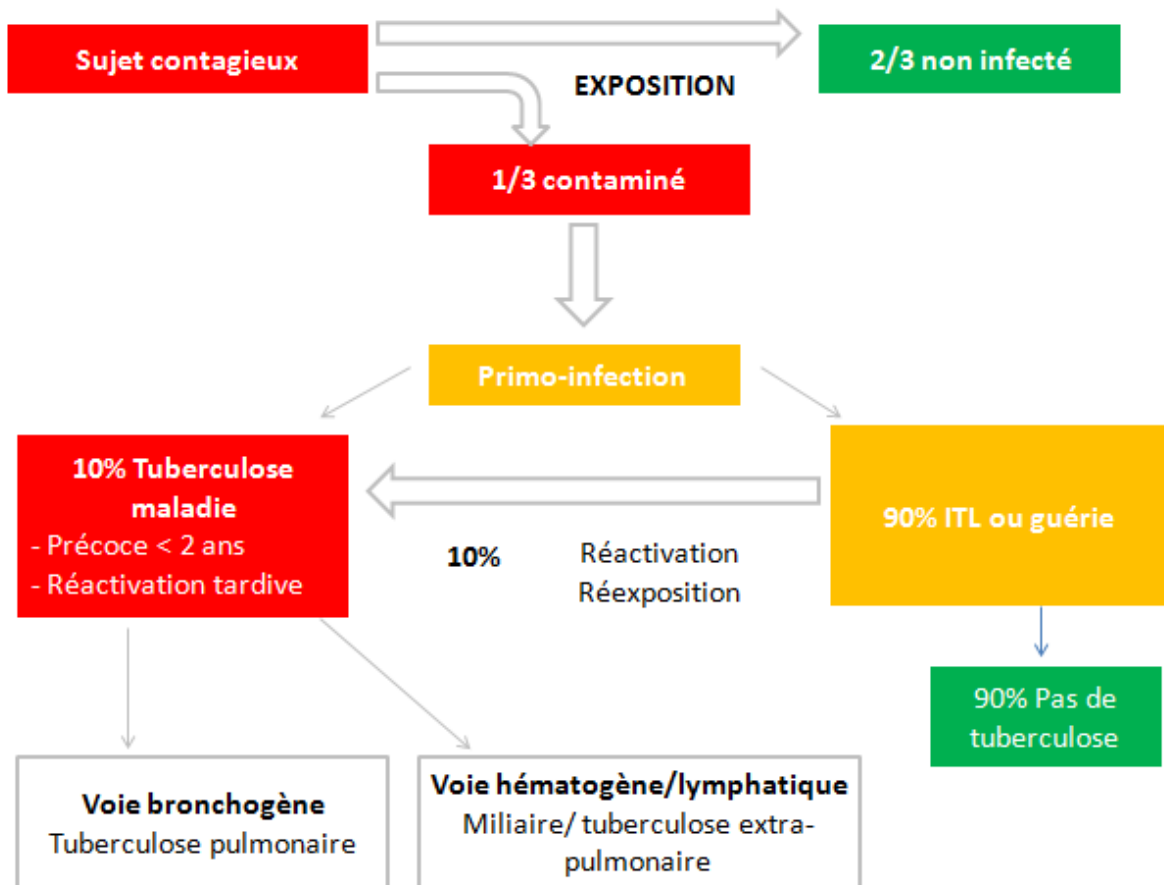
Le nodule primaire peut disparaître ou au contraire augmenter de taille et s'étendre au parenchyme ou plèvre adjacente, expliquant la survenue d'épanchements pleuraux dans la primo-infection de l'enfant. Il peut également se caséifier. C'est à ce stade que le risque de dissémination hématogène est le plus important. En effet, dans un petit nombre de cas, les bacilles du complexe primaire vont se disséminer dans l'organisme par la circulation sanguine. Cette dissémination peut entraîner des lésions soit focales, soit de type miliaire, dans différents viscères. Elle peut évoluer vers un ou plusieurs foyers de tuberculose : la forme la plus redoutable à ce stade est la méningite.

1.3. Evolution de la nécrose caséuse

Dans 90 % des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu, grâce à l'hypersensibilité retardée qui a lieu entre 2 et 8 semaines. Cette réaction empêche l'évolution de la dissémination, l'enfant reste asymptomatique et les lésions guérissent. Les petits foyers de nécrose caséuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroît et le foyer se calcifie. Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie. Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Leur métabolisme est ralenti, c'est l'infection tuberculeuse latente.

Dans 10% des cas d'infection tuberculeuse, la multiplication bacillaire n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier et la tuberculose maladie se déclare. Cette phase de progression peut être rapide et survenir immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. Elle apparaît en règle générale dans l'année qui suit l'infection initiale [14, 15].

Figure 3. Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose



2. Epidémiologie

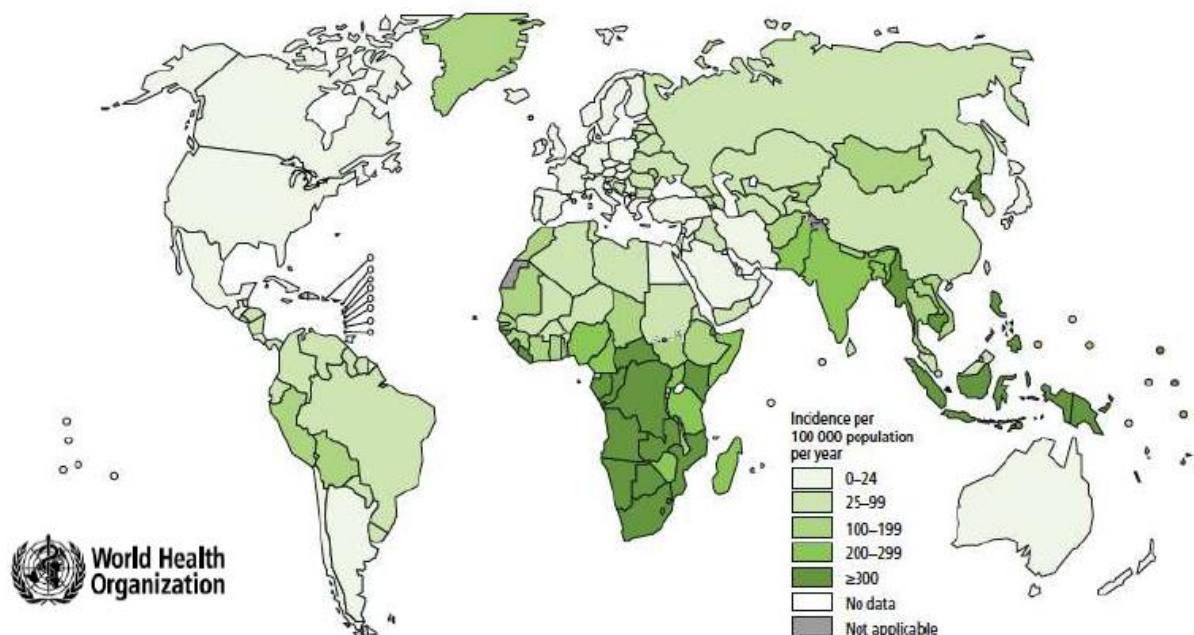
2.1. Epidémiologie mondiale

La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.

En 2016, 10,4 millions de personnes ont contracté la tuberculose et 1,7 million en sont mortes (dont 0,4 million ayant aussi le VIH). Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. On estime qu'en 2016, 1 million d'enfants ont développé la tuberculose et 250 000 en sont morts [12, 16].

Les sept principaux pays touchés par la tuberculose sont : l'Inde, suivi de l'Indonésie, la Chine, les Philippines, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du Sud ; ils réunissent 64% des cas.

Figure 4. Distribution géographique dans le monde de la tuberculose en 2016



La tuberculose multirésistante (TB-MDR) demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine, le médicament de première intention le plus efficace, dont 490 000 sont des cas de TB-MDR [17].

On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 53 millions de vies entre 2000 et 2016. Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030 fait partie des cibles pour la santé, et représente l'un des objectifs de développement durable adoptés en 2015.

En 2015, 10% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde survenaient chez des enfants, soit un million. La majorité des cas étaient rapportés en Afrique sub-saharienne et en Asie du sud-est. Le nombre de décès de l'enfant par tuberculose était de 210 000, dont 24% étaient co-infectés par le VIH. Les enfants de moins de 5 ans, qui comptent environ 50% des cas de tuberculose pédiatrique, sont des personnes les plus à risque de développer une forme grave de tuberculose et donc le plus à risque de décès [18].

2.2. Epidémiologie en Europe

En 2017, 55 337 cas de tuberculose ont été signalés dans les 31 pays de l'Union européenne, ce qui correspond à un taux de 10,7 cas pour 10^5 habitants [19].

Les enfants de moins de 15 ans représentaient 4,4% des cas de tuberculose, ce qui correspond à un taux de 2,9 cas pour 10^5 habitants. Les taux les plus élevés chez les enfants âgés de 0 à 4 ans ont été observés en Bulgarie et en Roumanie. 33% des cas de tuberculose étaient d'origine étrangère, 20% provenaient d'un pays dont le taux de tuberculose est supérieur à 10 pour 10^5 habitants.

La tuberculose multi-résistante (TB-MDR) a été signalée pour 1041 (3,8%) des 27 339 cas ayant bénéficié d'un antibiogramme ; ce taux augmente à 10% dans les pays baltiques. La tuberculose ultra-résistante (TB-XDR) a été retrouvée pour 24,3% des 770 cas de TB-MDR testées pour un antibiotique de deuxième intention. Après être resté à 0,3 cas pour 10^5 habitants de 2013 à 2016, le taux de TB-MDR a diminué à 0,2 en 2017. Au cours de cette même période, la proportion de résistance aux médicaments anti-tuberculeux de deuxième ligne a augmenté, en particulier en Lituanie et Roumanie où plus de 45% des cas de TB-XDR ont été signalés [17].

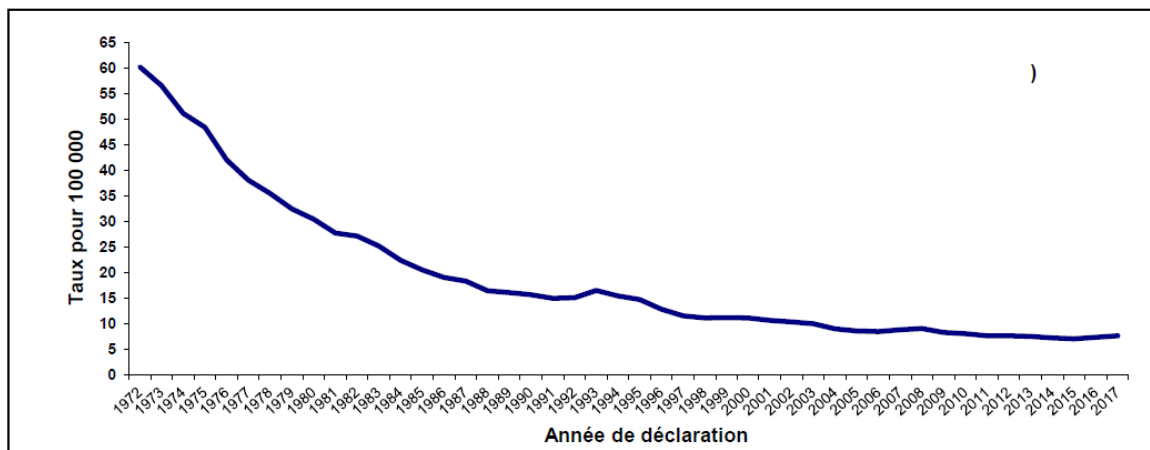
2.3. Epidémiologie en France

2.3.1. Caractéristiques générales

En France, comme dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, la maladie est devenue moins fréquente et son incidence a très fortement diminué entre le début des années 70 et la fin des années 80. La tendance générale durant les 30 dernières années reste à la baisse avec cependant une légère augmentation de l'incidence en 2016 et 2017 [12].

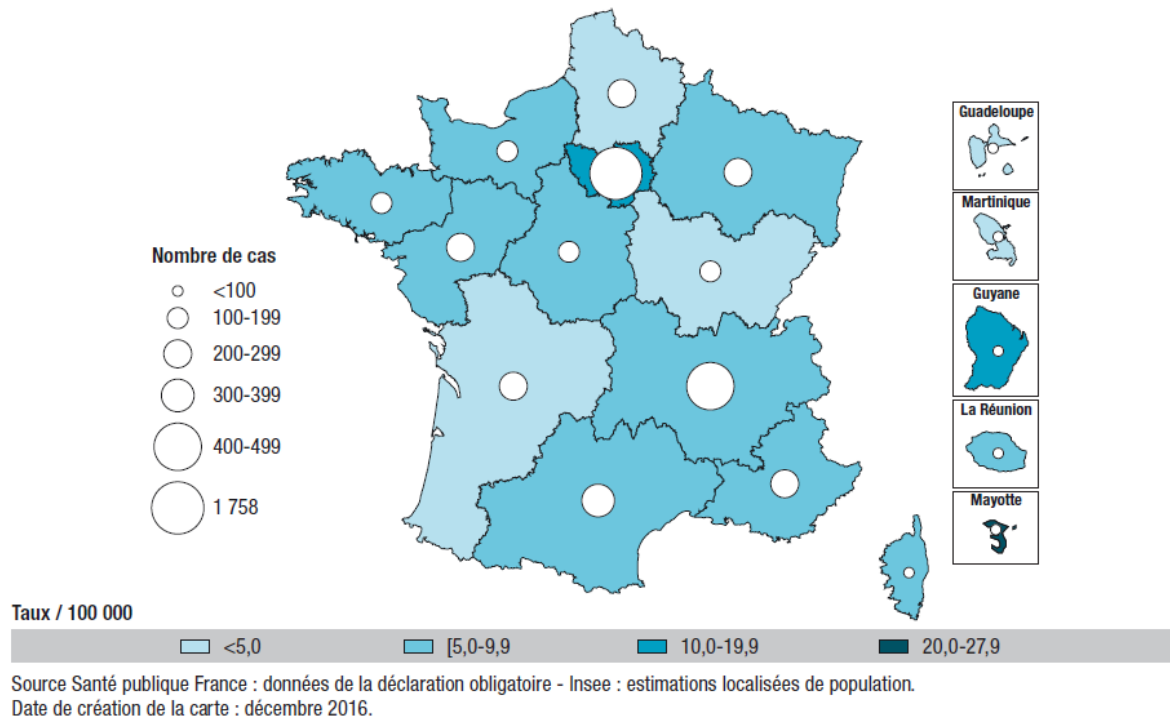
Le nombre de cas de tuberculose augmente sensiblement de 7,5 cas pour 10^5 habitants en 2017, comparé à 7,1 en 2015 et 7,2 cas pour 10^5 habitants en 2016. L'incidence nationale moyenne, inférieure à 10 cas/ 10^5 habitants/an depuis plus de 10 ans, masque cependant des disparités territoriales importantes [20].

Figure 5. Taux de déclaration en France de 1972 à 2017 (Santé publique France)



Les régions concentrant le plus grand nombre de cas sont celles où sont présentes les plus grandes agglomérations (Paris, Lyon, Marseille notamment). En termes de taux d'incidence, Mayotte, la Guyane et l'Île-de-France sont les trois territoires français ayant des taux très supérieurs à ceux observés dans les autres régions.

Figure 6. Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de la tuberculose (pour 100 000) par région de déclaration, France entière, 2015 (n = 4741) (Santé publique France)



2.3.2. *Epidémiologie hétérogène selon les groupes de population*

La distribution hétérogène de la maladie est également observée dans certains groupes de population. L'incidence chez les personnes nées hors de France est dix fois supérieure à celle des personnes nées en France. Maladie sociale, la tuberculose affecte plus particulièrement les groupes les plus pauvres de la population, notamment les personnes sans domicile fixe chez qui l'incidence dépasse de très loin celle des autres groupes, et les personnes détenues qui cumulent souvent de nombreux facteurs de vulnérabilité.

Il a été démontré que la précarité, la dégradation des conditions socio-économiques touchant plus particulièrement certaines populations, la migration en provenance de pays à forte endémie tuberculeuse, la baisse de vigilance des professionnels de santé et la pathologie VIH-SIDA étaient des facteurs de risque liés à la survenue de la tuberculose. En France, en 2017, l'incidence de la tuberculose chez les détenus est de 97/10⁵, et de 219/10⁵ chez les sans abris.

Les personnes nées à l'étranger ont un risque élevé d'avoir été exposées au bacille tuberculeux dans leur pays d'origine, compte tenu du niveau de prévalence de la maladie qui

y est élevé. Pour une part importante d'entre eux, la tuberculose maladie est le témoin d'une infection acquise dans le pays d'origine [21].

Figure 7. Taux de déclaration de tuberculose maladie par groupe d'âge et lieu de naissance en France en 2015. (Santé publique France)

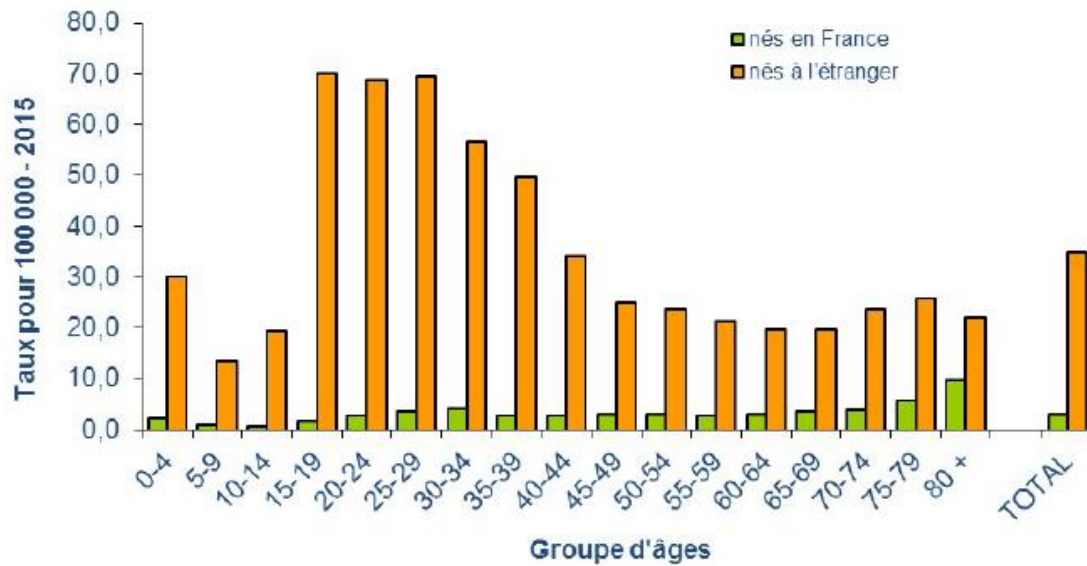
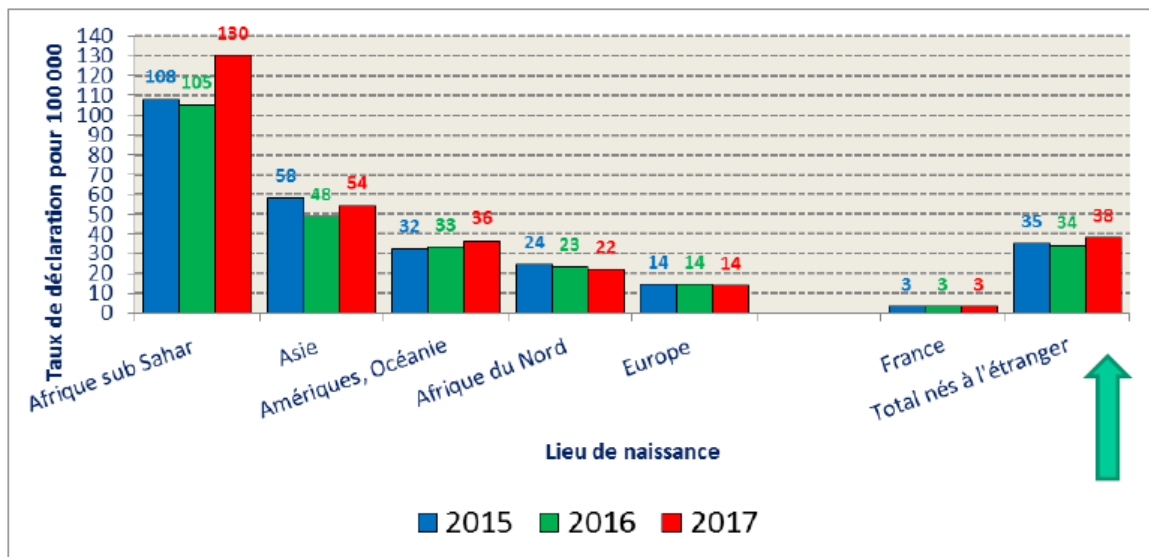
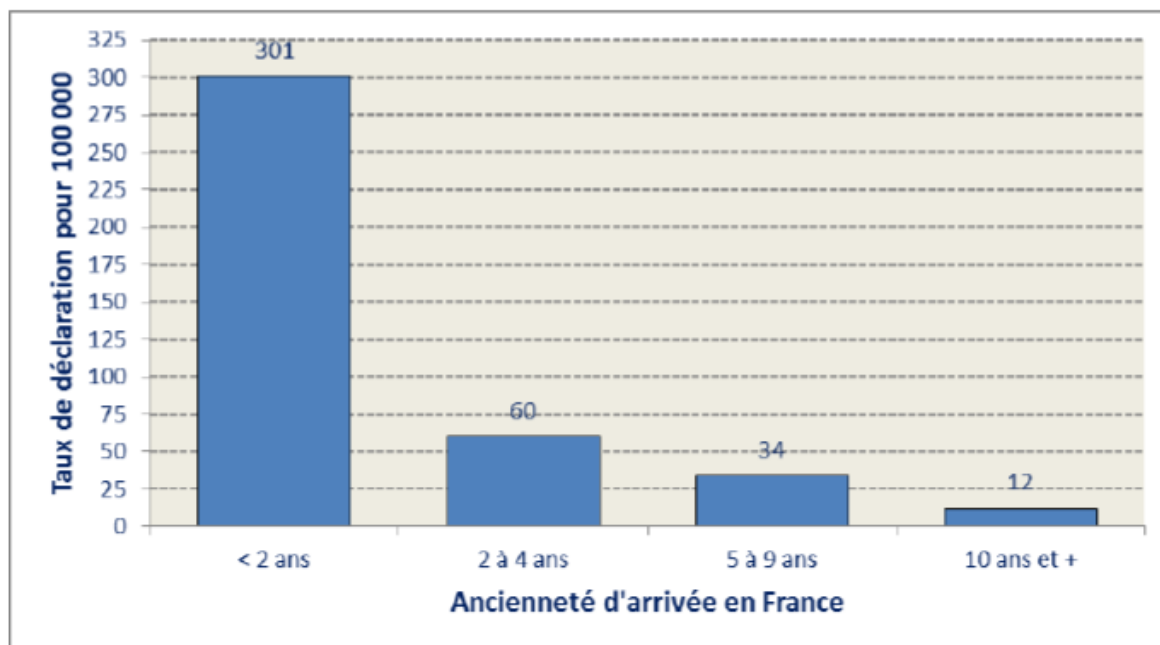


Figure 8. Taux de déclaration de tuberculose maladie par lieu de naissance en France de 2015 à 2017 pour 100 000 habitants.



L'arrivée en France de cette population étrangère atteinte de tuberculose est récente, moins de 2 ans, pour la majeure partie de la population immigrée [22].

Figure 9. Taux de déclaration de TM chez les personnes nées hors de la France selon leur ancienneté. (*SpF*)



2.3.3. *Epidémiologie des cas de tuberculose multirésistante*

Le nombre annuel de cas de tuberculoses multirésistantes (MDR, résistantes aux deux principaux médicaments de première ligne, l'Isoniazide et à la Rifampicine) était compris entre 30 et 80 cas entre 1992 et 2011. Il s'agit le plus souvent de personnes nées à l'étranger, principalement en Europe de l'Est ou en Afrique. Depuis 2012, ce nombre a augmenté et se situe autour de 80 à 100 cas par an (82 cas en 2017). Cette augmentation étant en très grande partie liée à des souches isolées chez des malades nés en Europe de l'Est [17,37].

2.3.4. *Epidémiologie chez l'enfant*

En France, hormis en 2008 (+3%) et en 2014 (+1%), le nombre de cas a diminué chaque année chez les enfants nés après 2006 comparativement aux cas déclarés dans la même classe d'âge en 2005. Ce nombre en baisse en Ile de France alors qu'il augmentait en France métropolitaine hors Ile de France. Le nombre de cas en Guyane est faible et stable. Les variations moyennes entre 2007 et 2015 étaient de -31%/an en Ile de France et de +15%/an en

France métropolitaine hors Ile de France. Dans cette dernière zone géographique, la plupart des cas non vaccinés était en diminution depuis 2012. On note également dans cette zone qu'entre 40 et 50% des cas éligibles à la vaccination, n'étaient pas vaccinés par le BCG chaque année, sauf en 2008 : 74%. Le nombre de cas de tuberculose sévère chez les enfants nés après 2006 était en moyenne de 2,2 méningites et 1,4 milliaire par an entre 2007 et 2016. Parmi les cas sévères, le nombre de cas chez des enfants éligibles à la vaccination BCG et non vaccinés variait chaque année entre 1 et 4, c'est-à-dire le nombre de cas qui aurait pu être évité par la vaccination [23]. Le nombre de tuberculose sévère chez l'enfant est illustré par le tableau 1.

Tableau 1. Nombre de cas sévères de tuberculoses notifiés chez l'enfant en fonction de l'année de déclaration et de l'âge, France entière, 2007-2015

Année de déclaration	Âge des cas (années)	Nombre de tuberculoses méningées	Nombre de tuberculoses milliaires	Total	Nombre de cas éligibles au BCG non vaccinés
2007	0-1	1	0	1	1
2008	0-2	0	0	0	0
2009	0-3	1	1	2	1
2010	0-4	2	1	3	1
2011	0-5	2	0	2	1
2012	0-6	6	3	9	3
2013	0-7	3	3	6	4
2014	0-8	5	2	7	1
2015	0-9	0	3	3	3

2.4. Surveillance de la tuberculose en France

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. Son objectif a tout d'abord été la réalisation d'une enquête « médicosociale » autour du malade. A partir de 1982, la déclaration obligatoire a été orientée vers un objectif de surveillance épidémiologique.

La déclaration des ITL chez les enfants de moins de 15 ans est également obligatoire depuis 2003. Elle est aujourd'hui élargie au moins de 18 ans. La prise en charge de ces ITL est déterminante pour limiter l'évolution vers une tuberculose maladie en population pédiatrique.

Les fiches de déclaration obligatoire (illustrées en Annexe 1) sont transmises par les déclarants (médecins ou biologistes) à l'Agence régionale de santé (ARS) de leur région qui partage les informations avec les CLAT (Centre de Lutte AntiTuberculeuse) afin de réaliser au plus vite les investigations autour du cas. Ces investigations permettent le dépistage des cas secondaires et de mettre en place les mesures nécessaires afin de contrôler la transmission de la maladie. La déclaration est donc la principale source d'informations sur la situation épidémiologique en France [1,11, 17].

La surveillance des issues de traitement des patients atteints de tuberculose est un élément essentiel de la lutte antituberculeuse, elle est obligatoire depuis 2007. Elle permet d'identifier les cas qui ont achevé leur traitement et qui sont considérés comme guéris, ainsi que les cas qui n'ont pas complété leur traitement et qui, s'ils sont contagieux, peuvent continuer à transmettre l'infection dans la communauté. Entre 2008 et 2014, seuls 65% des cas de tuberculose rapportés dans la déclaration obligatoire avaient une information renseignée sur l'issue de traitement. Les trois quarts de ces patients avaient achevé le traitement et étaient considérés comme guéris. Cette proportion était inférieure à l'objectif de l'OMS d'atteindre 85% de succès thérapeutique.

3. Facteurs de risques d'infection tuberculeuse

3.1. Risque d'exposition

La probabilité d'être contaminé par un sujet tuberculeux dépend de la prévalence de la tuberculose pulmonaire active dans la population considérée. La contagiosité est d'autant plus importante que le nombre de bacilles présents dans l'expectoration est élevé.

Le risque de contamination est influencé par plusieurs facteurs dont le plus important est la promiscuité [10,24].

3.2. Risque d'infection

La contagiosité du sujet source est un facteur déterminant du risque d'infection, selon la fréquence de la toux, la densité des bacilles dans l'expectoration, et des souches de bacilles tuberculeux. Le degré d'exposition entre le sujet source et le sujet susceptible est un élément du risque d'infection, soit l'intensité et la durée d'exposition. Le risque de devenir infecté

augmente avec l'intimité du contact. La susceptibilité à l'infection du sujet exposé dépend de l'état de santé et des facteurs génétiques [10, 13].

Au niveau de la collectivité, le risque d'infection est mesuré ou estimé par la proportion annuelle de sujets primo-infectés ou réinfectés par le BK. Il est de l'ordre de 1 à 2% dans les pays en voie de développement et compris entre 0,1 et 1 % dans les pays industrialisés. On estime qu'en moyenne, un sujet dont l'expectoration est positive à l'examen microscopique direct infecte 10 personnes en un an.

3.3. Risque de développer une tuberculose maladie

La tuberculose maladie chez l'adulte est le résultat d'une réinfection dans les populations à haut risque, et d'une réactivation dans les populations à bas risque. Le risque cumulatif pour une personne infectée de devenir malade est de l'ordre de 10%, ce risque est lié à l'âge et au temps.

Un déséquilibre entre le bacille de Koch et les défenses immunitaires du sujet infecté modifie le risque de développer une tuberculose maladie. Les différents facteurs de risques intrinsèques sont l'infection par le VIH, les déficits immunitaires, les traitements immunosuppresseurs, le diabète, la dénutrition, et l'alcoolisme.

Les facteurs de risques extrinsèques comportent la promiscuité, la vie urbaine et le bas niveau socio-économique. La morbi-mortalité de la tuberculose augmente avec le délai entre le diagnostic et l'instauration du traitement, en lien avec la difficulté d'accès aux soins [10].

3.4. Particularités pédiatriques

Des facteurs génétiques de susceptibilité jouent un rôle significatif. Ces facteurs contribuent à la grande variation de l'histoire naturelle de l'infection tuberculeuse selon les individus, et interviennent dès la phase précoce de l'infection. Plusieurs déficits immunitaires congénitaux ou acquis sont connus comme facteurs de risque d'infections mycobactériennes, bactériennes ou virales. Certains déficits de transmission mandélicienne expose à une susceptibilité ciblée par les mycobactéries. Neufs gènes de susceptibilité aux infections graves ont été identifiés, principalement sur la voie IL-12-interféron γ . La recherche de ces déficits doit être réalisée chez les enfants en cas de formes sévères de tuberculose sans facteur de risque connu [25].

Tous les enfants et adolescents vivant sous le même toit ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire doivent bénéficier d'un dépistage, même si le patient source n'expectore pas de bacilles (absence de BAAR à l'examen direct des crachats). Il ne faut pas attendre les cultures pour mettre en place le dépistage [1, 13, 24].

Le risque principal d'évolution vers une tuberculose maladie dépend de l'âge de l'enfant [7, 8], ceci est illustré par le tableau 2. Les facteurs de risque associés au risque d'infection chez les enfants est illustré par le tableau 3. Parmi les enfants exposés à un cas de tuberculose pulmonaire à leur domicile, il est montré qu'un pourcentage moyen de 20 à 25 % de ces enfants est infecté.

Tableau 2. Risque d'évolution vers une TM après une infection tuberculeuse en fonction de l'âge de l'enfant.

Risque après la primo-infection en %	Infection latente	Maladie intra-thoracique	Méningite et ou miliaire
< 1 an	50	30 - 40	10 - 20
1– 2 ans	70 - 80	10 - 15	2 - 5
2– 5 ans	95	5	0,5
5 – 10 ans	98	2	< 0,5
>10 ans	80 - 90	10 - 20	< 0,5

Tableau 3. Facteurs de risque d'infection et de progression vers la maladie chez des enfants exposés à un cas de tuberculose respiratoire

Facteurs de risque	Augmentant le risque d'infection	Augmentant le risque de progression vers une TM
Liés au contamineur	Nombre croissant de bacilles à l'examen direct Caverne à la radiographie Tabagisme actif	Caverne à la radiographie
Liés à l'enfant exposé	Mauvaise condition socio-économique Né dans un pays de forte incidence Adolescent Lien familial au 1 ^{er} degré avec le contamineur Tabagisme actif Tabagisme passif	Age < 5 ans Immunodépression Insuffisance rénale Diabète
Facteurs liés aux conditions d'exposition	Durée d'exposition Répétition des expositions Confinement lors de l'exposition Proximité nocturne avec le contamineur	

4. Infection tuberculeuse latente

4.1. Définition

L'ITL est un syndrome clinique témoignant de trois évènements : il y a eu exposition à *M. tuberculosis*, une infection s'est développée, le bacille a été contrôlé par la réponse immunitaire et réduit à un état quiescent. Par conséquent, le diagnostic d'ITL est déterminé par l'absence de maladie clinique et par la positivité d'un test immunologique. Cependant, une évolution secondaire vers une TM est possible [22, 27].

4.2. Intradermoréaction à la tuberculine

L'IDR a longtemps été le seul test validé capable d'identifier une ITL chez l'enfant. L'importance de la réactivité tuberculinique est corrélée au risque de TM ultérieure, y compris en population vaccinée par le BCG [27].

L'IDR disponible en France est le Tubertest® : 0,1mL = 5 unités tuberculiques de PPD-S, un flacon contient dix doses de 0,1mL. L'injection intra-dermique de 0,1mL avec une aiguille courte se fait à la face antérieure de l'avant-bras. Son caractère intradermique est attesté par l'apparition d'une papule pâle bien délimitée en « peau d'orange » disparaissant en quelques minutes. Le test est lu entre 48 et 72h après l'injection. La mesure porte sur le plus grand diamètre transversal de l'induration.

Les faux négatifs sont associés aux injections trop profondes, une lecture trop tardive ou sous-estimée, une immunodépression ou une infection récente. Les faux positifs sont associés aux infections par d'autres mycobactéries ou la vaccination par le BCG. L'interprétation de l'IDR en population vaccinée est réservée aux situations où le risque d'infection est nettement supérieur à la population générale. Ce qui correspond aux enfants exposés à un cas de tuberculose contagieuse ou dans des situations cliniques évocatrices de tuberculose.

En population vaccinée par le BCG, une induration supérieure à 15 mm témoigne d'une infection tuberculeuse. Ce seuil est abaissé à 10 mm dans les situations les plus à risque, quand l'enfant est étroitement exposé au cas source très bacillifère ou porteur de caverne à la radiographie de thorax.

En l'absence de vaccination par le BCG, une induration supérieure à 10 mm est en faveur d'une ITL. Ce seuil est abaissé à 5 mm dans les situations à risque [18].

4.3. Tests interféron γ

La découverte d'antigènes spécifiques de *M tuberculosis* et absent du BCG a abouti au développement de tests sanguins. Ces tests mesurent la libération d'interféron γ par les lymphocytes du patient, après stimulation par ses antigènes spécifiques : ESAT-6, CFP-10, TB7.7.

En France, deux tests IGRA sont disponibles : le T spot-TB® et le Quantiféron®. Leur valeur prédictive négative est élevée en dehors de l'immunodépression. Les avantages sont une réalisation facile, un résultat rapide, une interprétation objective et l'absence de nécessité d'une seconde consultation pour obtenir le résultat [28].

Depuis 2017, la HCSP recommande son utilisation à la place de l'IDR chez les enfants de moins de 5 ans exposés à un cas de TM respiratoire. Les tests IGRA ont une meilleure

spécificité que l'IDR, faisant privilégier ce test en première intention chez l'enfant vacciné. Les sensibilités respectives des tests IGRA et IDR sont comparables, la concordance entre les deux tests n'est pas totale. En cas de forte suspicion clinique avec un premier test négatif, un deuxième test peut être réalisé.

Un IGRA faux positif peut être observé au cours de rares colonisations ou infections par *M. kansasii*, *M. marinum* ou *M. szulgai* (mycobactéries environnementales exprimant les gènes ESAT-6 et CFP-10). Les faux négatifs peuvent tenir à l'ancienneté de l'exposition à *M. tuberculosis* (disparition ou diminution de la réponse mémoire effectrice), ou à une non-réponse du système immunitaire du sujet aux antigènes étudiés dans les tests par modification du répertoire antigénique des réponses mémoires spécifiques.

Leur spécificité est comprise entre 88 et 99 %, même en population vaccinée par le BCG. La sensibilité de ces tests est très dépendante du statut immunitaire et chez le sujet immunocompétent, elle est comprise entre 80 et 88 % et de fait un test négatif ne peut exclure le diagnostic d'infection. Cependant, leur valeur prédictive négative d'évolution vers la maladie dans les deux ans en pays de faible endémie est autour de 97 - 99 % [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

4.4. Le dépistage de l'ITL

L'OMS recommande fortement le dépistage des ITL. Leur prise en charge dans les groupes à haut risque, constitue une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose dans les pays où l'incidence est faible. Les groupes à haut risque sont composés des contacts autour d'un cas source, les migrants, les patients immunodéprimés, les personnels de santé et les personnes vulnérables (SDF, détenus). Le risque des patients porteurs d'ITL évoluant vers une TM est récapitulé en Annexe 2.

Depuis 2003, la déclaration obligatoire portait sur les ITL chez les patients de moins de 15 ans. Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande d'élargir aujourd'hui jusqu'à l'âge de 18 ans pour le dépistage et le traitement de l'ITL [22]. Il recommande également le développement du Rapport d'Activité et de Performance (RAP) des CLAT, qui permet de recueillir des informations essentielles sur les cas d'ITL en France [20].

En population pédiatrique, le dépistage concerne :

- tout enfant partageant le domicile et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose respiratoire ;
- tout enfant de moins de 5 ans ayant un contact avéré, même de courte durée, avec une tuberculose pulmonaire ;
- tout enfant immunodéprimé ayant un contact avec un cas de tuberculose pulmonaire ;
- en cas d'exposition au sein d'une collectivité, les décisions de dépistage et de traitement sont adaptés en fonction des facteurs de risques des enfants de la collectivité et du degré de contagiosité du cas index ;
- Les enfants et adolescents de moins de 18 ans migrants, en provenance de pays dont l'incidence est supérieure à 40/100 000.

4.5. Traitement de l'ITL

Le traitement d'une ITL à bacilles à priori sensible repose sur une bithérapie par Isoniazide (INH) à la posologie de 10mg/kg/J et Rifampicine (RMP) 15mg/kg/J, pendant 3 mois. Les autres possibilités de traitement sont la monothérapie par INH pendant 9 mois ou la Rifampicine seule pendant 4 mois. Le traitement de l'ITL permet de réduire de 60 à 90% le risque d'évolution vers une TM [7, 13, 16].

En cas de bacilles multirésistants, la décision thérapeutique est complexe et dépend de la toxicité potentielle des molécules utilisables et l'estimation du risque de passage à une tuberculose maladie. Une association Pyrazinamide (PZA) et Ethambutol (ETB), ou PZA et Quinolone peut être proposée si le bacille est sensible à ces molécules. La durée est d'au moins 6 mois chez les patients immunocompétents, et 12 mois en cas d'immunodépression [7].

Un traitement prophylactique est nécessaire en cas de contage tuberculeux chez les enfants de moins de 2 ans, même en cas de tests immunologiques négatifs. Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à réévaluation.

5. Tuberculose maladie : forme intra-thoracique

5.1. Définition

Le diagnostic de tuberculose maladie est difficile chez l'enfant. En effet, les examens microbiologiques ont un faible taux de positivité dû au caractère paucibacillaire de la TM de l'enfant. Le consensus international de 2015 identifie les tuberculoses confirmées par un résultat microbiologique positif, et les tuberculoses non confirmées pour lesquelles le diagnostic a été posé par un faisceau d'arguments associant l'examen clinique, le contexte épidémiologique, la radiographie et les tests immunologiques [35, 36].

5.2. Anamnèse

Les données de l'interrogatoire sont importantes à recueillir, afin de rechercher l'adulte contamineur dans l'entourage proche ou à l'école. Le plus souvent, le contamineur est connu, il s'agit d'un des deux parents ou d'un proche de la famille. Lorsque le contamineur est identifié, il est indispensable de réaliser une enquête autour du cas source afin de rechercher d'autres personnes infectées [9].

5.3. Examen clinique

De nombreux cas de TM pédiatriques sont asymptomatiques. La présence de symptômes est plus fréquente chez les enfants de moins de 2 ans. Ils peuvent être composés de : toux, fièvre, fatigue, anorexie, mauvaise croissance pondérale, auscultation anormale, dyspnée, tachypnée, voire détresse respiratoire.

5.4. Particularité en fonction de l'âge

La tuberculose congénitale ou immédiatement post-natale est extrêmement symptomatique. La tuberculose congénitale, est secondaire à une bacillémie tuberculeuse pendant la grossesse avec atteinte placentaire ou du tractus génital. Le fœtus est contaminé par voie hématogène à partir du placenta, provoquant une atteinte hépatique et respiratoire ou la contamination est réalisée par inhalation du liquide amniotique infecté, provoquant une atteinte respiratoire et digestive. A la naissance, l'enfant peut présenter alors une détresse respiratoire, une hépto-splénomégalie ou une fièvre. Le pronostic est grave, la mortalité est de 50%. La

distinction entre la tuberculose du nouveau-né contaminé après la naissance par une mère bacillifère et la tuberculose congénitale est difficile, la prise en charge est cependant la même.

La tuberculose du nourrisson est plus symptomatique que celle de l'enfant plus grand. Les principaux symptômes sont : la toux, la fièvre et les anomalies auscultatoires avec la présence de râles bronchiques ou de *wheezing*. Le risque de développer une forme disséminée est plus important. Les formes pulmonaires sont marquées par l'augmentation du risque d'anomalie trachéo-bronchique et de fistulisation. La fistulisation d'un ganglion latéro-bronchique peut réaliser un tableau d'asphyxie par inondation des voies aériennes.

Les adolescents développent une forme de tuberculose maladie proche de celle de l'adulte avec la constitution de caverne symptomatique [7, 9].

5.5. Diagnostic radiologique

5.5.1. Indication des examens

Dans la tuberculose maladie, la radiographie de thorax est l'examen de première intention. Elle peut suffire dans l'exploration des primo-infections non compliquées mais elle est souvent insuffisante. Le scanner thoracique a une meilleure sensibilité, il permet de détecter les lésions de petites tailles ou dans les zones mal explorées par la radiographie standard (apex, sous pleurale, juxta-médiastinale ou diaphragmatique) [7, 16, 38].

5.5.2. Atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire médiastinale ou hilare représente la lésion caractéristique de la primo-infection tuberculeuse chez l'enfant.

Le scanner thoracique permet d'identifier 83 à 100% des adénopathies dans la tuberculose de l'enfant. Les ganglions ont un centre hypodense correspondant à la nécrose caséuse, les calcifications sont possibles même chez le nourrisson. Des localisations multiples sont observées dans presque tous les cas. Les localisations préférentielles sont : sous-carinaire, hilare et paratrachéale droite. Ces adénopathies peuvent comprimer les voies aériennes adjacentes et provoquer des troubles ventilatoires d'aval, ce qui est fréquent chez le nourrisson. Les atélectasies segmentaires ou lobaires concernent surtout les enfants de moins de 2 ans dû à la compression d'un arbre trachéo-bronchique étroit.

5.5.3. *Atteinte parenchymateuse*

Le complexe primaire est rarement observé. Dans la plupart des cas, il s'agit d'opacités segmentaires ou lobaires, parfois moins systématisées. Ces opacités peuvent contenir des zones hypodenses correspondant à la nécrose tissulaire. L'aspect centrolobulaire mesurant moins de 2 cm peut être observé dans 40% des TM pédiatriques. Lorsque les nodules sont plus petits, micronodulaires, et plus disséminés, ceci marque la diffusion hématogène du bacille, ce qui est souvent constaté chez le jeune nourrisson. Il peut s'agir d'une miliaire tuberculeuse.

L'adolescent peut présenter des infiltrats au niveau des apex, des cavernes uniques ou multiples délimitées par des parois épaisses et irrégulières. On peut également retrouver des images d'abcès pulmonaires, voire d'abcès froid.

5.5.4. *Epanchement pleural*

L'atteinte pleurale est peu fréquente en pédiatrie, elle est observée chez les enfants de plus de 10 ans. Des formes nodulaires pleurales peuvent être observées. Le liquide pleural lorsqu'il est ponctionné est à prédominance lymphocytaire.

5.5.5. *Formes disséminées*

L'aspect de miliaire tuberculeuse est dû à la dissémination hématogène des bacilles. La radiographie de thorax standard peut être normale au début des symptômes. Les micronodules (2-3mm) sont détectables après 6 semaines. Le scanner thoracique détecte plus tôt ces lésions. Les micronodules sont alors de taille uniforme, à contours nets et réguliers. Leur distribution n'a pas de rapport avec les structures bronchiques, ils intéressent les compartiments interstitiels.

L'atteinte est diffuse dans les 2 champs pulmonaires, avec une prédilection pour les territoires inférieurs.

5.5.6. *L'atteinte bronchique*

Les sténoses bronchiques surviennent dans 10 à 40% des cas et peuvent être diagnostiquées par le scanner dans 90 % des cas. Les lésions correspondent à un

épaississement pariétal des bronches proximales et distales, des bourgeons endoluminaux, ou des bronches remplies de caséum.

5.5.7. Evolution et Séquelles

La surveillance radiologique du traitement s'effectue par la radiographie de thorax en première intention. Un aspect stable ou amélioré sur la radiographie et la négativité des prélèvements respiratoires signent l'inactivité de la maladie. Un scanner thoracique de fin de traitement doit être réalisé pour le suivi des lésions ultérieures.

Sous traitement, la radiographie des primo-infections se normalise en 6 à 24 mois dans deux tiers des cas, après une possible réaction de majoration paradoxale des lésions les trois premiers mois. Dans un tiers des cas, il peut persister une cicatrice qui peut se calcifier ou se fibroser. Les calcifications concernent le site de primo-infection, les foyers secondaires, mais surtout les adénopathies. Les lésions parenchymateuses séquellaires peuvent être marquées par des nodules denses, des lésions de fibroses (atteintes rétractiles, lésions d'emphysèmes paracicatricielles, bronchectasies focales de traction). Les cavernes évoluent vers un amincissement de leur paroi, elles peuvent disparaître, laisser une cicatrice nodulaire ou persister ce qui peut se compliquer par une greffe aspergillaire [39].

5.6. Diagnostic microbiologique

5.6.1. Prélèvements

En population adulte, le prélèvement de référence est le BK crachat, consistant au recueil des expectorations matinales à jeun. Les enfants expectorent rarement spontanément, l'aspiration gastrique ou BK tubage est le prélèvement utilisé pour recueillir les sécrétions issues des voies aériennes dégluties. L'aspiration est réalisée au mieux après 8 à 10h de jeûne, lorsque l'enfant est encore alité. En cas d'aspiration peu productive l'administration de sérum physiologique peut être réalisée [42].

Des méthodes alternatives sont développées et présentent un bon rendement : l'expectoration induite, l'aspiration nasopharyngée, le string-test et l'examen des selles.

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique n'a pas de rendement supérieur aux BK tubages chez l'enfant. La fibroscopie bronchique n'est pas à réaliser avec, pour seul but, l'identification microbiologique [40, 41, 42].

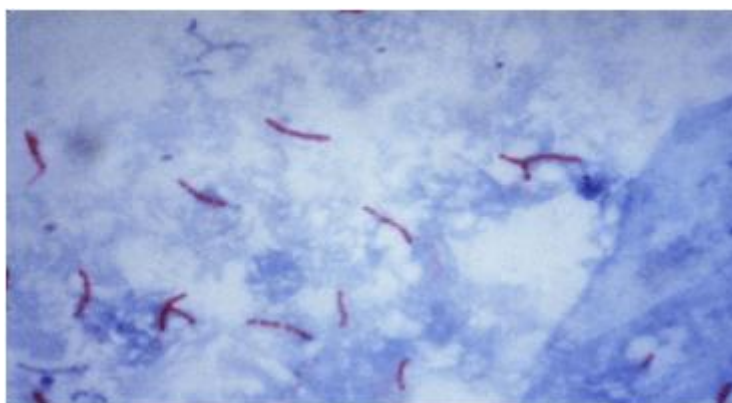
5.6.2. Examen direct

Afin de mettre en évidence les bacilles tuberculeux à l'examen microscopique, les propriétés d'acido-alcool-résistance des mycobactéries sont utilisées. Les colorations à la fuschine (Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (auramine) sont utilisées. La spécificité de l'examen microscopique est bonne mais non absolue, le caractère acido-alcool-résistant est commun à toutes les mycobactéries et ne permet pas de faire la distinction avec la tuberculose.

La sensibilité de l'examen direct est faible. Les techniques d'homogénéisation et de décontamination appliquées aux prélèvements ont pour effet de tuer les contaminants bactériens et la grande majorité des mycobactéries présentes. Il est estimé que 10 à 20% des mycobactéries présentes initialement restent viables après ces mesures. L'examen direct est positif lorsque la concentration bacillaire est supérieure à 10 000 bacilles par millilitre soumise à l'examen. Ceci est observé au maximum dans 20% des cas de tuberculose maladie de l'enfant.

Image 1. Aspect microscopique des BAAR en coloration de Ziehl-Neelsen

Les bacilles ont un aspect rouge sur fond bleu-gris



5.6.3. Culture

La culture est la méthode de référence pour le diagnostic de la tuberculose. Elle est plus sensible que la microscopie. Elle ne nécessite que 10 à 100 bacilles par millilitre de prélèvement pour être positive. Cependant, chez l'enfant, la culture est positive que dans 50% des cas maximum [16].

Sur milieu solide de Lowenstein-Jensen, le plus couramment utilisé, les colonies de *M.tuberculosis* sont détectées de 21 à 28 jours, jusqu'à 42 semaines en cas de prélèvement pauci-bacillifère. Les bacilles tuberculeux sont à croissance lente, 3 à 6 semaines. Depuis les années 1990, le développement de milieu de culture liquide (MGIT, MB BacT) permet de raccourcir le délai.

De nombreux tests peuvent être réalisés sur les bacilles obtenus en culture, comme la confirmation de l'appartenance au complexe *M.tuberculosis*, l'identification de l'espèce, et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par méthode phénotypique ou génotypique. L'antibiogramme doit être réalisé pour tout isolement de *M.tuberculosis*. Les antibiotiques testés sont l'Isoniazide, la Rifampicine et l'Ethambutol. La méthode des proportions est utilisée, ce qui correspond à un ensemencement réalisé dans les milieux où la concentration critique d'antibiotique est définie par la concentration nécessaire pour inhiber au moins 95% des souches sauvages [43].

5.6.4. Amplification génique

Les techniques d'amplification génique consistent à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *M.tuberculosis*. Cette méthode est rapide, de 2 à 8h. Les études pédiatriques récentes ont été réalisées avec le système Xpert® MTB/RIF. En population pédiatrique, la sensibilité est inférieure à celle de la culture. Elle est de 95-100% en cas de prélèvement positif à l'examen direct, soit riche en bacilles, et de 45-60% en cas de prélèvement négatif à l'examen direct et positif en culture. Ce système n'est d'aucune aide en cas de tuberculose non confirmée microbiologiquement [44, 45, 46].

En 2014, l'OMS a proposé le système Xpert® pour remplacer les examens microbiologiques usuels en cas d'enfant co-infecté par le VIH. Ces techniques d'amplification génique sont utiles en cas de diagnostic difficile, chez le nouveau-né ou les patients immunodéprimés.

5.7. Diagnostic immunologique

Les tests immunologiques (l>IDR et le test interféron γ) sont utilisés pour le diagnostic de l'ITL. Ces tests peuvent contribuer au diagnostic de tuberculose maladie chez l'enfant. Ce test immunologique peut être soit une IDR soit un test IGRA. Les tests IGRA ont une

meilleure spécificité que l'IDR, faisant privilégier ce test en première intention chez l'enfant vacciné. Les sensibilités respectives des tests immunologiques sont comparables. Une IDR ou un test IGRA négatif n'exclut pas le diagnostic de TM. En cas de forte suspicion clinique avec un premier test négatif, un deuxième test peut être réalisé. Chez l'enfant vacciné par le BCG, la spécificité de l'IDR est insuffisante. Un test IGRA doit être privilégié dans cette situation. La sensibilité des tests immunologiques diminue chez le jeune enfant et en cas d'immunodépression. Le risque de test IGRA indéterminé augmente chez l'enfant de moins de 5 ans. En cas de tuberculose congénitale ou post-natale précoce, la sensibilité peut même être inférieure à 30% [31, 32, 33, 34].

6. Tuberculose extra-respiratoire

6.1. Tuberculose neuro-méningée

L'atteinte neuro-méningée fait partie des formes disséminées, elle peut s'intégrer dans un tableau de dissémination hémotogène avec la miliaire thoracique et éventuellement avec d'autres atteintes extra-thoraciques. Cette atteinte multiple provoque un tableau clinique très symptomatique. L'atteinte neuro-méningée représente environ 5 à 10% des tuberculoses extra-pulmonaires.

Lorsqu'elle est isolée, c'est un tableau de méningite qui s'installe progressivement sur plusieurs semaines. Tout d'abord, les signes sont non spécifiques avec une fébricule, des difficultés alimentaires, une cassure pondérale. Ensuite, un syndrome méningé s'installe avec des céphalées, des vomissements voire des convulsions. Progressivement, la somnolence apparaît, associée à des signes neurologiques focaux comme la paralysie des nerfs crâniens (surtout les nerfs oculomoteurs), évoluant vers un coma.

Elle touche surtout les enfants de 6 mois à 3 ans. Environ la moitié des patients atteints de méningite tuberculeuse décèdent ou souffrent d'une invalidité neurologique grave (hémiplégie, aphasie, épilepsie, cécité, retard psychomoteur et/ou mental sévère).

Les éléments du diagnostic sont la réalisation d'une ponction lombaire et une imagerie cérébrale. Le liquide céphalo-rachidien est alors un liquide clair, avec une hypercellularité à prédominance de lymphocytes, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. Le dosage de l'activité adénosine désaminase (ADA) dans le LCR peut contribuer au diagnostic. Un test d'amplification d'ADN doit être réalisé en complément des examens microbiologiques

classiques. La présence de bacilles à l'examen direct est inférieure à 30% et la culture très longue.

L'imagerie cérébrale doit comporter une IRM cérébrale qui est plus sensible que le scanner pour la détection précoce des signes radiologiques de tuberculose neuro-méningée. Les images évocatrices sont la présence d'une inflammation des méninges, arachnoïde et pie-mère, avec une prise de contraste diffuse ou multifocale. Il peut exister une hydrocéphalie, un cloisonnement des espaces sous-arachnoïdien, un aspect d'AVC ischémique due à une artérite tuberculeuse au niveau des noyaux gris centraux de la capsule interne et du tronc cérébral. Les autres lésions possibles sont la présence d'un tuberculome, des foyers d'œdème cérébraux et des abcès [47].

6.2. Tuberculose ganglionnaire périphérique

C'est la forme de tuberculose extra-respiratoire la plus fréquente, elle représente 10 à 15% des tuberculoses de l'enfant. Son évolution est souvent progressive et indolore. La localisation majoritaire est cervicale (70-80%). Elle est due à la réactivation d'une tuberculose latente ou par la contamination directe à partir du chancre d'inoculation situé dans la cavité buccale ou amygdalienne [48].

L'évolution est marquée par une induration, puis un ramollissement. Une fistulation à la peau est possible avec la présence d'une ulcération superficielle, puis d'une cicatrisation rétractile. L>IDR est positive dans 85% des cas

Les examens microbiologiques classiques et un test d'amplification d'ADN doivent être réalisés. Sur cyto-ponction ganglionnaire, le BK est isolé dans 60% des prélèvements. L'histologie est évocatrice avec des lésions granulomateuses épithélioïdes giganto-cellulaires avec nécrose caséuse. Une biopsie-exérèse ganglionnaire permet l'identification du germe dans 80% des cas.

6.3. Tuberculose ostéo-articulaire

C'est une forme rare chez l'enfant, elle représente 10% des formes extra-pulmonaires pédiatriques. Elle apparaît dans les suites initiales d'une infection, ou après plusieurs années dû à une réactivation locale. Les sites préférentiels sont les grosses articulations et le rachis. En cas d'atteinte rachidienne, la douleur dorsale est au premier plan, ceci peut évoluer vers

une compression médullaire ou des racines nerveuses avec l'apparition de signes neurologiques. La cyphose peut également apparaître à distance, même sous traitement. Une atteinte para-rachidienne peut également se présenter (abcès du psoas) [7].

Les signes radiologiques montrent une destruction osseuse avec des géodes, un pincement discal ou articulaire, une ostéopénie et une réaction périostée. L'IRM est l'examen de référence, avec la présence d'un hypersignal T2 qui montre l'atteinte métaphysaire paradiscale en cas d'atteinte vertébrale, associée à une érosion du cartilage et un amincissement du disque intervertébral.

Le diagnostic de certitude porte sur la ponction de l'abcès para-rachidien, la biopsie ostéo-articulaire ou aspiration du liquide intra-articulaire, avec la réalisation de l'analyse micro-biologique.

6.4. Péricardite tuberculeuse

Cette forme de tuberculose est rare, mais peut être présente à tout âge dès la première année de vie. Le tableau clinique est un tableau d'insuffisance cardiaque droite avec hépatomégalie et turgescence jugulaire. L'évolution peut être marquée par la présence d'une tamponnade ou d'une péricardite constrictive. Le diagnostic est étayé par l'échographie cardiaque. Le diagnostic de certitude porte sur l'analyse du liquide péricardique ou biopsie péricardique.

6.5. Tuberculose digestive

Elle représente moins de 2% des tuberculoses maladies de l'enfant. Les symptômes sont la douleur abdominale en premier plan, la fièvre, l'anorexie et la perte de poids. L'échographie et le scanner abdomino-pelviens sont des examens clés pour renforcer le diagnostic. Les atteintes évocatrices sont les adénopathies, l'ascite, l'épaississement des parois intestinales ou péritonéales.

Le liquide d'ascite montre un exsudat lymphocytaire, le dosage de l'ADA peut être réalisé. L'identification en microbiologie du liquide d'ascite est rare, une biopsie par laparotomie est donc recommandée pour confirmer le diagnostic.

6.6. Autres localisations

La tuberculose maladie peut atteindre tous les organes. Il peut exister une atteinte rénale, génito-urinaire, cutanée, ophtalmologique ou ORL. Ces atteintes sont néanmoins rares.

7. Traitement de la tuberculose maladie

7.1. Traitement standard chez l'enfant

La première phase de deux mois est composée d'une trithérapie :

- Isoniazide (INH) 10 mg/kg/J, dose maximale: 300mg/J
- Rifampicine (RMP) 15mg/kg/J, dose maximale: 600mg/J
- Pyrazinamide (PZA) 25-30mg/kg/J

La deuxième phase de quatre mois est composée d'une bithérapie associant INH et RMP. L'utilisation de l'Ethambutol (ETB) n'est pas systématique chez l'enfant, il est utilisé en cas de co-infection par le VIH, pour les formes extensives ou riches en bacille, ou celles suspectes d'être résistantes à l'INH.

L'association de traitement doit être prise per os, de manière concomitante en une prise, le matin à jeun, à distance du repas [16].

7.2. Traitement selon les formes de tuberculose

Les tuberculoses pleurales relèvent d'un traitement standard pendant 6 mois, après évacuation de liquide pleural et associé à de la kinésithérapie respiratoire.

Les formes miliaires nécessitent, en l'absence d'atteinte neuroméningée associée, une quadrithérapie : INH, RMP, ETB à la posologie de 20mg/kg/J et PZA pendant 2 mois, suivie d'une bithérapie pendant 4 mois.

La tuberculose neuro-méningée doit être traitée par une quadrithérapie pendant 2 mois, suivie d'une bithérapie pendant 10 mois pour une durée totale de 12 mois de traitement.

L'atteinte ganglionnaire périphérique nécessite une quadrithérapie pendant 2 mois, puis 4 mois de bithérapie, tout comme l'atteinte ostéo-articulaire. Cependant, en cas d'atteinte médullaire un traitement de 12 mois est nécessaire.

7.3. Résistance aux antituberculeux

Les résistances primaires peuvent être observées pour chacune des molécules, mais plus particulièrement l'INH. La résistance à l'INH concerne environ 3% des nouveaux cas nés en France, 10% des nouveaux cas nés à l'étranger et 6 à 15% des cas ayant un antécédent de traitement. On différencie la résistance de bas niveau : pour des concentrations d'INH \leq 0,5mg/L liée essentiellement à la mutation du gène *inhA*, ou de haut niveau $>$ 1 mg/L habituellement liée à la mutation du gène de la catalase *katG*.

La résistance à la RMP est exceptionnellement isolée ($<$ 0,5%). Elle est habituellement associée à la résistance à l'INH ce qui définit les souches MDR. 95% environ des souches résistant à la RMP sont porteuses des mutations dans la région du gène *rpoB*, détectables par méthode d'amplification génique. Les souches MDR représentent 2,4% des souches de nouveaux cas en France en 2014, et 26,1% des souches chez les patients déjà traités pour la tuberculose. Les facteurs de risque des souches MDR sont donc : l'antécédent de traitement antituberculeux et la migration récente de Russie ou d'un pays d'Europe de l'Est. Il est important de les rechercher chez le contaminateur avant la mise en place du traitement chez l'enfant. Les prélèvements microbiologiques positifs doivent bénéficier d'un test moléculaire confirmant qu'il s'agit d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (PCR *M. tuberculosis* complexe), et d'une recherche de mutation du gène *rpoB*, éventuellement couplée à la recherche de mutation à l'INH.

En cas de résistance de bas niveau à l'INH, le traitement n'est pas modifié dans les formes peu sévères. L'isoniazidémie doit cependant être dans la partie haute des taux sériques normaux. En cas de forme très bacillifère, l'INH est maintenu mais un autre antibiotique pour lequel la souche est sensible sera ajouté. La durée totale du traitement est de 9 mois.

Une résistance de haut niveau rend l'utilisation de l'INH inutile. En cas de forme peut bacillifère, la phase initiale peut se limiter à l'utilisation de la RMP, PZA et ETB, suivie d'une deuxième phase de 7 mois avec RMP et ETB. En cas de forme bacillifère, l'INH peut être remplacé par un antituberculeux pour lequel la souche est sensible, le plus souvent une quinolone ou un aminoside. La durée du traitement est de 9 mois.

En cas de multirésistance, aucun traitement ne doit être initié avant une évaluation complète des antituberculeux utilisables. Le traitement doit être discuté en milieu spécialisé, la sensibilité devra être déterminée vis-à-vis de l'ensemble des antituberculeux disponibles [17].

7.4. Surveillance et effets secondaires

Le but du traitement est de guérir le patient, éviter la diffusion de la maladie et le développement de résistance, assurer le suivi du patient et documenter la fin du traitement. La surveillance repose sur des consultations cliniques régulières, la répétition d'examen biologiques, radiologiques et éventuellement endoscopiques, afin de dépister les complications liées à la tuberculose et au traitement. Le rythme minimal est de 10 à 15 jours après l'initiation du traitement, puis 1, 2, 4, 6, 9, 12 et 18 mois [20].

La toxicité hépatique est le principal effet secondaire des antituberculeux, elle est idiosyncrasique et dose-indépendante. En pratique, une réaction biologique modérée, asymptomatique peut être observée jusqu'à 20% des patients traités. C'est une réaction transitoire, témoignant du processus d'adaptation hépatique. Lors de réactions sévères, des nausées, vomissements et douleurs abdominales peuvent survenir. La fièvre et le rash cutané sont plus rarement observés, les signes d'hépatite (ictère et selles décolorées) sont plus tardifs. La coagulopathie, l'hypoalbuminémie et l'hypoglycémie vont survenir à un stade ultime. Le taux global d'hépatites symptomatiques induites par l'INH est de l'ordre de 0,1 à 0,5%, elles sont exceptionnelles chez l'enfant. La RMP potentialise la toxicité hépatique des autres antituberculeux. La PZA induit fréquemment une augmentation des transaminases. L'association des trois molécules peut entraîner une élévation des transaminases dans 30% des cas chez l'enfant. Une augmentation supérieure à 5 fois la normale est observée chez 8% des enfants traités, les symptômes surviennent chez 5% des enfants traités. L'âge inférieur à 5 ans est associé à un risque plus important d'hépatotoxicité.

Les effets secondaires cutanés sont les plus fréquemment observés dans 4 à 6% des cas. L'atteinte est souvent morbiliforme, mais peut avoir un aspect érythémateux polymorphe ou d'urticaire. Le PZA semble le plus fréquemment en cause. Les complications oculaires (névrite optique) de l'ETB sont difficilement dépistables chez le jeune enfant, elles sont exceptionnelles et dose-dépendantes.

7.5. Indication des corticoïdes

Ils sont recommandés en cas d'obstruction bronchique significative avec une diminution du calibre de plus de 50% en fibroscopie bronchique, en cas d'atteinte neuro-méningée ou péricardique.

La posologie est de 1 à 2 mg/kg/J pendant 2 à 4 semaines, avec une diminution progressive. Une dose initiale de 4 mg/kg/J peut être proposée en cas de forme neuro-méningée menaçante.

La contre-indication des corticoïdes est la présence d'une adénopathie latéro-trachéale compressive, compte tenu du risque de fistulisation et d'asphyxie [14].

7.6. Mesures associées

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible, pour atteindre une guérison plus rapide et une limitation des séquelles, ainsi que diminuer le risque de contamination de l'entourage.

La tuberculose maladie est une maladie à DO auprès de l'ARS, par un formulaire visible en Annexe 2. Devant la suspicion de tuberculose pulmonaire, un isolement de type « Air » doit être mise en place dans le service d'hospitalisation, avec masque FFP2 pour le personnel soignant et les visiteurs. La durée de l'isolement est d'au moins 15 jours à partir de la mise en route du traitement, car après 2 semaines de traitement, les expectorations d'un patient atteint de tuberculose sont 1000 fois moins concentrées en bacilles tuberculeux.

Pour lever l'isolement, il ne doit pas y avoir d'argument pour une TB-MDR, le patient doit s'améliorer cliniquement, et le contrôle des BK tubages doit être négatif (si les premiers prélèvements sont positifs) [20].

L'efficacité et l'observance du traitement doivent être réévaluées régulièrement, ainsi que la tolérance du traitement avec une recherche des effets indésirables éventuels [13, 15].

8. Place de la vaccination par le BCG

8.1. Histoire du BCG

Le vaccin anti-tuberculeux a été créé par Albert Calmette (médecin ; biologiste) et Camille Guérin (vétérinaire ; biologiste). Le BCG ou Bacille de Calmette et Guérin est un micro-organisme dérivé de *Mycobacterium bovis*. Le premier BCG a été utilisé le 18 juillet 1921 sur un enfant. La vaccination obligatoire par le BCG a été instaurée en 1950, le dépistage et la déclaration obligatoire des cas de tuberculose sont mis en place depuis 1964 [10].

8.2. Les évènements conduisant à l'arrêt de la vaccination obligatoire

En 2004, l'Inserm a réalisé une expertise concernant la pertinence du maintien de la vaccination par le BCG. Le BCG ne permet pas d'éviter de contracter la tuberculose, mais il limite les formes graves de tuberculose de type miliaire ou méningite tuberculeuse. Il ne permet pas de limiter la dissémination de la maladie, mais protège seulement les personnes vaccinées. La même année la suspension de la revaccination par le BCG a été instaurée en France, compte tenu d'un risque très faible dans la population française [3, 49].

Entre 2001 et 2004, la couverture vaccinale était de 99% par la souche « Mérieux », en utilisant la bague multipuncture du Monovax®. Le premier janvier 2006, la commercialisation du Monovax® a été suspendue en raison d'une efficacité moindre par rapport au système intra-dermique, d'une utilisation uniquement française et d'une durée de conservation limitée. La souche « Copenhague » ou BCG-SSI est la seule disponible actuellement. Cette souche est injectée de manière intra-dermique à la face externe du bras, avec de nombreuses complications locales rapportées, de type abcès suppuré.

En 2006, l'incidence de la tuberculose en France y était faible (8,5 cas déclarés pour 10⁵ habitants), avec cependant des disparités concernant les régions, et les groupes de populations différentes. En décembre 2006, la Société Française de Santé Publique (SFSP) recommandait la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG après avoir pris connaissance des avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) et du Comité Techniques des Vaccinations (CTV) [50]. Il est cependant recommandé de vacciner les enfants à risque élevé de tuberculose, durant le premier mois de vie. Le 11 juillet 2007, la ministre de la santé a annoncé l'arrêt de la vaccination obligatoire [2, 3].

8.3. Indications du BCG

La vaccination par le BCG à la naissance est efficace dans la prévention de la majorité des formes graves de l'enfant. Il diminue le risque de 75% environ de miliaire ou méningite tuberculeuse, et seulement de 50% pour les formes pulmonaires [51, 52, 53].

Le BCG est recommandé chez les enfants à risque élevé de tuberculose soit :

- Les enfants nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse : Asie, Afrique, Amérique centrale et du Sud, les pays d'Europe de l'Est ;
- Les enfants dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;

- Les enfants devant séjourner plus d'un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- Les enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants direct) ;
- Les enfants résidants en Ile de France, Guyane ou Mayotte ;
- Les enfants dont la situation est jugée à risque d'exposition par le bacille tuberculeux pas le médecin, notamment ceux vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire, surpeuplé), ou socio-économiques défavorables ou précaires (bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME), ou ceux en contacts réguliers avec des adultes originaires de pays de forte endémie

Les zones géographiques de fortes incidences sont : le continent africain dans son ensemble, le continent asiatique dans son ensemble (à l'exception du Japon), les Amériques centrale et du sud, les pays d'Europe Centrale et de l'Est (Albanie, Bosnie & Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Macédoine, Roumanie, Serbie & Monténégro), les pays de l'ancienne Union Soviétique y compris les pays baltes (Estonie, Lituanie et Lettonie). En ce qui concerne les départements d'Outre-Mer en France, le département de la Guyane peut être considéré comme une zone à forte incidence.

Les contre-indications sont : les femmes enceintes, les nourrissons de moins de 2 kg, les personnes ayant une allergie à l'un des composants, les personnes ayant eu la tuberculose et les personnes ayant une immunodépression.

Depuis janvier 2006, seul le BCG SSI® intradermique est disponible.

8.4. Les effets indésirables du BCG

Les effets indésirables sont connus [54, 55] : Cicatrice au point d'injection

Les effets indésirables peu fréquents (> 1/1000 et < 1%) sont :

- Réaction générale : céphalée, fièvre ;
- Réaction locale : ganglion lymphatique régional > 1 cm, ulcération avec suppuration au site d'injection.

Les effets indésirables rares (> 1/1000) sont :

- Réaction générale : complication par dissémination du BCG telle que l'ostéite ou ostéomyélite ;

- Réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques ;
- Réaction locale : lymphadénite suppurative, abcès ;

Une réponse excessive au vaccin peut aboutir à une ulcération suppurative. Ce risque peut être augmenté en cas d'injection sous-cutanée ou d'un surdosage.

MATERIEL ET METHODE

1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude est une évaluation du profil des patients pédiatriques atteints de tuberculose dans la Somme (Infection tuberculose latente et tuberculose maladie), 10 ans après l'arrêt de la vaccination.

Cette évaluation concerne l'origine ethnique, la présence d'une vaccination antérieure par le BCG, la notion de voyage, le contage tuberculeux, le contexte et les moyens du diagnostic ainsi que la prise en charge de ces tuberculoses.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, fondée sur le recensement de tous les patients de moins de 18 ans, présentant une tuberculose maladie ou une infection tuberculeuse latente, du 1^{er} janvier 2008 au 31 octobre 2018 dans la Somme.

La sélection des dossiers était réalisée à partir du registre de cotation CIM-10, au sein du CHU d'Amiens. L'extraction des données était réalisée par le logiciel WEB 100T® selon le système de codage des hospitalisations, avec pour recherche : la tuberculose. Le recueil avait également été réalisé au sein du Centre de lutte anti-tuberculeuse (CLAT) 80 par la déclaration obligatoire (DO).

Le dossier informatique de chaque patient a été étudié par la plateforme DXCare®.

3. Population de l'étude

La population concerne les enfants de moins de 18 ans, hospitalisés au sein du centre hospitalo-universitaire d'Amiens pour tuberculose maladie, ou suivis en consultation pour infection tuberculeuse latente par un pédiatre hospitalier ou un médecin du CLAT.

La durée d'inclusion concerne la période du 1^{er} janvier 2008 au 31 octobre 2018.

Les dossiers médicaux de ces enfants ont été analysés et l'enfant est inclus s'il présente : une tuberculose maladie ou une infection tuberculeuse latente.

4. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne avec un écart à la moyenne comme mesure de dispersion, et les variables qualitatives par des proportions sur la totalité de la population étudiée ou en fonction du sous groupe étudié.

RESULTATS

1. Caractéristiques générales de la population

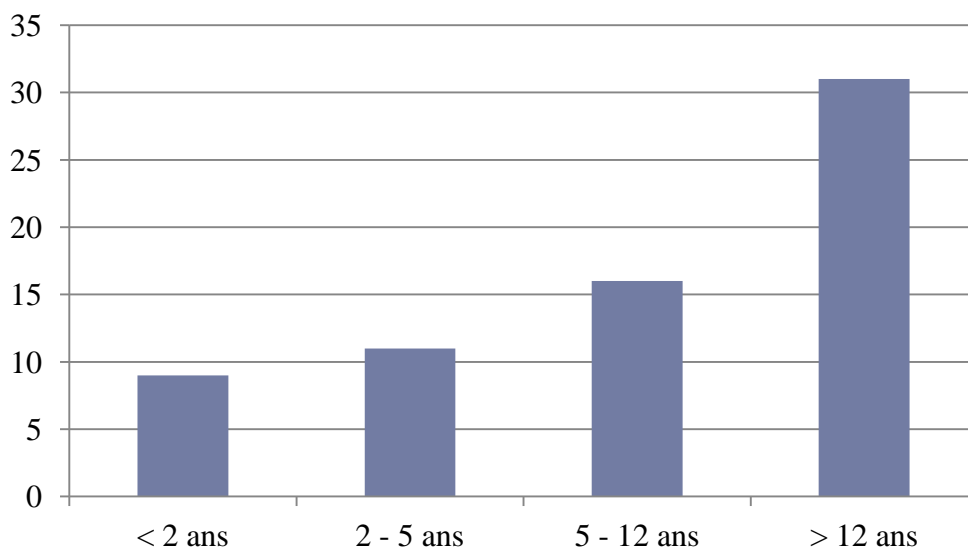
Entre janvier 2008 et octobre 2018, 67 patients ont été inclus dans l'étude.

Dans notre population, 29 patients étaient atteints d'infection tuberculeuse latente soit 43,3%, 38 patients étaient atteints de tuberculose maladie soit 56,7%. Le sex ratio est de 1,4, la population était composée de 28 filles pour 39 garçons.

1.1. Age

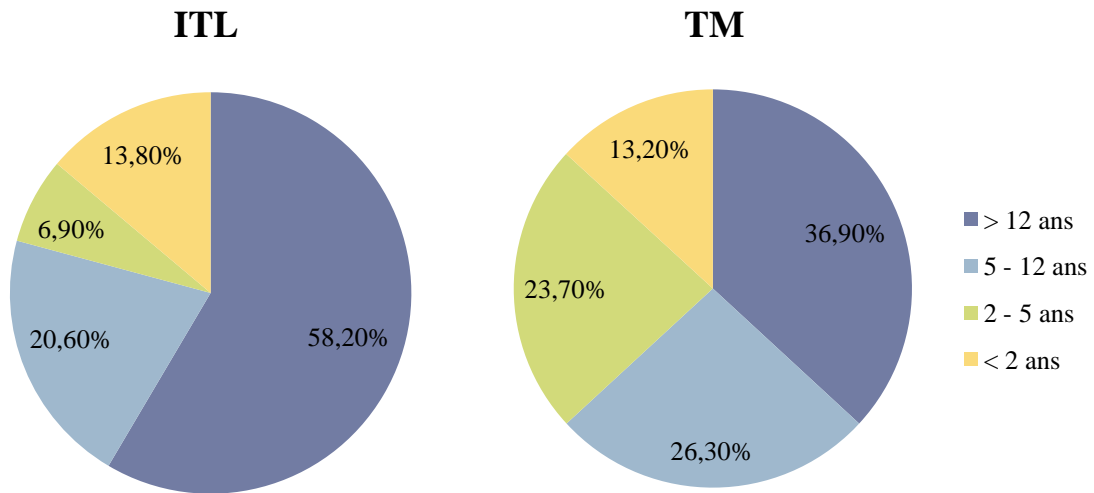
L'âge moyen était de 9,3 ans \pm 5,3 ans. La médiane est de 10 ans. Les différentes tranches d'âge sont répertoriées dans la figure 10.

Figure 10. Répartition par tranche d'âge des enfants inclus dans l'étude



Les différentes tranches d'âge selon l'ITL ou tuberculose maladie sont répertoriées en figure 11. Les enfants de moins de 2 ans représentaient 13,8% des ITL, et 13,2% des TM. Les enfants de 2 – 5 ans, représentaient 6,9% des ITL et 23,7% des TM. Les enfants de 5 – 12 ans représentaient 20,6% des ITL et 26,3% des TM. Les enfants de plus de 12 ans, représentaient 58,2% des ITL, 36,8% des TM.

Figure 11. Répartition des différentes tranches d'âge pour les ITL et TM



1.2. Vaccination

Concernant la vaccination par le BCG, 33% de la population était vaccinée, 37% ne l'était pas. Pour 30% de la population, cette donnée était inconnue.

Concernant les patients atteints d'ITL, 51,7% étaient vaccinés, 24,1% ne l'étaient pas, et 24,1% le statut était inconnu.

Pour ceux atteints de TM, 18,4% étaient vaccinés. 47,4% n'avaient pas bénéficié du BCG. Pour 34,2% d'entre eux, cette donnée n'était pas connue. Parmi les enfants atteints de tuberculose extra-thoracique, seul un cas était vacciné par le BCG.

Parmi les enfants non vaccinés, 56% aurait dû l'être selon les recommandations, car définis comme à risque de tuberculose.

1.3. Lieu de vie

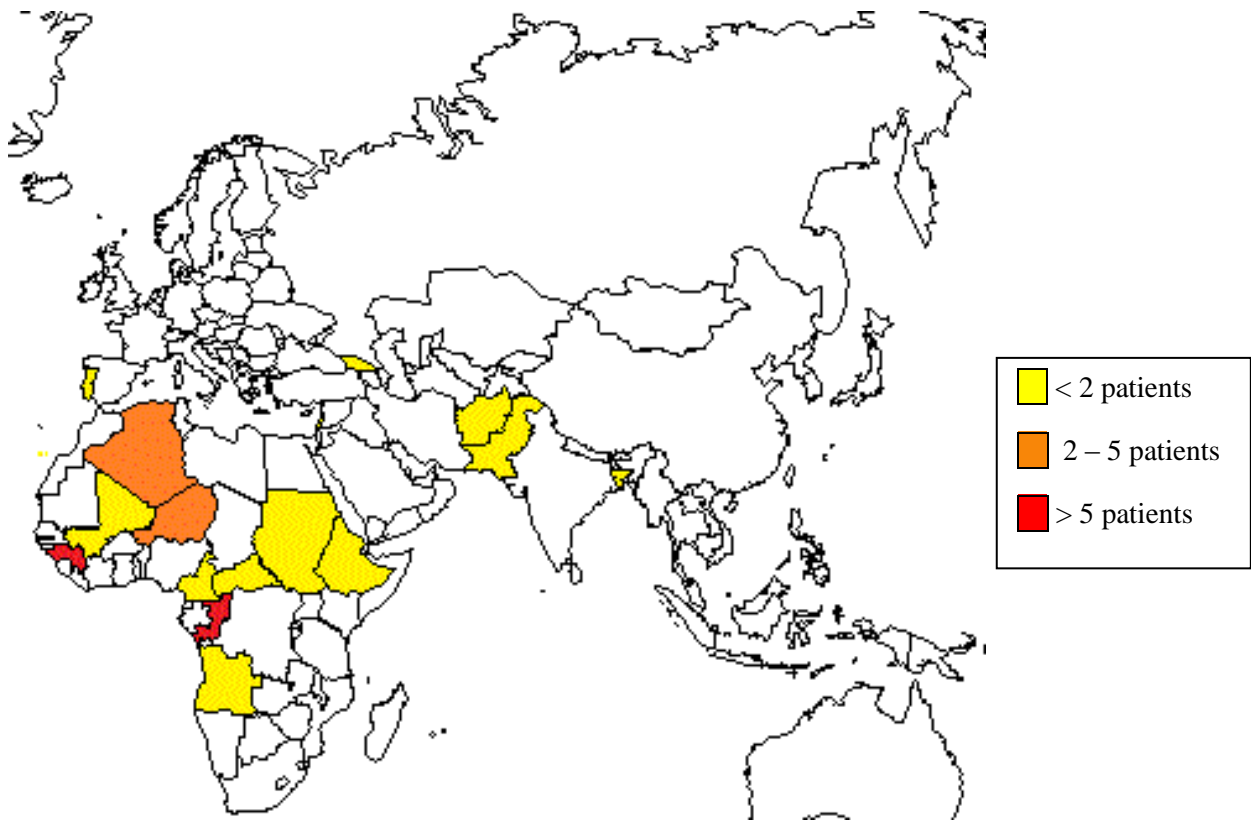
35,8 % de notre population étaient en situation de précarité, ils vivaient dans un foyer, à l'hôtel ou dans la rue. Un patient vivait en collectivité, à l'internat.

Dans ce groupe de population, 54% étaient atteints de TM et 46% d'ITL.

2. Caractéristiques de la population immigrée

Dans notre population, 31 patients étaient immigrés soit 46% des patients. L'origine de ces patients est illustrée dans la figure 12.

Figure 12. Pays d'origine des enfants atteints d'infection tuberculeuse



23 patients étaient originaires d'Afrique Subsaharienne, soit 74% de la population immigrée :

- 7 étaient nés en République démocratique du Congo
- 6 étaient nés en Guinée
- 3 étaient nés au Niger
- 1 était né au Cameroun
- 1 était né en République Centrafricaine
- 1 était né au Cap Vert
- 1 était né au Soudan
- 1 était né au Mali

- 1 était né en Ethiopie
- 1 était né en Angola

Deux patients étaient originaires d'Afrique du Nord (6,5%) en particulier l'Algérie. Quatre patients étaient originaires d'Asie (13%), ils étaient nés en Afghanistan, Pakistan, Liban et Bengladesh. Deux patients étaient originaires d'un autre pays d'Europe, un était né au Portugal, l'autre était né en Europe de l'Est : la Georgie.

Concernant l'arrivée en France de ces patients :

- 45% datait de moins d'un an
- 16% datait entre 1 an et 3 ans
- 13% datait de plus de 3 ans
- 26% cette donnée n'était pas renseignée

29% de ces enfants ont séjournés dans un autre pays d'Afrique ou d'Europe avant leur arrivée en France.

3. Origine des parents

Parmi les patients nés en France, 13 patients soit 19,4% de la population avaient des parents originaires d'un autre pays. Sept avaient des parents originaires d'Afrique subsaharienne (3 du Niger, 2 du Gabon, 1 pour l'Angola et le Congo), cinq d'Afrique du Nord (Maroc), et un d'Asie (Chine).

65,7% de la population était constituée d'enfants nés à l'étranger ou dont les parents sont nés dans un autre pays.

4. Contage tuberculeux

58% des patients avaient un contage tuberculeux connu. Parmi les enfants dont le contage tuberculeux était connu, 49% avaient été contaminés par leurs parents. L'origine du patient source par rapport à l'enfant infecté est illustrée dans le tableau 4.

Tableau 4. Origine du patient source

Lien avec le patient source	Pourcentage
Parents	49
Ecole	23
Grands-parents	18
Autres (<i>Amis des parents, Oncle, Frère, Cousin</i>)	10

Dans notre population, 7 fratries ont été constatées composées de 18 enfants. 15 enfants étaient atteints de tuberculose maladie et trois d'infection tuberculeuse latente. Deux fratries avaient été en contact avec un sujet tuberculeux à l'école. Quatre avaient été contaminés par un de leur parent. Une fratrie n'avait pas de contage rapporté dans le dossier médical, elle était composée d'enfants nés au Niger.

5. Le diagnostic

5.1. Contexte du diagnostic

La majorité des enfants avaient été diagnostiqués après avoir été adressés suite à un contage tuberculeux soit 55% de la population. 22% de la population présentait des symptômes conduisant au diagnostic. 13% des patients avaient bénéficié d'un dépistage systématique. Enfin, 4% des enfants avaient bénéficié d'une IDR en pré-vaccination.

Pour les patients atteints de tuberculose maladie, 36,8% avaient été diagnostiqués car ils présentaient des symptômes initialement, 52,6% suite à un contage tuberculeux, 7,9% dans le cadre d'un dépistage systématique et 2,6% en pré-vaccination.

Concernant les patients atteints d'ITL, 58,6% étaient diagnostiqués avec contage tuberculeux, 15,4% dans le cadre d'un dépistage systématique, 6,9% en pré-vaccination. Pour 13,8% le contexte du diagnostic était inconnu.

5.2. Diagnostic microbiologique

Parmi les 38 patients atteints de tuberculose maladie, seuls six d'entre eux avaient un examen direct positif des prélèvements respiratoires soit 16%, 32 étaient négatifs (84%).

La culture était positive pour 21 patients soit 55%, versus 17 patients avec culture négative (45%).

Les différents prélèvements utilisés afin d'identifier *Mycobacterium tuberculosis* ont été :

- 7 BK crachats
- 18 BK Tubage
- 14 LBA
- 4 ponctions pleurales
- 1 biopsie pleurale
- 1 biopsie d'adénopathie
- 2 biopsies péritonéales
- 1 ponction lombaire

En moyenne, le nombre de jours d'incubation était de 29,8 jours, avec des extrêmes compris entre 17 et 46 jours.

23 patients ont bénéficié de la PCR soit 60% de la population, 21 ont été positives. Six patients avaient un examen direct, une culture et une PCR toutes les trois positives. Deux patients avaient les trois analyses négatives. Neufs enfants avaient un examen direct négatif, et une culture et une PCR positives soit 39% des patients ayant bénéficié d'une PCR. Un cas avait une PCR positive avec une culture négative, il était âgé de 2 ans.

Deux cas de *Mycobacterium tuberculosis* avaient un phénotype de résistance. Une souche était résistante à la Rifampycine et Isoniazide (TM-MDR), l'autre à la Streptomycine et Isoniazide. Un patient était né au Congo, l'autre en Guinée.

5.3. IDR et Interféron γ

5.3.1. Chez les patients atteints d'ITL

48% ont bénéficié d'une IDR, 72% d'un Quantiféron®. 20% avaient eu les deux analyses sans discordance de résultat. Deux enfants de moins de 5 ans avaient bénéficié du test par Interféron γ pour le diagnostic d'ITL, qui était négatif.

Les patients qui avaient bénéficié d'une IDR seule pour le diagnostic d'ITL avaient un âge moyen de 6,5 ans, ceux qui avaient bénéficié d'un Quantiféron® avaient en moyenne 12 ans.

5.3.2. Chez les patients atteints de tuberculose maladie

66% de la population ont bénéficié d'une IDR ou d'un Interféron γ au cours de leur diagnostic. L'IDR a été réalisée dans 58% des cas, et le Quantiféron® chez 21% des patients. 13% des patients avaient eu les deux analyses, elles étaient toutes positives. Trois enfants de moins de 5 ans avaient eu un Quantiféron®, deux étaient positifs, un était indéterminé. Un seul patient avait une IDR négative avec un prélèvement respiratoire positif.

Les patients qui avaient bénéficié d'une IDR seule pour le diagnostic de TM avaient un âge moyen de 5 ans, ceux qui avaient bénéficié d'un Quantiféron® avait en moyenne 5,8 ans.

5.3.3. Chez les enfants de moins de 5 ans

Deux patients avaient bénéficié d'une IDR et d'un test par Interféron γ . Un avait les deux tests positifs, l'autre avait une IDR positive et un Quantiféron® négatif.

5.4. Diagnostic radiologique

Dans notre population, 82% des patients ont bénéficié d'une radiographie de thorax, 52% d'un scanner thoracique dans leur prise en charge. Parmi les 18% qui n'avaient pas bénéficié de radiographie de thorax, ou pour qui cette donnée était manquante, 10,5% n'avaient aucune imagerie répertoriée, 7,5% avaient bénéficié d'un scanner thoracique. Parmi les patients atteints d'ITL, 83% ont bénéficié d'une radiographie de thorax.

5.5. Recherche de Co-infections

Onze recherches de co-infection par le VIH ont été réalisées, toutes étaient négatives.

6. Tuberculose maladie

6.1. Symptômes

42% des patients atteints de tuberculose maladie présentaient des symptômes. Dans 56% des cas, une toux était rapportée. 37,5% des patients présentaient une altération de l'état général. La fièvre, la dyspnée, l'hémoptysie étaient constatés dans 31% des cas.

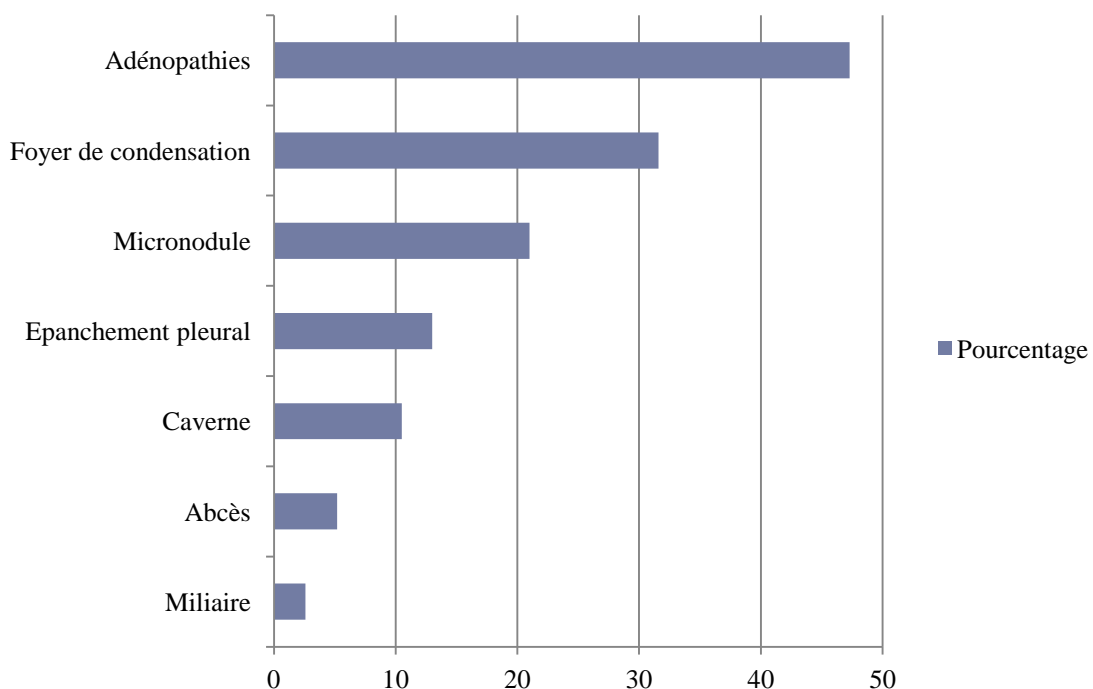
Trois patients avaient présenté en tableau initial une douleur (abdominale, épigastrique, hypochondre gauche).

Deux patients ont présenté initialement des convulsions évoluant vers un état de mal épileptique.

6.2. Tuberculose intra-thoracique

87% de notre population atteinte de tuberculose maladie, avait une atteinte intra-thoracique. Les différentes formes de tuberculose intra-thoracique sont illustrées par la figure 13. Les principales atteintes sont les adénopathies médiastinales et les foyers de condensation pulmonaires.

Figure 13. Les différentes formes de tuberculose intra-thoracique



6.3. Tuberculose extra-thoracique

Parmi les patients atteints de TM, 13% de notre population était atteint de tuberculose extra-thoracique. Deux cas de tuberculose péritonéale ont été constatés dans notre population. Concernant leur radiographie de thorax, un cas de tuberculose péritonéale était associé à un épanchement pleural l'autre était normale. Le diagnostic de tuberculose péritonéale avait été posé pour les deux cas après biopsie péritonéale. Les deux patients n'avaient bénéficié ni d'une IDR ni de Quantiféron.

Un cas de tuberculose ganglionnaire thoracique et sous diaphragmatique a été constaté dans notre population. Le diagnostic a été posé après ponction biopsie ganglionnaire. L'IDR était phlycténulaire, le Quantiféron® était positif.

Deux cas de méningo-encéphalite ont été mis en évidence dans notre population. Ces patients étaient tous les deux âgés de deux ans, nés en France, et contaminés par leur père. Leur radiographie de thorax était pour ces deux patients, normale. Un seul avait bénéficié d'un Quantiféron®, le résultat était indéterminé. Le diagnostic avait été posé pour un patient après mise en évidence de *M. tuberculosis* dans le LCR, pour l'autre dans le BK tubage.

6.4. Les complications

Les deux enfants atteints de méningo-encéphalite ont présenté un état de mal épileptique. Dont un qui a évolué vers une dilatation ventriculaire puis au décès de l'enfant.

Un cas d'adénopathie fistulisante a été rapporté dans notre population. Deux cas de troubles ventilatoires par compressions d'adénopathies ont été mis en évidence. Plusieurs foyers infectieux ont persisté, deux cavernes, deux foyers de condensation et une adénopathie.

Deux cas d'atteintes multi-viscérales ont été rapportés.

7. Prise en charge thérapeutique

7.1. Traitement antituberculeux

Le traitement était conforme au traitement recommandé pour 58% de la population.

La durée du traitement était plus longue pour huit patients (12%). Chez ces patients, l'anomalie radiologique persistait. Deux cas de caverne persistante ont été rapportés. Les

autres cas présentaient des troubles ventilatoires persistants secondaires à une adénopathie compressive.

L'Ethambutol a été utilisé chez 12% de la population qui ne nécessitaient pas obligatoirement son utilisation. Deux patients avaient deux ans, les autres avaient plus de 15 ans. L'ETB était utilisé dans le cadre d'épanchement pleural, de caverne ou de trouble ventilatoire secondaire à une compression d'adénopathie.

Un patient n'a pas été traité par antituberculeux, car décédé d'une méningo-encéphalite avant le début du traitement. Pour deux cas, cette donnée était manquante.

Trois patients ont été traités par une association particulière d'antituberculeux de seconde ligne. Un cas présentait une résistance à l'Isoniazide et à la Streptomycine, un autre cas une souche *M. tuberculosis* MDR. Un patient avait bénéficié d'une adaptation de traitement, avec l'utilisation d'antituberculeux de deuxième ligne, suite à l'apparition d'une néphrite immuno-allergique.

La population atteinte d'ITL a été traitée en totalité. Une durée du traitement antituberculeux plus courte à celle recommandée a été constatée chez les patients atteints d'ITL, avec une monothérapie par Rifampicine seule pendant 3 mois (au lieu de 4) pour 12% de la population.

21% de la population ont été perdus de vue concernant l'évaluation de fin de traitement.

7.2. Traitements associés

Trois patients ont bénéficié d'une corticothérapie, deux d'un traitement anti-épileptique, deux d'une thoracoscopie. Une artério-embolisation a été réalisée dans le cadre d'une hémoptysie. Un enfant atteint de méningite tuberculeuse a bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale dans le cadre d'une dilatation ventriculaire. Un patient de 16 ans présentant une caverne persistante a été opéré par lobectomie.

Une modification de la trithérapie anti-tuberculeuse associée à l'instauration d'un traitement par Indométacine a été réalisée chez un patient atteint d'une néphrite immuno-allergique à la Rifampicine.

7.3. Déclaration obligatoire

Parmi les patients atteints de TM, 9 d'entre eux soit 24% de la population, n'étaient pas inscrits dans le registre du CLAT utilisé durant le recueil.

Concernant les patients de moins de 15 ans atteints d'ITL, trois d'entre eux n'étaient pas inscrits dans le registre du CLAT, soit 10%.

DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective, sur une période de dix ans, de la tuberculose pédiatrique dans la Somme. Elle incluait les patients atteints d'ITL et de TM. Les modalités de recueil rétrospectives présentent donc des limites pour l'analyse des données. En effet, le recueil a été réalisé au sein du CHU d'Amiens et au sein du CLAT 80. Néanmoins, peu d'études dans la littérature évaluent exclusivement l'épidémiologie de la tuberculose pédiatrique. Le nombre d'enfants recueillis dans notre étude est modeste, compte tenu du caractère monocentrique de l'étude. Une étude à plus grande échelle, notamment avec une évaluation des enfants hospitalisés ou suivis au sein des différents Centres Hospitaliers et CLAT des Hauts-de-France, serait intéressante pour évaluer au mieux le profil des patients atteints de tuberculose en population pédiatrique dans la région.

En 2017, 5005 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en France. Pour la région des Hauts-de-France, concernant la période de 2015 à 2017, en moyenne 292 cas par an ont été déclarés. Dans la Somme, depuis 2008, le nombre de cas de tuberculose déclarés est en moyenne de 30,9 cas par an [70, 71, 72]. Concernant la pédiatrie, dans notre étude entre 2008 et 2018 le nombre de TM pédiatrique était de 38 cas, soit en moyenne 3,8 cas par an. Ce taux de TM semble en discrète augmentation dans la Somme. En effet, une étude rétrospective monocentrique avait été réalisée sur une période de 12 ans avant 2005 et l'arrêt de la vaccination, ce taux était de 3,2 cas par an de TM pédiatrique [68].

La majorité de notre population était atteinte de tuberculose maladie, 38 patients, soit 56,7% (pour 31 patients atteints d'ITL soit 46,3%). Ceci est en accord avec le fait qu'en population pédiatrique, le risque de développer une tuberculose maladie est plus important qu'en population adulte. Ce risque dépend également de l'âge de l'enfant [7, 8], plus l'enfant est jeune et plus le risque de présenter une TM est élevé. D'ailleurs dans notre population, les moins de 5 ans représentait 36,9% des TM. Cependant, le nombre d'ITL dans notre population était peut être sous estimé du fait d'un recueil incomplet au niveau du CLAT. Les ITL étaient surtout recensées en fin de recueil, depuis l'instauration récente par le CLAT d'un listing spécifique pour les ITL. Ce taux inférieur d'ITL en population pédiatrique est donc probablement dû en partie à une difficulté d'accès aux dossiers les plus anciens. L'ITL affecte 23% de la population mondiale, elle constitue le réservoir de nombreux cas émergents de la TM dans les pays à faible incidence. En Europe, cette prévalence est estimée à 14%, environ

6% affectent les enfants de moins de 15 ans. Cette proportion varie selon les régions. Les modélisations ont permis d'estimer que le seul réservoir actuel d'infection tuberculeuse, sans autre nouvelle infection à partir de 2015, générerait une incidence de 16,5 cas/10⁵/an en 2015, soit au-dessus de l'objectif 10 cas/10⁵/an dans le monde, fixé par la stratégie « END TB » de l'OMS. La prise en charge de l'ITL dans les groupes à haut risque constitue désormais l'une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose par l'OMS [18]. En France, pour la période 2011-2017, le nombre d'ITL chez les enfants de moins de 15 ans est de 820 cas en moyenne. Dans 70% des cas, le diagnostic était posé après une enquête dans l'entourage. Dans notre population, le nombre d'enfants diagnostiqués après contact tuberculeux était inférieur, avec 58,7% des cas. L'enquête autour d'un cas de tuberculose doit être renforcée. Cependant, ce résultat peut être biaisé puisqu'il est possible qu'une partie des données soit manquante concernant le contexte du diagnostic dans notre population. De plus, la proportion de patients ayant bénéficié d'un dépistage systématique dans notre population, peut être plus élevée que dans d'autres régions de France. La distribution géographique des ITL se superpose à celle de la TM. 30 à 40% des cas sont déclarés chez les enfants de moins de 5 ans. Dans notre population ce taux était inférieur (aux alentours de 20%). 65% sont nés en France alors que 65% des parents sont nés hors France. Une étude rétrospective avait été réalisée au sein du CHU d'Amiens pour la période de 1992 à 2004, avant l'arrêt de la vaccination [68]. La répartition entre les enfants atteints d'ITL et de TM est comparable, avec 40% d'ITL et 60% de TM pour cette période.

Concernant la répartition d'âge de notre population, la majorité de notre population était âgée de plus de 12 ans. Parmi les enfants atteints d'ITL, la proportion d'enfants de plus de douze ans était majoritaire pour 58,2% des cas. Les enfants atteints de tuberculose maladie étaient répartis en trois tranches d'âges plutôt proportionnelles : les enfants de moins de 5 ans, les 5 – 12 ans et les plus de 12 ans. Dans notre étude, les enfants de moins de 5 ans étaient d'avantage représentés dans la population atteinte de TM (36,9%), comparés à ceux atteints d'ITL (20,7%). La prédominance des enfants de moins de 5 ans chez les cas de tuberculoses déclarés est retrouvée dans la littérature, avec un taux de 3,1/10⁵ habitants. Pour la tranche d'âge des 5-9 ans le taux de déclaration était de 1,4/10⁵ et 1,6/10⁵ pour les 10-14 ans [23]. Dans l'étude amiénoise réalisée en 2005 [68], la population était plus jeune, la moyenne d'âge était de 6 ans et 10 mois, 50% des patients avaient moins de 6 ans. Nos tranches d'âges sont néanmoins différentes avec probablement un plus gros effectif des 5 – 12 ans compte tenu d'une plus grande tranche d'âge dans notre population. Les enfants de plus de 12 ans inclus

sont les adolescents qui se rapprochent de la tuberculose maladie de l'adulte. La différence de cette répartition entre les patients atteints d'ITL et ceux atteints de TM est en accord avec le fait que les enfants les plus jeunes sont plus à risque de passage à la tuberculose maladie [7,8]. En effet, le risque d'évolution vers une tuberculose maladie chez le nourrisson peut atteindre 40%.

La proportion d'enfants non vaccinés était majoritaire dans notre population (33%). Cette proportion est plus faible que celle de l'étude de 2005 où 54,2% étaient vaccinés par le BCG et 45,8% ne l'étaient pas [68]. Notre groupe d'enfants non vaccinés était plus important dans le groupe d'enfants atteints de tuberculose maladie (47,4%). En effet, 51,7% des enfants atteints d'ITL étaient eux, vaccinés. Ceci est en accord avec le rôle de protection du BCG contre les formes graves de tuberculose chez l'enfant. Notre taux d'enfants de moins de 5 ans était plus important dans le groupe atteint de TM, ces enfants nécessitent une protection supplémentaire, car plus ils sont plus vulnérables. Par ailleurs, 56% de notre population auraient dû bénéficier de la vaccination par le BCG, car définis comme à risque [2]. Les données nationales de couverture vaccinale par le BCG n'existent pas pour les années récentes. Mais cette couverture vaccinale est en baisse importante, après de nombreux témoignages de praticiens sur le terrain. Une diminution du taux de couverture vaccinale dans la population à risque s'est accompagnée d'une augmentation de la tuberculose chez l'enfant de moins de 5 ans dans la population à risque mais aussi, à un degré moindre, dans la population jugée non à risque [56]. La voie d'administration intradermique du BCG peut être un obstacle à l'obtention d'une couverture vaccinale suffisante. En France, 90% des enfants étaient auparavant vaccinés par multipuncture. Les médecins peuvent avoir des difficultés concernant la manipulation et la réalisation de l'injection intradermique du BCG ce qui constitue un frein à la couverture vaccinale. La peur des effets indésirables limite également sa réalisation [57]. L'identification des populations à risques peut être difficile par le praticien et entraîner une sous-évaluation de la nécessité de la vaccination. Avec la baisse de l'incidence de la tuberculose constatée chaque année, la France est confrontée à une baisse de l'expertise de la tuberculose, qui se focalise dans les régions concentrant le plus de cas. Par ailleurs, le BCG étant proposé à une population ciblée, basée sur des caractères géographiques ou sociologiques, peut être jugé comme discriminant car proche de critères ethniques. Ceci peut être difficile à évoquer par le praticien avec leur patientèle. Le vaccin n'est actuellement pas disponible en pharmacie. La vaccination n'est possible qu'en centre de PMI pour les enfants de moins de 6 ans, les CLAT et les centres de vaccination publics. Ceci constitue un

autre frein à la réalisation de cette vaccination, concernant les enfants non suivis en PMI, ou ceux dont les parents refusent de s'y rendre malgré la prescription médicale du BCG. De plus, depuis quelques années, le climat général « anti-vaccins » peut être défavorable à l'instauration d'une vaccination ciblée pour une population donnée, après avoir levé une vaccination qui était jusqu'alors obligatoire. Les croyances actuelles de certains parents de l'inefficacité, voire de la dangerosité de la vaccination représentent un combat pour les pédiatres aujourd'hui. La difficulté de proposer une vaccination dont la protection est partielle pour les enfants vaccinés a toujours suscité des interrogations chez les parents, ainsi que chez les praticiens. La formation et la sensibilisation des professionnels de santé à la tuberculose, aux indications de vaccination et à la technique de vaccination intradermique sont des aspects essentiels dans la lutte contre la tuberculose en France et devraient être renforcées.

Dans la littérature, les personnes sans domicile fixe représentent un groupe à risque d'infection tuberculeuse. En effet, en 2015 les sans domicile fixe représentaient 5,7% des cas, soit un taux de déclaration de $166,8/10^5$ chez les personnes SDF, contre $5,8/10^5$ chez les non SDF [23]. Les personnes vivant en collectivité représentaient 14% des cas avec une information renseignée. 42% vivaient en centre d'hébergement collectif, 11% en établissement pour personnes âgées, 10% en établissement pénitentiaire et 29% dans une autre structure (squat, congrégation religieuse, établissement pour personnes handicapées, résidence étudiante). Dans notre population, 35,8% enfants vivaient en situation de précarité. Ils vivaient dans un foyer, à l'hôtel ou dans la rue. Ce taux est plus élevé que celui retrouvé dans l'étude réalisée dans la Somme avant l'arrêt de la vaccination obligatoire, ou 24,6% des enfants étaient défavorisés [68]. Notre proportion d'enfants atteints de TM dans ce groupe d'enfants vivant en situation de précarité représentait 54,2% des cas. Ce taux était plus important en 2005 avec 68,8% de TM chez ces enfants [68]. Le nombre d'enfants atteints d'infection tuberculeuse est important dans ce contexte social, où les enfants sont d'autant plus fragiles car en contact avec des adultes probablement contamineurs dans ces structures collectives. Le rôle de prévention de ces enfants hébergés en structures d'accueil est important. Le rôle de la PMI est indispensable concernant l'information, la prévention de la tuberculose, avec la réalisation de la vaccination par le BCG dans ces populations à risques.

Dans notre population, 46% des enfants étaient immigrés. Ce taux est en accord avec la littérature concernant les cas de tuberculose chez les patients nés à l'étranger en population générale. En effet, l'incidence est en augmentation chez les personnes nées à l'étranger, notamment celles récemment arrivées en France (majoritairement dans les 2 ans). Entre 1997

et 2002, le taux annuel moyen de variation est de -6% chez les personnes de nationalité française et de +8% chez celles de nationalité étrangère [5]. Dans l'étude réalisée dans la Somme durant la période de 1992 à 2004, les enfants nés à l'étranger représentaient 16,1% de la population seulement [68]. En France, en 2002, les personnes de nationalité étrangère représentaient 40,6% des cas de tuberculoses déclarés. En 2010, le taux de déclaration était 8 fois plus important ($35,1$ versus $4,3/10^5$) chez les personnes nées à l'étranger que chez celles nées en France [58]. En 2015, ce taux de déclaration était 10 fois plus important ($35,1$ versus $3,2/10^5$) [23]. La même année, les cas de tuberculose dont le lieu de naissance était renseigné, nés à l'étranger, représentaient 59% de la population. Les patients originaires d'Afrique subsaharienne représentaient 74% de notre population, contre 40% dans la littérature [23]. Les patients originaires d'Asie sont similaires dans notre population et dans la littérature (13% versus 14%). Concernant le nombre de cas de tuberculose originaires d'Afrique du Nord (6,5%), dans notre population ce taux était inférieur. Avant 2005, dans la Somme, 71,4% enfants étaient originaires d'Afrique, 38,1% d'Afrique sub-saharienne et 33,3% pour l'Afrique du Nord [68]. Cette différence d'origine des patients peut être due à un biais d'informations dans notre étude rétrospective, ou à une différence et une évolution du flux migratoires dans la Somme, ces dernières années et également comparativement à la France entière. L'augmentation de la proportion d'enfants nés à l'étranger se confirme dans notre étude, pour un taux d'infection tuberculeuse stable ces dernières années. Concernant l'arrivée en France de ces patients, la majorité datait de moins de 3 ans ce qui est retrouvé dans la littérature [12, 13, 15]. Parmi les enfants nés en France, 19,4% avaient des parents originaires d'un pays de forte endémie tuberculeuse. L'évaluation de l'origine des parents en population pédiatrique atteinte de tuberculose est peu retrouvée dans la littérature. Ceci avait été étudié en 2005 au sein du CHU d'Amiens, où 17% étaient nés en France de parents nés à l'étranger. Ce paramètre est probablement peu notifié, par conséquent sous-évalué, dans les dossiers médicaux pour des raisons discriminatoires. La majorité de notre population était donc constituée d'enfants à risque d'infection tuberculeuse [1, 2, 11].

58% des patients avaient un contage tuberculeux connu. Cette valeur est retrouvée dans la littérature [9]. Cette proportion est faible compte tenu du fait que la majorité des enfants est contaminée par un adulte, avec réalisation d'une enquête autour du cas. Il est possible que l'information ne soit pas renseignée dans le dossier médical de l'enfant. Une partie importante de notre population étant originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse. L'infection tuberculeuse pouvait être due à un contact avec un adulte

contamineur dans leur pays d'origine. Dans 49% des cas, les enfants avaient été contaminés par leurs parents, ce qui est retrouvé dans d'autres études [9]. Sept fratries ont été constatées dans notre population. Ceci est en accord avec le fait que le lien familial au 1^{er} degré et la proximité avec le contamineur, font partie des facteurs de risques d'infection et de progression vers la maladie chez les enfants exposés à la tuberculose [7]. La majorité des enfants diagnostiqués avait été adressée suite à un contage tuberculeux pour 55% d'entre eux, avec un taux similaire pour le diagnostic de TM ou d'ITL. Ce taux est en augmentation car il était de 16,2% seulement dans l'étude de 2005 [68]. Ceci renforce l'idée que la présence d'enfants dans l'entourage d'un adulte atteint de tuberculose nécessite un dépistage rapide de ces enfants exposés pour initier un traitement rapidement.

La tuberculose chez l'enfant possède des particularités. Elle se développe le plus souvent dans les suites immédiates d'une infection tuberculeuse récente. Le nombre de mycobactéries y est relativement faible. Par conséquent, la preuve bactériologique est peu fréquente. En raison de la nature paucibacillaire de la maladie pédiatrique, la détection de *M. tuberculosis* par isolement en culture chez les enfants soupçonnés d'avoir une maladie clinique est bien inférieure à celle des adultes. La sensibilité limitée de la culture ainsi que la progression rapide de la maladie chez les enfants nécessitent que la décision de commencer un traitement antituberculeux soit généralement prise avant la confirmation microbiologique. Ceci est retrouvé dans notre population où seulement 16% des examens directs étaient positifs. Peu d'enfants étaient donc bacillifères. Ce taux est retrouvé dans la littérature où 20% au maximum des enfants ont un examen direct positif. Dans notre population, la culture était positive pour 55% ce qui est un taux supérieur à celui retrouvé dans la littérature [7, 16, 17]. En effet, la culture est positive dans 50% des cas au maximum. La répartition des différentes tranches d'âges dans notre population, différente de celle dans la littérature, pourrait influencer ces résultats. Par ailleurs, une meilleure qualité de prélèvement et d'analyse microbiologique pourraient, éventuellement, influencer sur ce rendement supérieur à celui de la littérature. La majorité des prélèvements positifs étaient les BK tubages, suivi du LBA. Cependant, le LBA n'a pas démontré de supériorité au BK tubage chez l'enfant [40, 41, 42]. Le rôle des autres prélèvements est indispensable. Le LCR, pour le diagnostic de méningo-encéphalite, était positif pour un de nos deux cas pédiatriques. La réalisation de biopsie est rentable pour la documentation, elles étaient toutes positives dans notre étude ce qui permet de confirmer le diagnostic. 39% des patients ayant bénéficié d'une PCR avaient un examen direct négatif et une PCR positive ce qui est en accord avec d'autres études [16, 44, 45, 46].

Cette technique est moins rentable que chez l'adulte. Mais elle permet un diagnostic rapide, en moins de 8h, et permet ainsi d'initier rapidement le traitement, lorsque le résultat est positif.

Deux souches de *Mycobacterium tuberculosis* avaient un phénotype de résistance dans notre population. Un cas de TM-MDR était rapporté, un cas de résistance à la Streptomycine et à l'Isoniazide était rapporté. Ces deux patients étaient originaires d'Afrique subsaharienne. Cette proportion de patients risque d'augmenter dans les années à venir en population pédiatrique, compte tenu de l'augmentation des cas de tuberculoses MDR chez des patients issus de pays étrangers. En France, la surveillance de la résistance aux antituberculeux est menée par deux réseaux distincts et complémentaires : le réseau des laboratoires des centres hospitaliers universitaires (réseau « Azay-Mycobactéries ») et le réseau sentinelles qui recueille annuellement et transmet au CNR des Mycobactéries et la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA). La surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants est menée annuellement par le CNR-MyRNA à travers le réseau des laboratoires de biologie médicale pratiquant la mycobactériologie en France. Les deux types de surveillance concernent les tuberculoses à culture positive. Les résultats de ces deux types de surveillance sont adressés à l'InVS ainsi qu'à l'organisme européen de surveillance des maladies et à l'OMS [17]. En 2011, la proportion de cas MDR était de 0% chez les patients nés en France, 3% pour les cas de patients nés en France avec un antécédent de traitement, 3% pour les nouveaux cas de patients nés à l'étranger et de 11% pour les cas de patients nés à l'étranger avec antécédent de traitement. Les deux éléments de résistance aux antituberculeux sont les antécédents de traitement et le pays de naissance. Le nombre de souche MDR reçu aux CNR-MyRMA pour expertise était resté stable entre 2006 à 2010 (autour de 35 à 49 cas par an), puis il a augmenté depuis 2011 (64 en 2011, 92 en 2012, 83 en 2013). Le nombre de souches dites « pré-XDR » a augmenté d'une dizaine par an en moyenne de 2006 à 2010, à une vingtaine par an depuis 2011. Les données pharmacocinétiques des traitements antituberculeux de deuxième lignes sont très limitées, en particulier chez l'enfant. L'instauration d'un traitement d'une tuberculose multirésistante doit être réalisée après un avis spécialisé [17]. L'utilisation des nouveaux antituberculeux doit être limitée aux services ayant l'expérience de la prise en charge des tuberculoses MDR, de la gestion de la compliance médicamenteuse, et ayant des connaissances nécessaires à la surveillance de l'efficacité et des effets indésirables de ces médicaments. Il est possible qu'une augmentation des effets

indésirables du traitement ait lieu chez l'enfant, compte tenu de l'absence de recul quant à la tolérance de ces molécules.

La confirmation d'une tuberculose est difficile chez l'enfant. Les tests immunologiques sont importants. Ils font partis du faisceau d'arguments utilisé pour poser le diagnostic et instaurer le traitement antituberculeux. Dans notre population, la majorité des enfants ont bénéficié d'une IDR pour le diagnostic de TM, et d'un test IGRA pour le diagnostic d'ITL. Pour le diagnostic d'ITL, les enfants ayant eu un test IGRA étaient plus âgés que ceux ayant reçu une IDR. Dans notre population, parmi les enfants ayant bénéficié des deux analyses, un seul cas de test IGRA négatif avec IDR positive a été rapporté. En raison d'une sensibilité qui diminue avec le jeune âge et l'immunodépression, ces tests sont peu utilisés chez l'enfant et encore moins chez le petit. Les tests IGRA n'étaient pas recommandés chez les moins de 5 ans, avant les récentes recommandations de mai 2019. Ces tests sont aujourd'hui à privilégier en population vaccinée [31, 32, 33, 34]. Les tests IGRA sont recommandés chez les enfants de 0 à 18 ans après exposition à un cas de tuberculose [18]. Ils ont l'avantage d'être indépendants du BCG et la technique est plus simple avec un simple prélèvement veineux. Le test est réalisé en une seule visite et la méthode d'analyse est standardisée avec un contrôle positif du fonctionnement du système immunitaire. Cependant, un test positif ne peut pas faire la différence entre une ITL et une TM. Le fait que ce test nécessite une seule visite médicale permet de limiter le risque de perdus de vue, qui reste élevé en cas d'enquête autour du cas. Dans les années à venir, il est probable que l'utilisation des tests IGRA augmente dans notre population.

Le diagnostic radiologique est déterminant, même indispensable, pour poser le diagnostic de tuberculose maladie. Dans notre population, les enfants sans imagerie thoracique répertoriée dans leur prise en charge représentaient 10,5% des cas. Il est possible que cette donnée ne soit pas complétée dans le dossier médical informatique. De plus, il est possible qu'une radiographie de thorax ait été réalisée dans un autre centre que le CHU d'Amiens, et qui, par conséquent n'était pas disponible durant le recueil. Cependant, tout enfant chez qui est suspectée une tuberculose intra ou extra-pulmonaire doit bénéficier d'un examen radiologique thoracique. La radiographie de thorax est l'examen de première intention. Mais le scanner thoracique possède une meilleure sensibilité pour détecter les lésions de petites tailles [7, 16, 38]. En effet, le scanner a sa place en pédiatrie, c'est un bon examen pour le diagnostic de compression des voies aériennes, ou les atteintes nodulaires et micronodulaires difficiles à évaluer en radiographie de thorax simple.

L'évaluation des symptômes chez les enfants atteints de tuberculose est peu évaluée dans la littérature. Dans notre population, 42% des patients présentaient des symptômes. Ce taux était supérieur dans l'étude de 2005 où 59,5% des patients avaient été diagnostiqués car ils présentaient des symptômes [68]. En premier plan, la toux était rapportée suivie par l'altération de l'état général. Les signes sont peu spécifiques. Les autres signes étaient la présence de fièvre, de dyspnée et d'hémoptysie. Les cas particuliers de tuberculose neuro-méningée ont présenté un tableau de convulsion. Concernant la tuberculose intra-thoracique, la présence d'adénopathie est prépondérante pour environ la moitié des cas (47,3%), ce qui correspond à la primo-infection tuberculose chez l'enfant. La seconde atteinte est la présence de foyer de condensation (31,6%). La présence de caverne était peu représentée avec 10,5% des cas, malgré la présence d'enfants âgés de plus de 12 ans pour un tiers de notre population atteinte de TM. La présence de caverne tuberculose est typique de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte mais est peu fréquente chez l'enfant. La prédominance de l'atteinte intra-thoracique est retrouvée dans d'autres études à un taux inférieur (75% chez l'adulte contre 87% dans notre population [43]). Concernant les cas de tuberculose extra-thoracique, trois diagnostics avaient été faits grâce à la biopsie. Cet examen reste l'examen de référence en cas d'atteinte extra-thoracique. Le diagnostic de tuberculose neuro-méningée est souvent et malheureusement tardif. Deux cas ont été rapportés dans notre population. Le diagnostic avait été posé pour un d'entre eux après le diagnostic de dilatation tri-ventriculaire à l'IRM cérébrale chez un enfant présentant un état de mal épileptique évoluant vers le coma puis la mort cérébrale. La recherche de *Mycobacterium tuberculosis* avait été réalisée sur un deuxième prélèvement de LCR. Ce patient n'était pas vacciné par le BCG, il n'avait pas, à priori, de facteurs de risque d'infection tuberculeuse. Le second patient atteint de tuberculose neuro-méningée avait été documenté par culture positive des BK tubages.

Le traitement était conforme aux recommandations dans la majorité des cas. Pour une partie de la population, le traitement était plus long en comparaison aux recommandations, dû aux anomalies radiologiques persistantes. Cependant, l'amélioration des signes radiologiques peut être longue, jusqu'à 6 à 24 mois. Il peut même exister une majoration paradoxale des lésions les trois premiers mois [38, 39]. Par conséquent, un traitement plus long n'est pas nécessaire. L'Ethambutol était utilisé par excès dans notre population, pour 12% de la population. En effet, chez l'enfant, son utilisation doit être réservée aux enfants co-infectés par le VIH, aux formes extensives et/ou riches en bacilles, ou suspectes d'être résistantes à l'INH.

Dans notre population, 24% des patients atteints de TM n'étaient pas inscrits dans le registre du CLAT. Cette proportion de sous-déclaration de la tuberculose est concordante avec la littérature. Les estimations réalisées en 2013 montraient une exhaustivité de la DO de 73% [23]. Le taux de DO des TM de l'enfant dans la Somme pour la période de 1992 à 2004 était nettement inférieur, puisque 18% seulement des cas avaient été notifiés [68]. Le nombre de tuberculose continue d'être sous-estimé à l'heure actuelle. Ceci constitue un frein dans la lutte contre la tuberculose. En effet, de nombreuses informations sont encore sous-évaluées dans la DO. Les antécédents de tuberculose traitée sont notifiés pour 41% des cas seulement en 2015, alors que cet élément est déterminant pour définir la présence d'une résistance primaire ou secondaire. Les données microbiologiques étaient renseignées pour 56% en 2015, et 35% pour l'antibiogramme phénotypique pour l'INH et RMP. La surveillance des issues de traitement est un élément essentiel de la lutte antituberculeuse. Elle permet d'identifier les cas qui ont achevé leur traitement et sont considérés comme guéris. Elle identifie les cas qui n'ont pas complété leur traitement et qui, s'ils sont contagieux, peuvent continuer à transmettre l'infection dans la communauté. Entre 2008 et 2014, seuls 65% des cas de tuberculose rapportés dans la DO avaient une information renseignée sur l'issue du traitement. Cette proportion était inférieure à l'objectif de l'OMS d'atteindre 90% de succès thérapeutique. L'évaluation de l'issue de fin de traitement par la DO n'avait pas été réalisée dans notre population, car l'accès à la fiche de DO n'était pas disponible. Néanmoins, 21% de la population ont été perdus de vue concernant cette évaluation. La France est l'un des trois pays sur les 30 pays de l'UE à ne pas enregistrer cet indicateur dans l'enquête EULabCap menée par le Centre européen de prévention et contrôle des maladies. La DO est l'élément déterminant dans la lutte contre la tuberculose en France. Le projet « e-DO tuberculose » actuellement en cours de développement par Santé Publique France est un projet de télédéclaration en ligne, qui devrait simplifier le processus de déclaration et ainsi améliorer la qualité des données. En France, l'incidence moyenne de la tuberculose est maintenue à un faible taux. Il peut maintenant être envisagé d'éliminer les conséquences de santé publique de cette endémie, à défaut d'une élimination complète qui nécessitera encore quelques décennies. Une attention accrue concernant la prise en charge de la tuberculose est nécessaire sur tous les territoires. Cette maladie est bien contrôlée en France grâce au dispositif déjà en place, aux efforts et à la compétence de nombreux acteurs de soins, de la prévention et du domaine social. Le traitement de la tuberculose est efficace, gratuit et largement disponible. Cependant, il existe encore des possibilités de progression, afin que cette maladie ne soit quasiment plus transmise, et devienne exceptionnelle. La nécessité d'une DO rapide d'un adulte atteint de

tuberculose est indispensable. Elle permet une enquête autour du cas avec une identification des enfants en contact avec le sujet tuberculeux. Le dépistage de ces enfants exposés doit être sans délai, afin d'initier un traitement le plus rapidement possible en cas d'ITL, et une prophylaxie chez les enfants de moins de 2 ans qui sont les plus vulnérables. La persistance de cas résiduels, l'expansion de la pharmaco-résistance aux antituberculeux ainsi que les mouvements de population, posent de nouveaux défis. Il existe toujours des limites à l'élimination de cette maladie : les inégalités territoriales face à la tuberculose et la qualité insuffisante du suivi des personnes prises en charge.

CONCLUSION

Notre étude a permis d'évaluer le profil des enfants atteints d'infection tuberculeuse. Les enfants les plus jeunes sont les plus fragiles et les plus à risque d'évoluer vers une tuberculose maladie. Les facteurs de vulnérabilité sont retrouvés dans notre étude. Une proportion importante d'enfants vivait en situation de précarité et séjournait en France depuis moins d'un an.

L'enquête autour d'un cas de tuberculose maladie d'un adulte contaminateur est la première cause de diagnostic d'infection tuberculeuse en pédiatrie. Le dépistage réalisé par les CLAT est indispensable dans la lutte contre la tuberculose de l'enfant.

La confirmation de la tuberculose maladie chez l'enfant reste difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Les examens immunologiques, notamment les tests IGRA, sont importants pour étayer le diagnostic.

Une proportion importante d'enfants à risque de tuberculose maladie n'est cependant pas vaccinée par le BCG malgré les recommandations en place. L'information et la prévention sont des éléments importants dans la lutte contre la tuberculose. La vaccination par le BCG garde une place importante puisque qu'elle permet une diminution des formes graves de tuberculose chez l'enfant. L'identification de ces populations à risque par le praticien est indispensable.

Le développement de la télédéclaration des cas de tuberculose pourrait améliorer l'évaluation épidémiologique de cette maladie dans les années à venir. Ainsi, une meilleure déclaration permettra de mieux lutter contre la tuberculose, qui reste à l'heure actuelle un problème de santé publique avec de nombreux objectifs à atteindre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques, 2013.
2. Rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants. Synthèse et recommandations de l'audition publique sur la vaccination des enfants par le BCG. Document de la société française de santé publique 2006.
3. Manaouil C, Garnier C, Gignon M, Jardé O. Comment en est-on arrivé à suspendre l'obligation vaccinale du BCG ? Arch Pediatr. 2008 Jun ; 15(6):1100-6.
4. Bouvet E. Tuberculose : agir plus tôt. Med Mal Infect, 2004 ; 34 (8-9): 342-3.
5. Gaudelus J, de Pontual L. Epidémiologie de la tuberculose en France. Arch Pediatr. 2005 ; 12 Suppl 2: S83-7.
6. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 9 mars 2007 relatif à la suspension de l'obligation de la vaccination par le vaccin BCG chez l'enfant et l'adolescent.
7. Delacourt C. Tuberculose pulmonaire de l'enfant. Pneumologie pédiatrique 2^{ème} édition, Lavoisier, 2018.
8. Erkens CG, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010 Oct; 36(4): 925-49.
9. Particularité de la tuberculose pédiatrique. Rev Mal Respi 2003 ; 20 :7552-7555.
10. Expertise collective. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Paris : Editions Inserm ; 2004.
11. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques, 2006.
12. Guthmann JP. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2017. DESC de maladies infectieuses et tropicales. Octobre 2017.
13. 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). Rev Mal Respi 2003 ; 20 :7S1-7S106.
14. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. E. Pilly. 2014
15. Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose 2007-2009.

16. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2014.
17. Haut Conseil de Santé Publique. Tuberculose à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge, 2014.
18. Haut Conseil de Santé Publique. Infection tuberculeuses latentes, détection, prise en charge et surveillance. 2019.
19. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019, 2017 data. World health organization regional office for Europe. 19 mars 2019.
20. Feuille de route tuberculose 2019-2023. Ministère des Solidarités et de la Santé.
21. Epidémiologie de la tuberculose. Revue des maladies respiratoires.
22. Rapp C. Stratégie de diagnostic, prise en charge et surveillance de l'infection tuberculeuse latente : les nouveautés. Journée du Groupe de Vaccination – Prévention de la SPILF. 22 mai 2019.
23. Guthmann JP, Fatima Aït Belghiti, Daniel Lévy-Bruhl. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Santé Publique France, 2017.
24. Groupe de travail Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2004-2006). Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. 16 mars 2006.
25. Remus N, El Baghdadi J, Abel L, Casanova JL. Génétique et immunité de la tuberculose. Arch Pediatr. 2005 ; 12 Suppl 2: S74-9.
26. Fraisse P. Latent tuberculosis infection, from diagnosis to prognosis. Rev Mal Respir. Oct 2018 ; 35(8) :785-787.
27. Carvalho I, Goletti D, Manga S, et al. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. Pulmonology. 2018 ; 24(2):106-114.
28. Haute Autorités de Santé. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Juin 2015.
29. Bergot E, Abiteboul D, Andréjak C, et al. Practice recommendations for the use and interpretation of interferon gamma release assays in the diagnosis of latent and active tuberculosis. Rev Mal Respir. 2018 ; 35(8):852-858.
30. Blanc P, Dubus JC, Garnier JM, Bosdure E, Minodier P. Que faut-il penser des tests sanguins in vitro pour le diagnostic de tuberculose en pédiatrie ? Arch Pediatr. 2008 ; 15 (1): 75-82.

31. Kakkar F, Allen U, Lung D, Pai M, Kitai I. Tuberculose chez les enfants : de nouvelles analyses sanguines diagnostiques. *Paediatr Child Health*. 2010 ; 15 (8): 529-38.
32. Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Rapport du groupe de travail 1^{er} juillet 2011.
33. Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J, Janssens JP. Nouveaux tests pour le diagnostic de tuberculose. *Rev Mal Respir*. 2011; 28(6):823-33.
34. Debulpaep S, Corbière V, Levy J, Schelstraete P, Vanden Driessche K, Mascart F, Mouchet F. Contribution of QuantiFERON-TB Gold-in-Tube to the Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Young Children in a Low TB Prevalence Country. *Front Pediatr*. 2019 Jul 18 ; 7:291.
35. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P et al. Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 15 ; 61Suppl 3:S179-87.
36. Gaudelus J. Tuberculosis in children. *Rev Prat* 2002 ; 52(19):2133-8.
37. Robert J, Jarlier V. Multi-resistant tuberculosis in France. *Rev Mal Respir*. 2002 ; 19(1):21-3.
38. Thumerelle C, Pouessel G, Errera S, Penel-Capelle D, Morillon S, Santos C, Robert Y, Deschildre A. Imagerie de la tuberculose pulmonaire. *Arch Pediatr*. 2005 ; 12 Suppl 2: S132-6.
39. Bengelman C, Brenner M. Conférence d'experts tuberculose SPLF. Quelles attitudes adopter devant des séquelles de tuberculose mises en évidence sur une radiographie thoracique ? *Rev Mal Respir* 2005.
40. Webster I, Goussard P, Gie R, Janson J, Rossouw G. The indications and role of paediatric bronchoscopy in a developing country, with high prevalence of pulmonary tuberculosis and HIV. *Expert Rev Respir Med*. 2017 ;11(2):159-165.
41. Jiao AX, Sun L, Liu F, Rao XC, Ma YY, Liu XC, Shen C, Xu BP, Shen AD, Shen KL. Characteristics and clinical role of bronchoscopy in diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *World J Pediatr*. 2017 ;13(6):599-603.
42. Chen QP, Ren SF, Wang XF, Wang MS. Comparison of bronchial brushing and sputum in detection of pediatric pulmonary tuberculosis. *Ital J Pediatr*. 2016 ; 27;42:11.
43. Collège des enseignants de pneumologie. Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. 2018.

44. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. World Health Organization, Geneva, 2013 Switzerland
45. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. Diagnostic Accuracy of Stool Xpert MTB/RIF for Detection of Pulmonary Tuberculosis in Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2019 May 24;57(6). pii: e02057-18.
46. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J and al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015 ; 3(6):451-61.
47. Mezochow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Sep 20;17(11):85.
48. Le Roux P, Quinque K, Bonnel AS, Le Luyer B. Les atteintes extra-pulmonaires de la tuberculose de l'enfant. *Arch Pediatr* 2005.
49. INSERM. Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Expertise collective, Institut National de la santé et de la recherche médicale, Paris, 2004.
50. Avis du Comité Technique des Vaccination 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 adolescents (séance du 9 mars 2007).
51. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22:1154-8.
52. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E *et al.* The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics.* 1995 ; 96:29-35
53. De La Rocque F, Cohen R, Vie Le Sage F, Bocquet A, Boucherat D, Lévy-Bruhl D. Enquête sur les pratiques actuelles et futures du vaccin contre la tuberculose auprès des pédiatres et généralistes en France. *Arch Pédiatr.* 2005 ; 12:1665-9.

54. Jeena PM, Chhagan MK, Topley I et al. Safety of the intradermal Copenhagen 1339 vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001; 79:337-43.
55. Dommergues MA, de la Rocque F, Dufour V et al. Enquête sur les effets secondaires locaux du vaccin intradermique BCG-SSI chez l'enfant de moins de 6 ans en France. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 :102-8.
56. Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuberc lung Dis* 1992; 73:150-61.
57. Lechiche C, Charpille M, Saissi G, Sotto A. Evaluation de la pratique par le bacille de Camlette et Guérin (BCG). *Arch Pediatr*. 2016 Jan ; 23(1):34-8.
58. Valin N, Chouaïd C. La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. *Rev Mal Respir*. 2012 Feb ; 29(2):267-76.
59. Blanc FX. Comment améliorer la prise en charge de la tuberculose des patients immunodéprimés ? Journée nationale d'infectiologie. Juin 2018
60. Dhooria S, Madan K, Pattabhiraman V, Sehgal IS, Mehta R, Vishwanath G, Srinivasan A, Sivaramakrishnan M, Mohan A, Mathew JL, Kabra SK, Guleria R, Behera D, Agarwal R. A multicenter study on the utility and safety of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Oct ; 51(10):1031-1039.
61. Rivollier E. Entre loi et recommandations : quelle position pour la lutte contre la tuberculose ? *Rev Mal Respir*. 2016 ; 33(7):639-40.
62. Antoine D, Che D. Epidémiologie de la tuberculose en France: bilan des cas déclarés en 2008. *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; (27-28): 289-93.
63. Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Rev Pneumol Clin*. avr 2015 ; 71(2-3):73-82. 138
64. Gandelus J. BCG : la poursuite de la vaccination des enfants à risque est indispensable. *Arch Pediatr*. 2008 Jun ; 15(5):676-8.
65. Lombardi G, Pellegrino MT, Denicolò A, and al. Quantiferon-TB performs better in children, including infants, than in adults with active tuberculosis: a multicentre study. *J Clin Microbiol*. 2019. pii: JCM.01048-19.
66. Underner M, Perriot J. Complications des tuberculoses disséminées. *Rev Mal Respir*. 2013 ; 10.1016/j.rmr.2012.12.008.

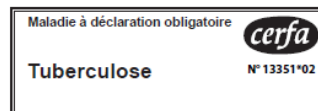
67. Danvin C, Bosdure E, Brémond V, Rousset-Rouvière C, Loundou DA, Barreau-Baumstark K, Dubus JC. BCG and infants with a high risk of tuberculosis: a study of the vaccination rate in Marseille after suspension of the BCG requirement. *Arch Pediatr.* 2010 ; 17(11):1510-5.
68. Thèse: Primo-infection tuberculeuse de l'enfant et de l'adolescent en milieu hospitalier: enquête rétrospective au CHU d'Amiens de 1992 à 2004. Thèse soutenue le 26 avril 2005 par Godin épouse Bastier Anne Laure.
69. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Institut de Veille Sanitaire.
70. Nombre de cas de tuberculose maladie déclarés par département, France entière, 2004-2017. Santé Publique France.
71. Nombre de cas de tuberculose maladie, déclarés par Nouvelles régions, France entière, 2015-2017. Santé Publique France.
72. Nombre de cas de tuberculose maladie déclarés et taux de déclaration pour 100000 habitants, France métropolitaine, 1972-2017. Santé Publique France.

ANNEXES

Annexes 1. Fiche de déclaration obligatoire de la Tuberculose

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____
---	--



Important : Cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même l'envoi de cette fiche.

Critères de notification : cochez une des cases

Tuberculose maladie

Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosi prouvée par la culture.

Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :

IDR à 5U positive sans signes cliniques ni paracliniques (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

Initiale du nom : Prénom : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____

Date de la notification : _____

Code postal du domicile du patient : _____

Nationalité : _____ Pays de naissance : _____

Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : _____

Enfant de moins de 15 ans :

Pays de naissance des parents : père : _____ mère : _____

Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie oui non ne sait pas

Profession à caractère sanitaire ou social : oui non ne sait pas

Si oui, préciser : établissement de santé en contact avec des enfants <15 ans autre

Résidence en collectivité : oui non ne sait pas

Si oui, préciser : établissement d'hébergement pour personnes âgées établissement pénitentiaire
 centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleurs...) autre, préciser : _____

Sans domicile fixe : oui non ne sait pas

Contexte du diagnostic : recours spontané au système de soins enquête autour d'un cas dépistage

autre, préciser : _____

Date de mise en route du traitement : _____

Si refus de traitement, date du diagnostic : _____

Si diagnostic post-mortem, date du décès : _____

Décès directement lié à la tuberculose Décès non directement lié à la tuberculose Lien entre décès et tuberculose inconnu

Antécédents :

Vaccination BCG chez les enfants <15 ans : oui non ne sait pas

Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1^{re}) : _____

Si statut vaccinal douteux : présence d'une cicatrice vaccinale : oui non ne sait pas

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : oui non ne sait pas Si oui, année du dernier traitement : _____

A compléter uniquement pour la tuberculose maladie :

Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes) :

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> pulmonaire | <input type="checkbox"/> neuroméningée | <input type="checkbox"/> génito-urinaire |
| <input type="checkbox"/> pleurale | <input type="checkbox"/> ganglionnaire extrathoracique | <input type="checkbox"/> miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hémotogène) |
| <input type="checkbox"/> ganglionnaire intrathoracique | <input type="checkbox"/> ostéo-articulaire | <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____ |

Traitement immunosuppresseur : oui non

Si oui, lequel (corticoides, anti-TNF...) : _____

Bactériologie :

Prélèvements respiratoires : (expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique)

Examen microscopique (BAAR) : positif négatif inconnu non fait

Culture : positive négative en cours non faite

Prélèvements d'autres origines :

Examen microscopique (BAAR) : positif négatif inconnu non fait

Culture : positive négative en cours non faite

Antibiogramme en début de traitement :

Résistance à l'Isoniazide : oui non inconnu Résistance à la Rifampicine : oui non inconnu

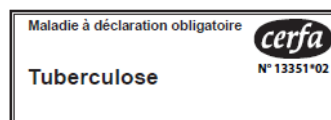
Une fiche sur l'issue du traitement vous sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic pour tous les cas déclarés de tuberculose maladie.

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Fiche de déclaration des issues de traitement antituberculeux (Tuberculose maladie uniquement)

Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic, pour tous les cas déclarés de tuberculose.

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Médecin ou biologiste déclarant l'issue du traitement (tampon)
Nom :	Nom :
Hôpital/service :	Hôpital/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Télécopie :	Télécopie :
	Signature :



La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire.
Critères de notification de la tuberculose maladie :
Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Initiale du nom : Prénom :

Sexe : M F Date de naissance :

Date de la notification :

Code postal du domicile du patient :

Date de mise en route du traitement :

Si refus de traitement, date du diagnostic :

Si vous n'avez pas renseigné le résultat de la culture lors de la déclaration initiale, merci de le faire ci-dessous :

Culture en début de traitement : positive négative non faite

<input type="checkbox"/> 1 Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement Date de fin de traitement : <input type="text"/>	Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80 % de la dose totale prescrite du traitement
Si culture positive en début de traitement, négativation de la culture en cours de traitement : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas	

Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case correspondante 2, 3, ou 4) :

2 Le patient est décédé pendant le traitement :

- décès directement lié à la tuberculose
- décès non directement lié à la tuberculose
- lien inconnu entre décès et tuberculose

3 Le traitement a été arrêté et non repris car :

- diagnostic de tuberculose non retenu
- autre raison, préciser :

4 Le patient est toujours en traitement à 12 mois car :

- traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois
- traitement interrompu plus de deux mois
- traitement modifié car (cocher la ou les case(s) correspondante(s)) :

 - résistance initiale ou acquise au cours du traitement
 - effets secondaires ou intolérance au traitement
 - échec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non-négativation des examens bactériologiques)

L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :

5 Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, ou autre pays)
Dans ce cas, indiquer les coordonnées :

- de la structure, éventuellement du pays, du transfert :

- du médecin :

6 Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement)

7 Sans information

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 2. ITL et risque de TM, (source : HCSP 2013)

Conditions augmentant le risque de tuberculose maladie	Odds ratio ou Risque relatif
Déficit immunitaire avéré	
Infection à VIH	50-110
Sida	110-170
Greffe d'organe solide avec traitement immunosuppresseur	20-74
Traitement par anti-TNF-alpha	1,5-17
Corticostéroïdes >10 mg d'équivalent prednisonne/jour pendant > 2-4 semaines [4]	4-9
Néoplasie	4-8
Hémopathie maligne (leucémie, lymphome)	16
Cancer de la tête, cou ou poumon	2,5-8,3
Autres situations	
Gastrectomie	2,5
Anastomose jéjuno-iléale	27 - 63
Silicoose	30
Insuffisance rénale chronique / hémodialyse	10-25
Diabète sucré	2-3,6
Consommation de tabac	2-3
Consommation excessive d'alcool	3
Déficit pondéral	2,0-2,8
Age ≤ 5 ans	2-5

Note : Degré de preuves de niveau B ou C en général. TNF : le risque relatif (RR) ajusté concernant les corticostéroïdes pour le risque de tuberculose maladie n'a pas été établi de façon concluante. Le tableau a été adapté et mis à jour en se basant sur plusieurs sources