



**HAL**  
open science

# Prévalence et facteurs de risque de l'infection tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans à la suite d'un contage : étude rétrospective dans un centre hospitalier universitaire parisien

Cassandre Pasqualini

► **To cite this version:**

Cassandre Pasqualini. Prévalence et facteurs de risque de l'infection tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans à la suite d'un contage : étude rétrospective dans un centre hospitalier universitaire parisien. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03344945

**HAL Id: dumas-03344945**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03344945>**

Submitted on 15 Sep 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Cassandra PASQUALINI**

le 12/02/2021

TITRE

**Prévalence et facteurs de risque de l'infection tuberculeuse chez les  
enfants de moins de 5 ans à la suite d'un contage :  
Etude rétrospective dans un centre hospitalier universitaire parisien**

**Directeur de thèse** : Monsieur le Pr Albert FAYE

**JURY**

**Président du jury** : Monsieur le Pr Nicolas SIRVENT

**Assesseurs** : Monsieur le Pr Eric JEZIORSKI  
Monsieur le Pr Sylvain GODREUIL  
Monsieur le Pr Albert Faye

**Membre invité** : Madame le Dr Sarah DUTRON

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Cassandra PASQUALINI**

le 12/02/2021

TITRE

**Prévalence et facteurs de risque de l'infection tuberculeuse chez les  
enfants de moins de 5 ans à la suite d'un contage :  
Etude rétrospective dans un centre hospitalier universitaire parisien**

**Directeur de thèse** : Monsieur le Pr Albert FAYE

**JURY**

**Président du jury** : Monsieur le Pr Nicolas SIRVENT

**Assesseurs** : Monsieur le Pr Eric JEZIORSKI  
Monsieur le Pr Sylvain GODREUIL  
Monsieur le Pr Albert Faye

**Membre invité** : Madame le Dr Sarah DUTRON

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÉ Jean Pierre

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale



TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique



DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie



JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie



SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc



**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie



MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<b><u>MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe</u></b>	
BERGOUIGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

PERSONNEL ENSEIGNANT

**Maitres de Conférences des Universités**

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire



## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI EI Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

#### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**A Monsieur le Professeur Nicolas Sirvent,** Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre soutien tout au long de mon parcours. Je garde un très bon souvenir de mon passage dans votre service, j'ai beaucoup appris à vos côtés, votre humanité et votre bienveillance auprès des patients ont été pour moi une source d'inspiration. Soyez assuré de tout mon respect.

**A Monsieur le Professeur Eric Jeziorski,** Je te suis reconnaissante de me faire l'honneur d'être présent dans mon jury de thèse. Merci pour ton soutien et tes encouragements tout au long de mon parcours. Merci pour ta gentillesse, ta compréhension et la patience dont tu as fait preuve à mon égard. Merci également de m'avoir toujours fait confiance, j'ai hâte de pouvoir travailler à tes côtés.

**A Monsieur le Professeur Sylvain Godreuil,** merci de faire l'honneur de votre présence dans mon jury et d'apporter votre regard pour juger mon travail. Soyez assuré de tout mon respect

**A Madame la Docteur Sarah Dutron,** Merci pour ta présence au sein de ce jury. Tous mes remerciements pour ton soutien et tes encouragements pour ce travail. J'ai beaucoup d'admiration pour le médecin que tu es et j'ai hâte de pouvoir apprendre à tes côtés.

**A Monsieur le Professeur Albert Faye,** Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'avoir dirigé ma thèse. La pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections sont pour moi un exemple de rigueur et je vous en remercie. Merci pour vos encouragements, vos compliments, votre disponibilité et votre soutien. Je garde un souvenir impérissable de mon passage dans votre service. J'ai beaucoup appris à vos côtés et auprès de cette incroyable équipe que vous dirigez. J'ai une profonde admiration pour le médecin que vous êtes. Soyez assuré de ma sincère gratitude.

### **A ma famille,**

**A mes parents**, sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Merci de m'avoir soutenue depuis le début de ce long parcours. On était bien loin de s'imaginer dans quoi on mettait les pieds ! **Maman**, merci pour tout ces tupperwares préparés, tout Ses maill coRigéE, tous ces encouragements répétés, tous ces longs appels pour me rassurer. Tu m'impressionneras toujours par ta force et ton courage. **Papa**, merci pour ta patience, merci pour tout ce que tu m'as transmis, j'ai une grande admiration pour l'homme que tu es. Vous êtes des parents exemplaires, merci d'avoir toujours cru en moi et merci d'avoir fait celle que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

**A mes frères, Tristan et la Jic**, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci de m'avoir fait faire les jeux les plus stupides et tourner dans les meilleurs clips de rap de la région ardéchoise, merci de me faire rire et surtout merci d'avoir fait des moins bonnes études, grâce à vous je serai toujours la préférée (des filles bien sûr). Je suis si fière de vous, je vous aime !

**A ma tata Jeanine**, merci pour tout ce que tu as fait pour notre famille, merci d'avoir la force d'être toujours là parmi nous et merci pour ton soutien et la fierté que tu me portes, je t'aime fort ma tata.

**A mon tonton Luc, à ma tata Marie-Hélène, à mon tonton Choquet** et à tous mes cousins chéris, merci d'avoir toujours cru en moi, j'espère qu'on arrivera de nouveau à refaire de belles réunions de famille.

### **A mon autre mifa,**

**Ana**, je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. De l'amphi 3, au CCM, à l'appart au Tonkin, en passant par le Bénin, puis rue Berthelot, petit stop en Colombie (a donde estan los banos ?), pour finir à la belle vie. Tu as toujours été là et Dieu seul sait comment tu as fait ! Je n'aurais jamais pu y parvenir sans toi. Tu es le pilier de ma vie. Je t'aime. Prochaine étape : c'est pas la Capitale, c'est Marseille bébé ! (J'ai cité Jul c cho)

**MJ** merci pour le soutien, la confiance et l'amour que tu me portes depuis de si longues années, vivement la prochaine balade en forêt ! **Roman, Hubert et Arthur**, merci de me faire rire encore et toujours, merci pour avoir été des incroyables compagnons de voyages, même si vous n'avez pas eu la chance de vivre au Brésil et au Maroc comme moi, vous êtes quand même des mecs hyper stylés. Je vous aime et j'espère qu'on se gardera pour toute la vie.

**A mes copines de très longues dates,**

**Cindy** merci d'être encore et toujours là pour moi, on a tellement évolué depuis ces folles années lycée, on était si insouciante mais déjà engagée et déterminée, je suis très fière des femmes que nous sommes devenues. **Siou** ma plus vieille amie, merci pour ces discussions si enrichissantes, merci pour ton amitié et ta confiance qui durent depuis de si longues années, merci pour tout ce que tu m'apportes, je t'admire beaucoup et je suis très heureuse de t'avoir à mes côtés.

**A mes copains sudistes lyonnais,**

Merci de m'avoir supportée (et je pèse mes mots !!) pendant toutes ces longues et difficiles années.

**Ma Fat trou**, mon pilier de l'externat, merci de m'avoir toujours soutenue, merci pour ta bienveillance qui m'a touchée à maintes reprises, je n'en serais jamais arrivée là sans toi et je ne t'en remercierais jamais assez. Je suis si fière et si émue de la femme, médecin et désormais maman que tu es devenue.

**Mathias et Alex**, mes 2 compères de la P2, merci pour cette année de dur labeur ! **Mathias** merci pour ton amitié qui aura résisté à toutes épreuves (je parle de la fuite d'eau à Berthelot bien sûr).

**Camcam et Alex**, merci pour ces folles révisions, merci pour votre soutien, votre bonne humeur, votre force de caractère (je parle de Camcam bien sûr) vous avez été une vraie bouffée d'oxygène !

**Tiphon et Nico fou** gracias para todo, boludoos. Longue vie à nos Nouvel an !

**Hugo**, merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant ces sept belles années passées ensemble.

**A mes copains Montpelliérains,**

**Sara**, merci pour cette année où ton écoute et ta bienveillance m'ont permis de venir à bout de cet internat. Tu es un très belle personne et je suis très heureuse de t'avoir à mes côtés.

**Matou**, merci d'avoir toujours été là et merci pour la force que tu m'apportes depuis qu'on se connaît. **Juju** mon petit soleil du sud, merci pour ta joie de vivre et pour tous ces projets qui n'ont pas encore vu le jour mais j'ai plein d'espoir. **Ugo**, merci pour ces moments smooove, ça fait 3 ans que je t'attends à Rotterdam bon diou !

**Mahouche, Boubourre, Laure et Mimoune** merci d'avoir fait de Montpeul beach the place to be, merci pour être encore à mes côtés, vous comptez beaucoup pour moi.



A mes co-internes et amie pédiatre : **Flo, Marie, Raphaëlle, Anais, Mathilde, Chloé** merci d'avoir été d'incroyables co-internes ! J'ai beaucoup de chance de vous avoir eu à mes côtés pendant cet internat qui a été d'une facilité déconcertante. On n'aura pas fait la révolution mais bon on y aura pensé très fort, c'est déjà pas mal.

A mes Kohpains **Doudou et Clémentine** et ces traditionnels restaurants qui j'espère reverront le jour.

**Clara, Merouiche l'oignon, Pierre, Pene, Lisa, Fannot, Amin, Moka, Manus, Aude, Manon, Coco** merci pour tous ces bons moments partagés ensemble.

**A mes copains parisiens,**

**Matt et Oriane**, merci d'être vous, vous m'avez tellement donné cette année, vous ne vous rendez pas compte à quel point vous me faites du bien, ARDAIII et bientôt Mayottaiiii, **Dim** merci pour toujours me donner confiance en moi and thank you for your help je suis limite bilingue maintenant ouech, **Lolo et Clarisse** merci pour cet incroyable semestre et votre soutien à toute épreuve, sans oublier mon petit **Melkiki**.

**A toutes les équipes médicales et paramédicales** qui ont contribué à ma formation en me partageant leurs connaissances et leurs expériences

**A Laure et Enora** qui auront tant bien que mal essayé de me faire comprendre les statistiques, merci pour votre aide pour ce travail.

**A mes chefs qui m'ont tant appris,**

**Sabine, Renaud, Fred, Pauline, Anne, Philippe, Alex, Mumu, Marie-Gab, Perrine, Helena, Christophe, Julien, Oscar, Damien, Emilie, Marie, Camille, Naim, Jean, Isabelle** sans oublier **ma petite Olive** merci pour vos enseignements, votre patience et vos encouragements.

J'ai pris un peu de chacun d'entre vous pour être la pédiatre que je suis aujourd'hui.

*« Nul n'affirme son humanité au mépris des autres, nul ne peut ouvrir son avenir en brouillant celui des autres. » Christiane Taubira*

# ABREVIATIONS

ARS : Agence Régionale de la Santé

BAAR : Bacilles acido-alcool-résistants

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CLAT : Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse

DO : Déclaration Obligatoire

ED : Examen direct

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IDR: Intradermoréaction

IGRA: Interferon gamma release assay Inserm

INH : Insoniazide

ITL : Infection tuberculeuse latente

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LT : Lymphocytes T

OMS : Organisation mondiale de la santé

RMP: Rifampicine

TB: Tuberculose

TM: Tuberculose Maladie

# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	20
ABREVIATIONS .....	24
INTRODUCTION.....	27
1. EPIDEMIOLOGIE .....	27
1.1. Epidémiologie mondiale.....	27
1.2. Epidémiologie en France .....	28
1.2.1. Généralités.....	28
1.2.2. Epidémiologie chez l'enfant.....	29
1.2.3. Vaccination par le BCG .....	29
1.2.4. Surveillance de la Tuberculose .....	30
2. HISTOIRE NATURELLE DE LA TB CHEZ L'ENFANT .....	30
3. DEFINITIONS.....	32
3.1. Infection tuberculeuse latente .....	32
3.2. Tuberculose maladie.....	32
3.3. Tuberculose maladie bacillifère.....	32
3.4. Cas index, sujet contact et durée d'exposition .....	33
4. FACTEUR DE RISQUE D'INFECTION ET DE PROGRESSION VERS LA MALADIE CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 5 ANS .....	33
4.1. Facteur augmentant le risque d'infection .....	33
4.2. Facteur augmentant le risque de progression vers la maladie .....	34
5. STRATEGIE DE DEPISTAGE POUR L'ENFANT EXPOSE .....	34
5.1. Généralités .....	34
5.2. Dépistage chez l'enfant de moins de 5 ans.....	35
5.3. Tests immunodiagnostiques .....	36
5.3.1. Intradermoréaction (IDR).....	36
5.3.2. Tests interféron $\gamma$ (IGRA) : .....	37
5.4. Traitement prophylactique :.....	38
6. PROBLEMATIQUE.....	39
6.1. Rappel du contexte .....	39
5.2. Notre problématique .....	39
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	41
1] ABSTRACT.....	42
2] INTRODUCTION .....	44
3] POPULATION AND METHODS .....	45



4] RESULTS .....	48
5] DISCUSSION .....	51
6] CONCLUSION.....	55
7] TABLES AND SUPPLEMENTARY FIGURES .....	56
BIBLIOGRAPHIE .....	64
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i> .....	68
RESUME.....	69

# INTRODUCTION

## 1. EPIDEMIOLOGIE

### 1.1. Epidémiologie mondiale

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'à l'échelle mondiale, 10 millions de personnes ont contracté la tuberculose (TB) en 2019 et qu'un quart de la population mondiale a une infection tuberculeuse latente (ITL) soit environ 1,9 milliards de personnes. (1)

Au total, 1,4 million de personnes sont mortes de la tuberculose cette même année ce qui fait de la tuberculose l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. Parmi les maladies dues à un agent infectieux unique, la tuberculose est celle qui est à l'origine du plus grand nombre de décès. (1)

Plus de quinze millions d'enfants sont exposés chaque année à la TB. Les enfants représentent environ 10 % des cas dans la population mondiale dont 50 % sont des enfants de moins de 5 ans. Ainsi on estime qu'en 2019, 1,2 millions d'enfants ont contracté la tuberculose dans le monde (2,3)

En 2019, 87 % de tous les nouveaux cas sont survenus dans les 30 pays enregistrant la plus forte charge de tuberculose. Deux tiers des nouveaux cas étaient concentrés dans huit pays : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, les Philippines, le Pakistan, le Nigéria, le Bangladesh et l'Afrique du Sud. (2)

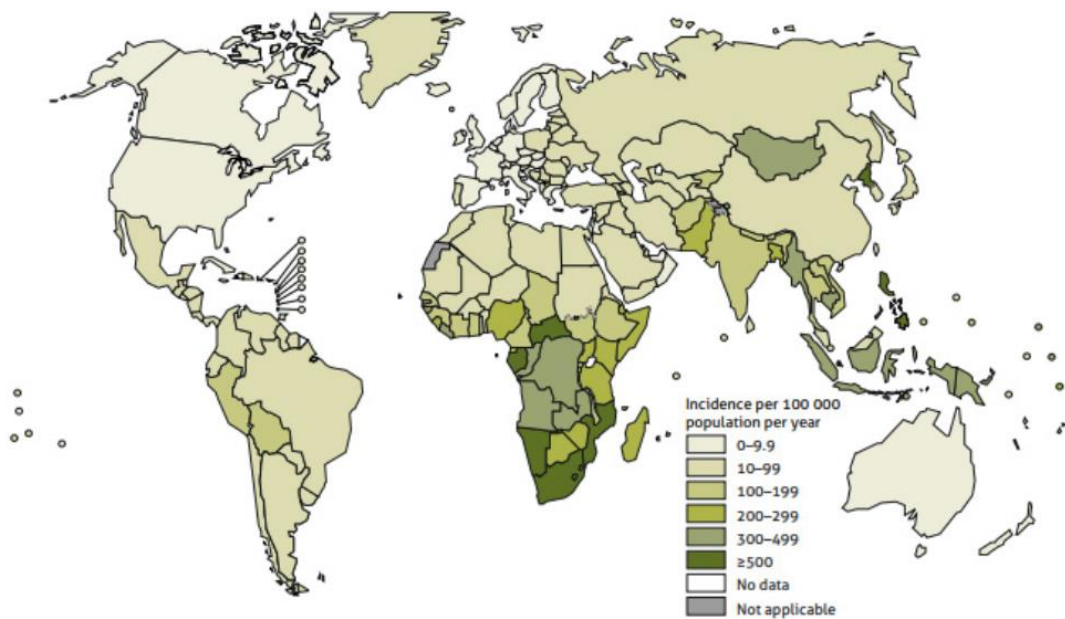


Figure 1 : Distribution de la tuberculose dans le monde en 2018 (source OMS)

## 1.2. Epidémiologie en France

### 1.2.1. Généralités

En France comme dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, la maladie a très fortement diminué entre le début des années 70 et la fin des années 80 (4).

Avec une incidence de l'ordre de moins de 10 cas pour 100 000 habitants par an, la France se situe, selon l'OMS, parmi les pays de faible incidence de la tuberculose (moins de 100 cas pour 100 000 habitants) (5).

Cependant, il existe des disparités régionales importantes. 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.



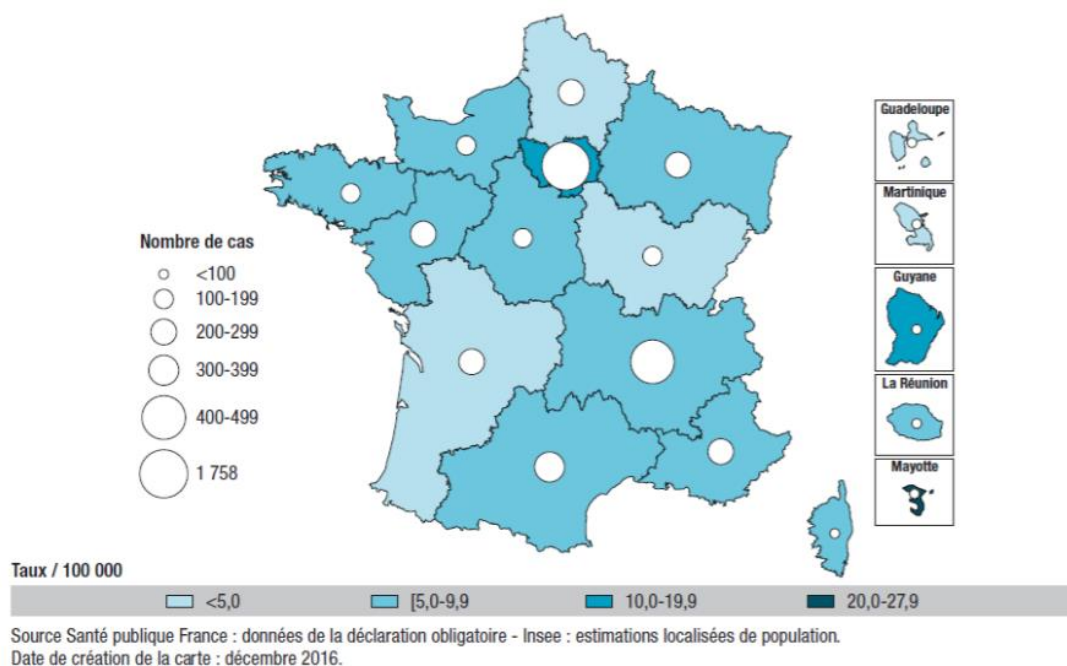


Figure 2 : Nombre de cas déclarés de TB et taux d’incidence par région de déclaration en France en 2015 (source Santé Publique France)

### 1.2.2. Epidémiologie chez l’enfant

La tuberculose chez l’enfant de moins de 15 ans représente 5% des cas déclarés en France (5).

En 2015 on recense 215 nouveaux cas de tuberculose maladie chez l’enfant de moins de 15 ans dont 121 chez les enfants de moins de 5 ans et 895 cas d’infection tuberculeuse latente. 30 à 40% des cas d’ITL concerne les enfants de moins de 5 ans (6).

### 1.2.3. Vaccination par le BCG

Le vaccin par le Bacille Calmette Guérin (BCG) n’est plus obligatoire depuis juillet 2007 (7). Il est cependant recommandé, durant les premiers mois de vie, pour les enfants à risque élevé de tuberculose : les enfants nés dans un pays de forte endémie, 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 ; les enfants

résidant en Ile de France, Guyane ou Mayotte ; les enfants dont la situation est jugée à risque d'exposition par le bacille tuberculeux par le médecin, notamment ceux vivant dans des conditions socio-économiques défavorables ou précaires. (8)

Le BCG ne protège pas de la transmission du pathogène mais a une efficacité protectrice entre 60 à 80% contre les formes sévères de tuberculoses ( méningite tuberculeuse, miliaire tuberculeuse) (9,10) et une efficacité discutée contre la tuberculose pulmonaire qui se situerait aux alentours de 50% (10,11).

On estime qu'en 2015 66% des enfants de moins de 5 ans étaient vaccinés par le BCG (6).

#### 1.2.4. Surveillance de la Tuberculose

En France, la TB est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964 et l'ITL chez les enfants de moins de 15 ans depuis 2003.

Les fiches de DO sont transmises par les déclarants (médecins ou biologistes) à l'Agence régionale de santé (ARS) de leur région qui partage les informations avec les Centres de Lutte Anti-Tuberculose (CLAT) afin de réaliser au plus vite les investigations autour du cas. Ces investigations permettent le dépistage des cas secondaires et la mise en place des mesures nécessaires afin de contrôler la transmission de la maladie. Chaque département français possède un CLAT.

Les enquêtes autour d'un cas de TB représentent l'une des stratégies principales de lutte contre la tuberculose. La déclaration est la principale source d'informations sur la situation épidémiologique en France (5).

## 2. HISTOIRE NATURELLE DE LA TB CHEZ L'ENFANT

La tuberculose est dû à une bactérie, appartenant à la famille de mycobactérie, appelée *Mycobacterium Tuberculosis* ou *bacille de Koch*. 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. La source de contamination est le plus souvent un adulte, même si la transmission d'enfant à enfant est possible. Après inhalation, quelques Bacilles parviennent aux alvéoles pulmonaires où ils vont se multiplier pouvant créer une lésion primaire.

Au cours de ce qu'on appelle la « primo-infection », la lésion primaire (ou nodule primaire) dans le parenchyme pulmonaire va souvent disparaître, parfois en se calcifiant. Plus rarement, elle va augmenter de taille et s'étendre au parenchyme et/ou à la plèvre adjacente et gagner les ganglions régionaux qui s'hypertrophient. C'est à ce stade que le risque de dissémination hémotogène est le plus important.

Le développement de la réponse immunitaire spécifique, en deux à dix semaines, permet le plus souvent d'empêcher cette évolution, l'infection restant latente, sans signe clinique ni radiologique. Dans une minorité de cas, la multiplication bacillaire est mal contrôlée et une maladie clinique tuberculeuse, dite tuberculose-maladie (TM), apparaît, en règle dans l'année qui suit l'infection initiale (12,13).

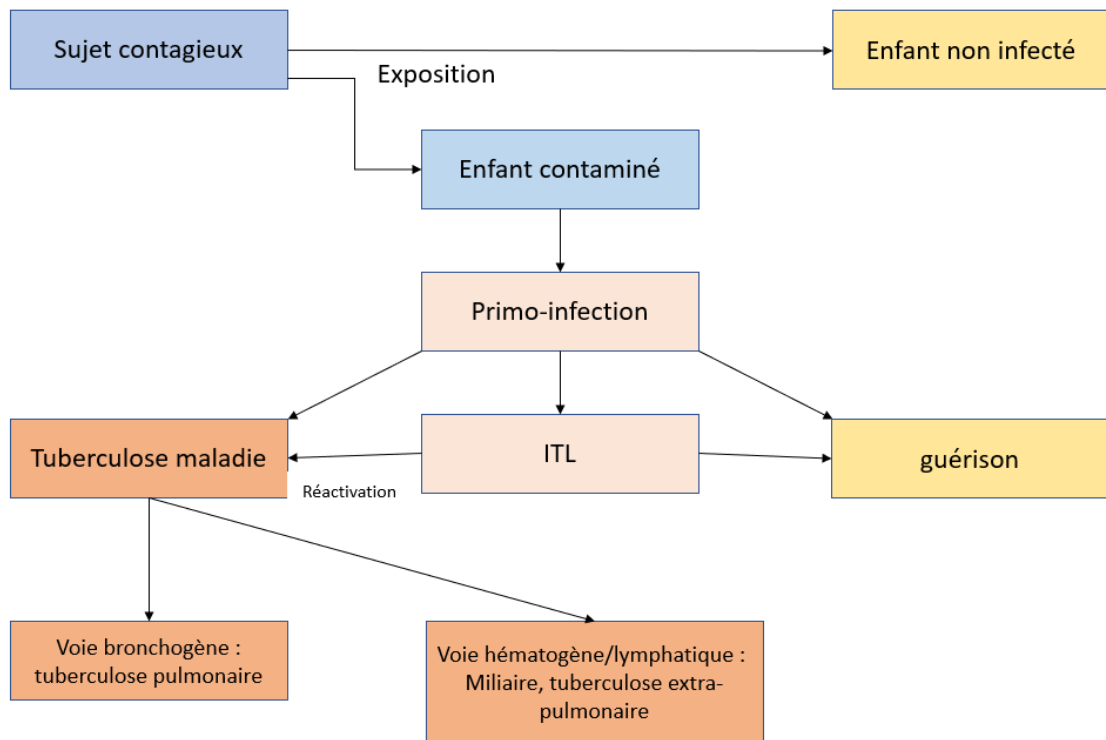


Figure 3 : histoire naturelle simplifiée de la tuberculose



### 3. DEFINITIONS

Une **infection tuberculeuse** est donc un état qui résulte de la présence dans l'organisme de bacilles de la tuberculose succédant à un contact infectant. L'infection tuberculeuse regroupe l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la tuberculose maladie (TM) (5).

#### 3.1. Infection tuberculeuse latente

L'ITL est définie comme l'état qui résulte de la multiplication de bacilles de la tuberculose succédant à un contact infectant, le plus souvent un contact proche avec un cas de tuberculose contagieux. En conséquence, le diagnostic d'ITL est déterminé par l'absence de maladie clinique et radiologique et la mise en évidence d'une réponse immunitaire spécifique (positivité de l'intradermoréaction [IDR] à la tuberculine ou réponse lymphocytaire spécifique in vitro).

#### 3.2. Tuberculose maladie

La tuberculose maladie est définie comme la maladie (signes cliniques et/ou radiologiques) due à une multiplication du bacille tuberculeux insuffisamment contrôlée par le système immunitaire. Chez l'enfant, les atteintes sont principalement pulmonaires (opacité parenchymateuse, nodules, épanchement pleural, miliaire, caverne), ganglionnaire (médiastinale ou hilare) et méningée. La tuberculose miliaire (ou tuberculose disséminée), correspondant à des petits nodules pulmonaires diffus, et la tuberculose méningée sont les témoins d'une diffusion hématogène. Elles correspondent aux formes sévères de tuberculoses et touchent principalement les jeunes nourrissons.

#### 3.3. Tuberculose maladie bacillifère

Une tuberculose maladie est bacillifère lorsque l'examen microscopique (« examen direct ») des prélèvements respiratoires (expectorations, aspirations trachéales ou lavage bronchoalvéolaire et tubages gastriques) met en évidence des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR).

Les enfants ont un examen direct positif que dans 20 % des cas (12). La contagiosité est définie par la présence de bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) à l'examen microscopique direct de l'expectoration. La contagiosité est beaucoup plus faible si l'examen microscopique direct de l'expectoration est négatif et que seule la culture est positive. Les enfants sont ainsi peu contagieux.

### 3.4. Cas index, sujet contact et durée d'exposition

Le cas index est la personne atteinte de Tuberculose Maladie, à l'origine du signalement dont va découler l'enquête.

Le sujet contact est la personne qui a inhalé un volume d'air possiblement contaminé par une personne souffrant de tuberculose contagieuse.

La durée d'exposition est la durée cumulée de contact entre le cas index et le sujet contact pendant la période de contagiosité.

## 4. FACTEUR DE RISQUE D'INFECTION ET DE PROGRESSION VERS LA MALADIE CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 5 ANS

Le risque d'infection chez l'enfant exposé est modulé par un certain nombre de facteurs liés à la contagiosité du cas index, à la vulnérabilité des sujets contacts, la durée de leurs échanges/ contacts et à la nature du milieu (extérieur, confiné, ventilé...) (5).

### 4.1. Facteur augmentant le risque d'infection

- Facteur lié au cas index : nombre croissant de bacille à l'examen direct, présence de caverne sur la radiographie thoracique, tabagisme actif (14,15).

- Facteur lié à l'enfant exposé : mauvaises conditions socio-économiques, naissance dans pays à forte incidence de tuberculose, lien familial de premier degré avec le cas index, tabagisme passif (14,16,17).

- Facteur lié aux conditions d'exposition : durée d'exposition, répétition des expositions, confinement lors de l'exposition, proximité nocturne (14,18).

## 4.2. Facteur augmentant le risque de progression vers la maladie

Le risque qu'a un enfant infecté de développer rapidement (en 6-12 mois) une tuberculose maladie varie en fonction de l'âge de l'enfant et de son éventuelle immunodépression. Il est plus important chez les moins de 12 mois (30-40%) et les enfants de 1 à 5 ans (24%) que chez l'adulte (10 %). De plus le risque de tuberculose méningée ou disséminée est élevé chez les moins de 12 mois (10-20%), et les 12-24 mois (2-5%), et moindre après 2 ans (inférieur ou égal à 0,5%)(13,19).

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

Figure 4 : risque de développer une maladie après infection par le bacille de Koch chez les enfants immunocompétents. (Source : Erkens CGM, et al.)(19)

Récemment une méta-analyse paru dans le Lancet estime que le risque de développer une tuberculose maladie suite à une infection tuberculeuse est le même chez les enfants de moins de 2 ans que chez les enfants entre 2 et 5 ans et serait de 19% (3).

Le risque de développer une infection est également lié aux comorbidités de l'enfant, notamment les maladies responsables d'immunodépressions et particulièrement le VIH (20).

## 5. STRATEGIE DE DEPISTAGE POUR L'ENFANT EXPOSE

### 5.1. Généralités

Les recommandations pratiques concernant l'enquête autour d'un cas de tuberculose ont été émises par le Conseil supérieur d'hygiène publique (HCSP) de France en 2013 et revues en 2019. (5,6)



Elles placent le médecin du Centre de lutte antituberculeuse (CLAT) au centre du dispositif de dépistage. Après un entretien avec le cas index, il évalue le risque de transmission en fonction des facteurs de contagiosité, des facteurs d'exposition et des facteurs de vulnérabilités des sujets exposés. Dans un second temps est établit une liste des personnes à dépister avec un ordre de priorisation en fonction du type du contact.

Les contacts à risque élevé constituent la priorité :

- tous les contacts étroits : les personnes vivant sous le même toit ou les personnes proches qui ont passé un temps prolongé (durée de contact cumulée supérieure à 8 heures si le cas index est BAAR+ et supérieure à 40 heures si le cas index est BAAR- et culture +) auprès du cas index.
- les contacts réguliers ou occasionnel avec un facteur de vulnérabilité.

Les contacts à risque intermédiaire représentent le deuxième niveau de priorité. Leur dépistage sera envisagé en fonction des résultats du dépistage du 1er cercle.(5,19).

## 5.2. Dépistage chez l'enfant de moins de 5 ans

Pour l'enfant de moins de 5 ans, le dépistage se justifie pour tout enfant **ayant eu un contact avéré, même de courte durée**, avec un cas de tuberculose pulmonaire même si le cas index est ED négatif. Il ne faut pas attendre le résultat des cultures pour mettre en œuvre ce dépistage (6).

Du fait du risque majoré de TM dans cette tranche d'âge, l'initiation du dépistage doit être très rapide, idéalement dans les deux semaines suivant le diagnostic du cas index [7]. Le bilan nécessaire comporte :

- un examen clinique ;
- une radiographie de thorax de face, complétée au moindre doute d'une radiographie de thorax de profil ;
- une IDR et/ou un test interféron gamma (IGRA)

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

En cas d'ITL, un traitement prophylactique par Rifampicine et Isoniazide pour une durée de 3 mois doit être initié. En l'absence d'arguments initiaux pour une ITL, une deuxième évaluation

doit être programmée, dans un délai correspondant à trois mois après le dernier contact. Durant cet intervalle le traitement prophylactique doit être commencée chez les enfants âgés de moins de 2 ans vaccinés ou non par le BCG (6).

L'OMS quant à elle recommande une prophylaxie systématique pour les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contact étroit (21)

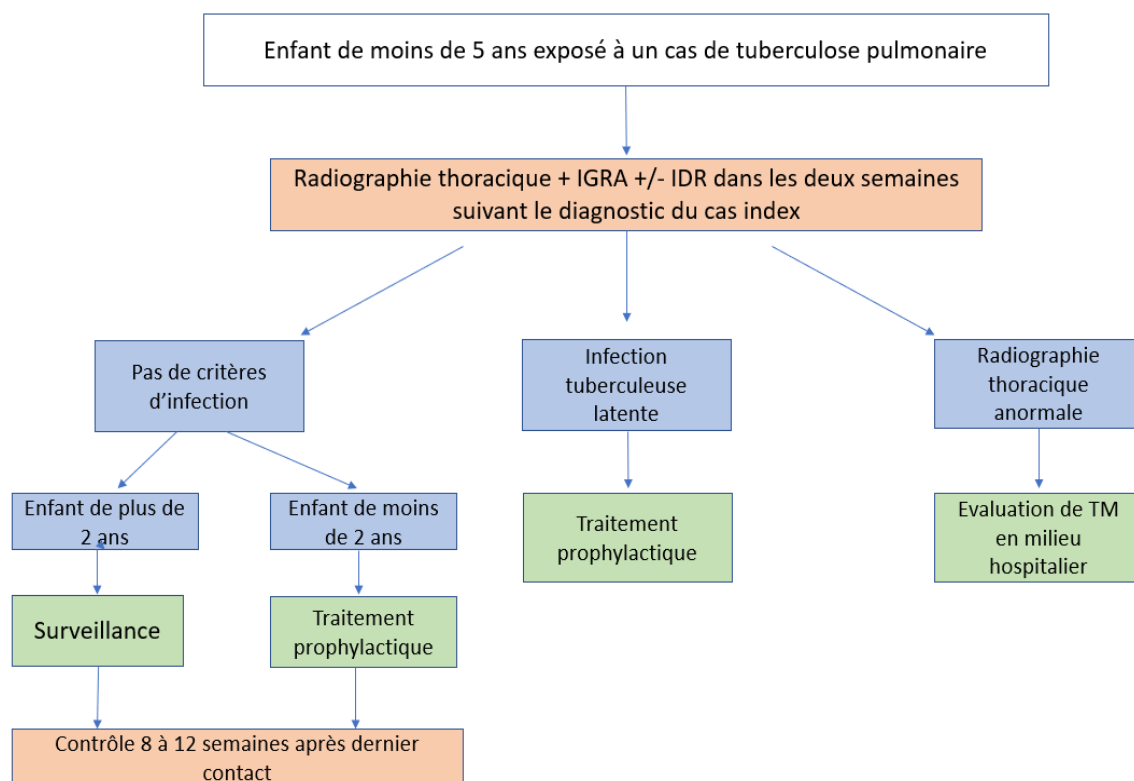


Figure 5 : conduite à tenir chez l'enfant exposé à un cas de tuberculose pulmonaire

### 5.3. Tests immunodiagnostiques

#### 5.3.1. Intradermoréaction (IDR)

Elle consiste en l'injection intradermique de tuberculine sur la face antérieure de l'avant-bras, la lecture de la réaction se faisant 48 à 72 heures plus tard selon le plus grand diamètre de l'induration mesurée en mm et la présence ou non d'une phlyctène.

Elle permet une évaluation de la réponse immunitaire globale *in vivo* après administration de nombreux antigènes mycobactériens (dont ceux présents dans le BCG).

Pour les enfants vaccinés par le BCG, une induration supérieure à 15 mm ou une phlyctène 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.

Pour les enfants non vaccinés 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 (6)

Les limites de L'IDR sont nombreuses : manque de standardisation de réalisation, de lecture et d'interprétation ; nécessité de deux visites pour une lecture à 48-72h induisant de nombreux perdus de vue ; manque de spécificité (fausse positivité en cas d'infection à mycobactéries atypiques, et de vaccination antérieure par le BCG) ; manque de sensibilité avec des résultats faussement négatifs dans de nombreuses situations (immunodépression, tuberculose évoluée, maladies virales, néoplasies, insuffisance rénale chronique) (22)



Figure 5 : Inoculation de la tuberculine par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras (source : UMVF 2010-2011)

### 5.3.2. Tests interféron $\gamma$ (IGRA) :

Les tests IGRA sont des tests réalisés *in vitro* sur prélèvements sanguins qui mesurent la production d'interféron gamma par les lymphocytes T d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (absent des souches BCG). Un test positif témoigne d'une infection tuberculeuse.

En France, deux tests IGRA sont disponibles : le T spot-TB® et le Quantiféron®.

En comparaison avec l'IDR, les tests IGRA ont l'avantage d'être plus spécifique ( pas d'impact du vaccin par la BCG, peu d'interaction avec d'autres mycobactéries), d'avoir une réalisation facile, un résultat rapide, une interprétation objective et l'absence de nécessité d'une seconde consultation pour obtenir le résultat (23,24).

Leur principale limite est la possibilité d'un résultat dit « indéterminé » dû à une production insuffisante d'interféron gamma. La probabilité de résultat indéterminé augmente avec le jeune âge et l'immunodépression (24).

La performance des tests IGRA chez les jeunes enfants a été longtemps discutée en raison d'une plus grande fréquence de tests indéterminés, et d'une possible moindre sensibilité chez l'enfant de moins de 2 ans (25). Les études multicentriques récentes, avec un nombre plus conséquent de nourrissons, démontrent en fait des performances chez le jeune enfant très proche de celles observées chez l'enfant plus grand (26) .

Dans ce contexte, en 2019 l'HCSP recommande son utilisation à la place de l'IDR pour le dépistage des enfants de moins de 5 ans exposés à une tuberculose pulmonaire (6).

#### 5.4. Traitement prophylactique :

Le traitement prophylactique de l'infection tuberculeuse repose sur une bithérapie par Isoniazide (INH) à la posologie de 10mg/kg/J et Rifampicine (RMP) 15mg/kg/J, pendant 3 mois (12,27,28).

Les autres possibilités de traitement sont la monothérapie par INH pendant 6 à 9 mois ou par RMP pendant 4 mois (12,29,30).

Le traitement de l'ITL permet de réduire de 60 à 90% le risque d'évolution vers une TM (3,20).

Les principaux effets secondaires liés au traitement antituberculeux sont d'ordre hépatique de plus la RMP est un inducteur enzymatique, responsable d'anorexie, nausées et vomissements ainsi que de neutropénie fréquentes. Cette bi-antibiothérapie nécessite un suivi clinico-biologique mensuel (12,31)



## 6. PROBLEMATIQUE

### 6.1. Rappel du contexte

L'enjeu du dépistage de l'infection tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contact est double. Tout d'abord ils ont un risque plus important d'infection et d'évolution vers une tuberculose maladie que les enfants plus âgés ou les adultes. De plus les enfants de moins de 2 ans ont un risque accru d'évolution vers une tuberculose sévère (disséminée ou méningée).

Dans ce contexte, actuellement en France et au regard des recommandations de la HCSP de 2013 et 2019, tout enfant de moins de 5 ans ayant eu un contact avéré avec la tuberculose pulmonaire doit être dépisté dans les 2 premières semaines suivant le diagnostic du cas index. En l'absence d'arguments initiaux pour une infection tuberculeuse, une deuxième évaluation doit être programmée trois mois après le dernier contact potentiellement infectant. Durant cet intervalle, une prophylaxie par isoniazide et rifampicine doit être mise en place chez les enfants âgés de moins de 2 ans vaccinés ou non par le BCG.

L'OMS quant à elle préconise que tous les enfants de moins de 5 ans qui ont eu des contacts domestiques (personne vivant sous le même toit où ayant des contacts réguliers quotidiens) avec des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire et qui ne présentent pas de tuberculose évolutive devraient bénéficier d'un traitement prophylactique antituberculeux.

### 5.2. Notre problématique

Notre étude a été réalisée au Centre Hospitalo-Universitaire pédiatrique de l'hôpital Robert Debré qui dispose d'une consultation dédiée à la Tuberculose. Le CLAT 75 y adresse entre autres tous les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contact avec un patient tuberculeux pour dépistage.

Dans un souci d'épargne thérapeutique, la stratégie de prise en charge qui y est appliquée diffère des recommandations nationales et de l'OMS. En effet les enfants entre 2 et 5 ans ayant eu un contact étroit ou domestique ne reçoivent pas le traitement prophylactique systématique. De plus la majorité des enfants de moins de 2 ans ayant eu un contact considéré comme à bas risque ou à risque intermédiaire ne bénéficie pas non plus d'un traitement prophylactique.

Nous avons ainsi défini trois types de contacts, en accord avec les définitions de l'OMS et de l'HCSP, en fonction du risque d'infection tuberculeuse :

- Contact à risque élevé :

- Contact étroits (ou contact domestique) : Personnes vivant sous le même toit, personnes proches partageant un espace limité au quotidien (exemple : cas index : nourrice, personnels crèches ou école primaire).
- Contacts réguliers et/ou occasionnels : personnes ayant fréquenté le cas index, mais moins longtemps et de manière moins rapprochée : durée de contact cumulée > 8h si BAAR + ou > 40h si BAAR – mais culture +.

- Contact à risque intermédiaire :

- Contact avec une personne BAAR + avec une durée de contact cumulée inférieure à 8h.
- Contact avec une personne BAAR – et culture + avec une durée de contact cumulée entre 8-40h.

- Contact à bas risque : contage avec cas index associant l'ensemble de ces critères :

- contact avec une personne BAAR – et culture + avec une durée de contact inférieur à 8h ;
- contact avec une personne sans caverne radiologique ;
- contact ne partageant pas le même domicile que le cas index.

En effet les recommandations de l'HCSP dans leur stratégie de prise en charge des enfants exposés ne prennent pas en compte le type de contact qui est souvent mal défini. Pourtant le risque d'infection dépend en grande partie de la durée, du lieu d'exposition et de la contagiosité du cas index.

De plus le traitement prophylactique engendre une complexité de prise en charge pour les familles et expose au risque d'effets indésirables dans un pays où l'accès aux soins, la vaccination des sujets à risque et le suivi régulier en cas de contage permet déjà de minimiser le risque d'évolution vers une forme sévère.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la prise en charge en pratique de routine des enfants de moins de 5 ans adressés à la consultation Tuberculose de l'Hôpital Robert Debré, Paris, pour contage tuberculeux, d'évaluer la prévalence de l'infection tuberculeuse et ses facteurs de risques en termes d'exposition afin de mieux guider le suivi et la prise en charge thérapeutique prophylactique de ces enfants.

# ARTICLE SCIENTIFIQUE

Prevalence and risk factors of tuberculosis infection in children under 5 years following a contact with a TB case: a retrospective study in a pediatric TB clinic located in Paris, France.

*Pasqualini Cassandre<sup>1</sup>, Cohen Laure, MD<sup>1</sup>, Marion Caseris, MD<sup>1</sup>, Enora Leroux, MSc<sup>1</sup>, Albert Faye, MD, PhD<sup>1-2</sup>*

<sup>1</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Robert Debré, Paris, France

<sup>2</sup>Université de Paris, UMRS 1123 ECEVE, Paris, France

## **Corresponding Author:**

Pr Albert Faye, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier  
75935 Paris Cedex 19. Tel: 0140035361

email: [albert.faye@aphp.fr](mailto:albert.faye@aphp.fr)

**Keywords:** tuberculosis, children, exposure, type of contact, risk factor

Conflicts of Interest and Source of Funding: none

## 1] ABSTRACT

**Introduction:** In less than 5 years children, the risk of developing a TB disease after a latent tuberculosis infection (LTBI) is very high compare to the adults. In high income countries with low tuberculosis (TB) prevalence, there are only few studies describing the risk of TB infection in young children after a contact with a TB case. We aimed to assess the prevalence and the risk of tuberculosis infection following a tuberculosis contact among children under 5 years of age attending a TB dedicated clinic located in Paris.

**Method:** This retrospective observational cohort study was carried out between June 1, 2016 and December 31, 2019 at the outpatient TB clinic of Robert Debre University Hospital, in Paris. All the children under 5 years of age screened for TB after a contact with a case of bacillary pulmonary tuberculosis were included. Low, intermediate, and high-risk contacts have been defined, based on the French public health authorities and World Health Organization (WHO) definitions. TB infection was defined as LTBI or TB disease. LTBI was defined as the absence of TB disease associated with a positive tuberculin skin test (TST) or interferon gamma release assay (IGRA). Risk factor associated with TB infection were assessed using univariate and multivariate analysis.

**Results:** 261 children under 5 years old were included. The median age was 1.4 years (IQR:0.86-2.47) with 69.3 % of children less than 2 years of age. M/F sex ratio was 1,.4. The median time-between the diagnosis of the index case and the first consultation was 4 weeks [IQR: 3.0-7.9]. Forty six children (18%) presented a TB infection (37 LTBI and 9 TB). Depending on the type of contact, the prevalence of TB infection was 21% in high-risk contacts: 28% for high risk in household contact (40/142) and 8% for high risk in casual contact (6/77); 0% in intermediate risk contact (0/39) and 0% in low-risk contact (0/3). The children with household contact living under the same roof had the highest aOR for TB infection (OR 19.8; IC 95% 2.6-153;  $p<0.001$ ). Other risk factors were independently associated with TB infection such as the BCG vaccine (OR 3.2; IC95% 1.2- 8.3;  $p=0,01$ ), contact time more than 40h (OR 7,6; IC95% 2,3-25,3;  $p=0,001$ ) and index case spleeping in the same room (OR 3.9; IC 95% 1.3–11,7,  $p=0,01$ ). However, BCG was no longer a significative risk factor when analysis was restricted to the children who had an IGRA. Eighty one percent of less than 2 years children who had a low or intermediate risk contact (N=32) and all the children between 2-5 years old who had household contact (N=59), have not received antibiotic prophylaxis. None of them had TB infection at the end of the follow up.



**Conclusion:** The delay of screening in children less than 5 years after a TB contact remain too long in routine practice and should be reduced. The risk to develop a TB infection after an exposure is closely associated to the type of contact that should be assessed precisely. Children under five years old with household contact living under the same roof are the most at risk to have a TB infection. Finally, in less than 5 years children without TB infection or in less than 2 years children without TB infection or high risk contact a close follow up without a systematic prophylaxis could be discussed in the context of a low TB prevalence country.

**Key words:** tuberculosis, children, exposure, type of contact, risk factor

## 2] INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a major global public health problem. It causes approximately 1.5 million deaths each year over 10 million cases. Latent tuberculosis infection (LTBI) affects about 23% of the world's population i.e over 1.7 billion people. (32)

Over 15 million of children are exposed to *Mycobacterium tuberculosis* every year making TB one of the main infectious causes of childhood morbidity and mortality around the world. Every child exposed to an index case of TB might not necessarily develop a TB infection. The risk is related to many factors. First and foremost are the contagiousness of the index case, its proximity to the child and the environmental conditions of exposure (3)

France is a low TB incidence country with rate of less than 10 cases per 100 000 . In 2015, in children less than 15 years old, 215 new cases of TB , including 121 children less than 5 years old children, and 895 cases of LTBI were reported (6). Most cases were diagnosed in Paris area, where the incidence is four times the national average. (14)

LTBI and TB are particularly preoccupating in children under 5 years old. Previous studies suggested that the risk of TB after a recent infection was very high, rising up to 50%, in infants, then decreasing to 10 -15% in 1 -2 years old children, 5 -6% in 2 - 5 years old children and 2% in 5-10 years old children. Finally, it increases again to 10% among children more than 10 years old and adults (19). Furthermore, meningitis or disseminated tuberculosis risk is significantly higher among infants rising up to 10 - 20 % . (13,33)

Recently a metanalysis reported a very high 2-year cumulative risk of TB in children, approaching 20% in 5 years old children with LTBI. The effectiveness of preventive therapy reached 63% among children of all ages, 91% among those with positive TST or IGRA results. Moreover, 83% of cases among children under 5 years were diagnosed within the first 90 days of contact investigation. (3)

Since 2012 , WHO recommended that all children under five, in household contact with a person with a bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis should receive tuberculosis prophylaxis, regardless of the local epidemiological background for TB. (21)

In France public health authorities recommend (5,6) that all children under 5 years must be screened within 2 weeks of the last contact with the index TB case for a clinical examination, chest X-ray and immunological test (TST and/or IGRA). In the absence of initial evidence of TB infection, a second evaluation should be scheduled within 3 months of the last potentially infecting contact. During this interval, tuberculosis prophylaxis should be initiated among children under 2 years of age, whether or not they have been vaccinated with BCG.

However, no study has described the implementation in routine practice and the results of this strategy in less than 5 years old children particularly regarding the occurrence and risk of TB infection.

The main objective of this study was to assess the prevalence of TB infection (TB disease and LTBI) following a tuberculosis contact among children less than 5 years old.

The secondary objectives were to determine the prevalence of TB infection according to the type of contact, to describe the delays between the management and onset of infection and to describe the risk factors for TB infection following TB contact.

### 3] POPULATION AND METHODS

#### **Study design and population**

This retrospective observational cohort study was carried out between June 1, 2016 and December 31, 2019 at the outpatient TB clinic of Robert Debré University Hospital, in Paris. All the children under 5 years of age attending a specific TB clinic for a contact with a case of bacillary pulmonary tuberculosis were included. Exclusion criteria were children without effective TB contagion: index cases not infected with TB, index cases presenting extra-pulmonary tuberculosis (tuberculosis without pulmonary and tracheobronchial tree parenchyma involvement) with Acid-Fast Bacillus smear (AFBs) and culture negative; children not referred for contact were also excluded. e children referred for adenitis, BCG-itis, isolated positive tuberculin skin test (TST) or Interferon gamma release assay (IGRA); follow up less than 8 weeks.

#### **Definition**

Tuberculosis infection is defined as a condition resulting from the multiplication of tuberculosis bacilli (*M. tuberculosis complex*) following an infectious contact. This condition is visible through the immune response to the antigens of the tuberculosis bacilli: positive of TST (no BCG vaccine > 10 mm induration; BCG vaccine > 15 mm induration) or a positive result of an IGRA.

Latent tuberculosis infection (LTBI) is defined as an infection with *M. tuberculosis complex* bacilli revealed by a positive TST and/or a positive IGRA without clinical or radiological signs of disease.

Tuberculosis disease is defined as the disease (clinical and/or radiological signs) due to a multiplication of the tubercle bacillus.

Three different types of contacts have been defined, based on the French public health authorities and WHO definitions:

\*High risk of TB infection contact:

- Close contact (or household contact): people living under the same roof, close people sharing a limited space on a daily basis (e.g., index case: nanny, nursery or primary school staff).
- Regular and/or casual contact: people who had a contact with the index case, but for a shorter period of time with accumulative contact time more than 8h if sputum smear is positive or more than 40h if sputum smear is negative and culture positive.

\* Intermediate risk of TB infection contact:

- Contact with sputum smear-positive person with a cumulative contact time of less than 8 hours.
- Contact with sputum smear-negative person and culture positive with a cumulative contact time between 8h and 40h.

\* Low risk of TB infection contact:

- contact with an index case associating all these criteria:
- contact with sputum smear-negative person and culture positive with a cumulative contact time of less than 8 hours.
- contact with a person without a radiological cavern.
- contact not sharing the same home as the index case.

### **Screening procedure**

The children attending the clinic were managed according to the public health authorities guidelines (5,6). All children under 5 years of age who has had proven contact with pulmonary tuberculosis should be seen within the first 2 weeks following the diagnosis of the index case for a clinical examination, chest X-ray and immunological test (TST and/or IGRA). In the absence of initial evidence of tuberculosis infection, a second evaluation should be scheduled within 3 months of the last potentially infecting contact. During this interval, prophylaxis with isoniazid and rifampin should be initiated among children under 2 years old, whether they have been vaccinated with BCG or not. In the presence of LTBI infection an antibiotic treatment with isoniazide and Rifampicine during three months is recommended. A third screening takes place between 6 and 12 months after the first screening for clinical examination and X-ray.



## **Data collection**

The data were collected from medical records from the data base of Robert Debré hospital, Paris. The contact case's characteristics (age, sex, country of birth, BCG vaccination, co-morbidities, age at screening, country of birth, parents and family history of tuberculosis), index case's characteristic (relationship with contact case, date of diagnosis, date of last contact, lung imaging, number of ARBs per field, culture, PCR ), exposure time, type of contact ( high risk, medium risk, low risk ), date and result of the first, second and third screening ( TST, IGRA, Xray) and medical treatment were collected.

## **Statistical analysis**

Continuous variables were summarized using median and interquartile range (IQR). Categorical variables were indicated as numbers (percentage). Univariate and multivariate analyses of potential factors associated to TB infection were conducted to estimate crude and adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence interval (95%CI). Variables included in the model was the contact case's characteristic, the index case's characteristic, exposure intensity and the different type of contact according to the definitions given above. As some variables are collinear with the variable type of contact, several multivariate models will be proposed. The univariate analysis of the association between a TB infection and each factor was initially tested by the Chi<sup>2</sup> test. Crude Odds-ratios were estimated for each variable in the logistic regression model, and the Wald test was used. The initial multivariate model introduced the non-collinear covariates, significant at the 0.2 threshold in the univariate model, or those non-significant covariates that had shown interest in the literature.

A sensitivity analysis was carried out by varying the definition of the event TB infection. TB infection was considered if IGRA was positive, in all patients who had a IGRA during one of their 3 screenings. Cases of TB disease were also considered as infection regardless of the result of the Quantiferon. This analysis was carried out to highlight variations in associations with the BCG variable in particular.

A threshold of  $P < 0.05$  indicates statistical significance. Analysis was conducted using SAS® software (version 9.4).

## **Ethical consideration**

Data collection was approved by the French National Data Protection Commission (CNIL, number 20200526125843) and the local institutional review board approved the study (CEERD 2020-502). Due to the retrospective nature of the study and since no direct contact with patient was planned; the requirement for informed consent was waived.

## **4] RESULTS**

### **General characteristics of the study population**

Between June 1, 2016 and December 31, 2019 335 children attended at Robert Debré Hospital TB clinic. Among them 35 were excluded as they did not meet the inclusion criteria, 38 were lost to follow up and two had a too short time of follow up at the end of the study period. Finally, 261 children, under 5 years old, were included in the study.

The flow chart of study enrollment is presented in Figure 1. The children's characteristics are presented in Table 1. Median age was 1.4 years (IQR:0.86-2.47) with 69.3 % of children under 2 years old. The M/F sex ratio was 1.14; 254 children (97.3 %) were born in metropolitan France, 175 children (67.7 %) have been vaccinated with the BCG. Four children had a comorbidity (respectively cardiopathy, prematurity and metabolic disease).

There were no significant differences between the demographic characteristics of children less than 2 years and the children 2-5 years for sex ratio, country of birth and history of tuberculosis (table 2). The children under 2 years old were less frequently vaccinated with BCG compare to the other children respectively 60% (109/180) vs 82% (66/80),  $p=0,003$

We collected the type of TB contact. Fifty four percent of the children (142/261) had a high risk of TB infection related to a close or a household contact, 29.5% (77/261) had a high risk related to a regular or casual contact, 14.5% (39/261) an intermediate risk and 1.7% (3/261) a low risk. Children under two years old had respectively more regular or casual contact 34 % (39/181) vs 19 % (15/80) and less close or household contact 26% (87/181) vs 69 % (55/80) than children between two and five years old.

The median time from the diagnosis of the index case to the first TB consultation was 4 weeks [IQR: 3,0-7,9] and it was 14 weeks [IQR: 10,4-15,6] between the first and the second screening.

## **Prevalence of tuberculosis infection**

Among the 261 children, 46 (18%) presented a TB infection. Of these, 9 (3%) had a TB disease and 37 (14,5%) had a LTBI. Among TB disease there were five mediastinal ganglionic TB, three pulmonary TB with negative culture and one miliary TB. They were all asymptomatic.

Twenty-five children with a LTBI were diagnosed at the first screening and eleven at the second screening of the follow up. All the TB disease were diagnosed at the first screening.

According to the age, the prevalence of TB infection was 14% (25/180) in children under 2 years old and 27% (21/79) in children between 2-5 years old,  $p=0,02$ . The prevalence of LTBI and TB disease in children 2-5 years was respectively 12 % (22/181), 2 % (3/180) in children less than 2 years and 19 % (15/80) and 7 % (6/80) in children 2-5 years.

The median time between the diagnosis of the index case and the diagnosis of TB infection or TB disease was respectively of 5.7 weeks [IQR: 3.3-16] and 5 weeks [IQR:1.3-12]; The delay between the diagnosis of the index case and the TB infection was 10 weeks [IQR: 4.6-16.7] for the children under two years old and 5.7 weeks [IQR: 2.7-12.3] for the children 2-5 years old.

## **The risk factors of TB infection**

The risk factors of TB infection after a TB contact are described in table 3. Depending on the type of contact, the prevalence of TB infection was 21% in high-risk contacts: 28% for high risk in household contact (40/142) and 8% for high risk in casual contact (6/77); 0% in intermediate risk contacts (0/39) and 0% in low-risk contacts (0/3). All the children with TB disease had a high-risk contact with the index case.

In the univariate analysis, age between 2 and 5 years (OR 2.1; IC95% 1.1 - 4.1;  $p < 0.02$ ), BCG vaccination (OR 3.2; IC95% 1.4 - 7.6;  $p < 0.01$ ), household contacts (OR 16.1; IC95% 2.1-120.8;  $p < 0,01$ ), relationship (parents or siblings) with the contact case (OR 3.1; IC95% 1.2–8.1,  $p=0,009$ ), contact time more than 40 hours (OR 7.6; IC95% 2.9–20.1;  $p < 0,01$ ), index case living under the same roof (OR 2.7; IC95% 1.4-5.2;  $p=0.003$ ), in the same room (OR 4.7; IC95% 2.3 – 9.6;  $p < 0.001$ ) and in the same bed (OR 5.8; IC95% 2.4-13.9;  $p < 0.0001$ ) were associated with TB infection.

In multivariate logistic regression analysis, children with household contact living under the same roof had the highest aOR for TB infection (OR 19.8; IC 95% 2.6-153;  $p < 0.001$ ). The other risk factors significantly associated with TB infection were BCG vaccination (OR 3.2; IC95% 1.2- 8.3;  $p=0,01$ ], household contact not living under the same roof (OR 11; IC95% 1,4-89,5;  $p < 0,001$ ),

contact time more than 40h (OR7,6; IC95% 2,3-25,3; p=0,001) and index case sleeping in the same room (OR 3.9; IC 95% 1.3-11.7, p=0,01).

We performed a sensitivity analysis including only the children who had an IGRA. Among the 261 children included 182 children had an IGRA. Prevalence of TB infection was 12 % (22/184). All the 8 children who had a TB disease had a positive IGRA. Overall, 103 children (57%) had a close or household contact, 44 (24%) had a casual or occasional contact, 37 (20%) had intermediate or low risk contact. Among them 22 (12%) had a positive IGRA: 21 (20%) had a household contact, 1 (2%) an occasional contact and 0 (0%) an intermediate or low risk contact. Of these, 9 (7%) were under two years old and 13 (22%) were between two and five years old. In the univariate analysis, the previous vaccination with BCG was no more significantly associated with TB infection (OR 2,3; IC95% 0,7-7; p=0,15). Age between 2-5 years old, household contact, relationship (parents or siblings) with the contact case, contact time more than 40 hours, index case living under the same roof remained associated with TB infection (Table 4).

Finally, general demographic characteristics and type of contact were similar in the children who had an IGRA and those who did not (Table 5).

### **Follow up of the children and prophylaxis.**

All the children of the study had at least 2 consultations with a minimum delay of 8 weeks between the first and the second one. No child, apart from the 9 TB cases diagnosed at the first screening, presented TB disease during the follow-up.

All children who had LTBI or who were less than 2 years old with high-risk contact received a prophylactic antibiotic treatment with isoniazid and rifampicin. Among children under two years old who have had a low or intermediate risk, only 6 children out of 32 (19 %) received antibiotic prophylaxis. None of them had TB infection at the end of follow up. None of the 59 children 2-5 years old who had have a household contact and no TB infection at the beginning of the follow up received any antibiotic prophylaxis. None of them had TB infection at the end of the follow up.



## 5] DISCUSSION

In country with low incidence TB, only few studies describe in routine practice the management of less than 5 years old children after a contact with an index case of TB. In this study, we describe in children under 5 years attending a TB clinic, the prevalence and the risk factors of TB infection according to the type of TB exposure and to the use of IGRA or not as a gold standard for diagnosing TB infection. We finally describe in this large cohort of young children the results of the prophylaxis management according to the age and the type of TB exposure.

Most of the children although born in France, had parents originating from Sub-saharan or North Africa. This was related to the location of our TB clinic in accordance with the high prevalence of tuberculosis in precarious area of large urban settings such the Paris region where this disease affects predominantly migrants of foreign origin (4).

The median time from the diagnosis of the index case to the first TB consultation was 4 weeks. The French National guidelines recommend screening children two weeks after the diagnosis of the index case (5). The delay observed in our study clearly raise the issue of the efficiency of the contact investigation in children that could be impaired by the delayed onset of the declaration of the index case and of the contact investigation that should be optimised by the French public health authorities necessitating a better coordination with TB clinics. The precariousness of the population affected could be also associated to management delays. As most of the patient with TB in our study were asymptomatic similarly to other description in children except adolescent (Cogo et al, PIDJ 2021,12,34), it is of paramount importance to reduce these delays to prevent the risk of a rapid dissemination and/or neurological involvement which is particularly high under 2 years of age (Cogo et al, PIDJ 2021).

In our study, the prevalence of TB infection was 18 %, 14.5 % of LTBI and 3 % of TB disease. This is accordance with the 16.3 % LTBI and the 4.7% TB disease rate observed by Fox et al in their metanalysis including various studies from high income countries (35). However, the comparison between our study and others is challenging. Most of the children of our study had a high-risk exposure to TB. This is in accordance with most of the studies describing the incidence of TB infection mainly after household or close contact (35). However, the definitions of household or close contact vary considerably between the different studies. Some of them using a broad definition including any known exposure while some other describing a duration and/or a proximity of exposure to define a high-risk exposure (3). In our study we used a combined

definition using stringent criteria based on WHO and French guidelines to allow a more accurate assessment of the impact of the level of the exposure on the prevalence of TB infection.

In our study, the prevalence of TB infection varied considerably according to the type of contact. The prevalence in children with high risk of TB infection in household contact was 28 % vs 8 % for children with high risk in casual contact. Many studies describe the prevalence of TB infection after a household contact and the prevalence range from 22%-32% (36–39) up to 54% (40) or even 64-68% (41,42). These discrepancies might be related to the location where the study was conducted i.e low or high TB- incidence country but also to the variation of definitions of household contact as mentioned previously.

Very few studies describe the risk of TB infection with casual contact, the metanalysis by Fox et al finds 18% of infection but this study included also adults (35)

In our study, none of the children who had low or intermediate risk contact presented a TB infection. So far, no studies have described the risk of TB infection according to the type of contact and in particular for casual contact, low risk and intermediate contact.

Risk of infection is strongly related to the proximity and duration of exposure and is particularly high when contact happens at home (3,43). We confirmed that children with household contact had a high aOR risk (16.1) of TB infection. Children with household contact living under the same roof had a risk twice as likely to develop TB infection than children with household contact not living under the same roof (aOR 19,8 vs 11). Independently, having a contact time superior to 40 hours and sleeping in the same room were also risk factor which has been already well described in the literature with a relating risk ranging from 2,1 up to 5,2 (14,41,43).

Of note, casual or regular contact did not appear as risk factor in our study.

Surprisingly, contrary to many studies (14,40,43,44) the contagiousness of index case (smear sputum positive and presence of cavitary lesion) did not appear to be risk factor in our study. There is no clear explanation to this observation however the sample size of the study do not allow to state a definitive conclusion. However, this underlines the proximity of the child with the index case as a major risk factor.

We confirmed consequently that children under five years who had a household contact with the index case living under the same roof are the most at risk to develop a TB infection.

The children under five years old are more at risk of developing TB infection after an exposure than older children or adults (35,45). In our study, the prevalence of TB infection was lower in children under 2 years (14%) compare to children 2-5 years old (26%). This difference might be explained as 69% of children between 2-5 years old had a household contact against only 26% for children under two years old. Moreover, age between 2-5 years old appears to be a risk factor in the univariate analysis but not in the multivariate analysis.

Similarly to other studies, it can be assumed that children between 2 and 5 years old have the same risk of TB infection after exposure contact as children under 2 years old (3,15).

A previous BCG vaccination was a risk factor of TB infection in our study. BCG is known to protect against severe forms of TB in children (9–11,46). Some studies show that it will even protect against TB infection (10,11). It could be hypothesised that a TB screening with the TST overdiagnoses TB infection in vaccinated children. Previous reports have shown that BCG vaccination causes false-positive results with TST (46–49). Therefore, IGRA are more specific than TST and it has been performed and validated in children less than 5 years in recent studies (50–52). Finally, in the sensitivity analysis of TB infection risk factors, the BCG was no longer significantly associated with TB infection. Furthermore, the overall prevalence of TB infection was lower with only 12%. These findings suggest that TST in previously vaccinated children can be associated with over diagnosis of TB infection. These results are consistent with large studies suggesting a higher rate of false-positive TST results when BCG vaccination is more recent (25,53,54). In this context, recently in France national guidelines recommend screening by IGRA after TB contact in the children under five years old as in the recommendations for adults. (6). Our findings confirm that IGRAs should be the gold standard for diagnosing TB infection in children under 5 years.

WHO and French national guidelines recommend a systematic anti-tuberculous prophylactic treatment in children under 5 and 2 years old respectively whatever the type of contact with an index case (5,6). The anti-tuberculous prophylactic treatment consists as an association of rifampicin and isoniazid for 3 months or isoniazid for 6 months. The adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis is poor and the antibiotics prescribed might be associated with side effects (31,55–57). In our study over the 32 children less than 2 years who had an intermediate or low risk contact, 81% do not receive a prophylactic treatment and none of them developed a TB infection. According to these findings, it could be suggested not to systematically treat children under 2 years old who had an intermediate or low-risk contact. Moreover as none of the children 2-5 years old with no TB infection at the beginning of the follow up and who have had household contact received any antibiotic prophylaxis it could be also suggested not to give a systematic prophylaxis, which is

already recommended in France (5,6). However, first this strategy does not seem to be applicable in low or middle income countries with high TB-incidence because of the higher risk of TB infection compared to low incidence countries (21). Second, the size of our study prevents us to draw any definitive conclusion and recommendation. Other prospective studies are necessary to confirm our results.

Our study has several limitations. Only 3 cases of low risk contact of TB were included. The children of this category of exposure were probably not considered *a priori* as having a contact necessitating a consultation in a TB clinic and were likely not referred to the clinic. However, if these children had developed further TB they should have been managed by our TB clinic and then included later on. There were also only few cases of TB disease, preventing a proper assessment of risk factors leading to this evolution. Moreover, children were not followed up more than one year. Some children could have developed TB infection after the study period even though we know that the incidence of new cases of TB infection under 5 years old is the highest in the first year (35).

## 6] CONCLUSION

In this study we show that the delay of screening after a TB contact should be reduced in children under 5 years. We confirmed that in these children, the risk to develop a TB infection after an exposure is closely associated to the type of contact that should be assessed precisely. Children under five years old with household contact living under the same roof are the most at risk to have a TB infection. We strongly suggest that IGRAs should be used as gold standard of TB infection in children under 5 years. Finally, the recommendation of systematic prophylaxis in children under 5 years exposed to a TB case whatever his level of exposure should be discussed in low TB incidence countries. The children under two years old without TB infection at first evaluation and with intermediate or low risk contact could be closely follow up without a prophylaxis treatment. Similarly, children between 2 and 5 years without TB infection at first evaluation could also be followed closely without treatment whatever their level of exposure. However, prospective larger multicentric studies are strongly needed to confirm these propositions.



7] TABLES AND SUPPLEMENTARY FIGURES

Figure 1 : flow chart

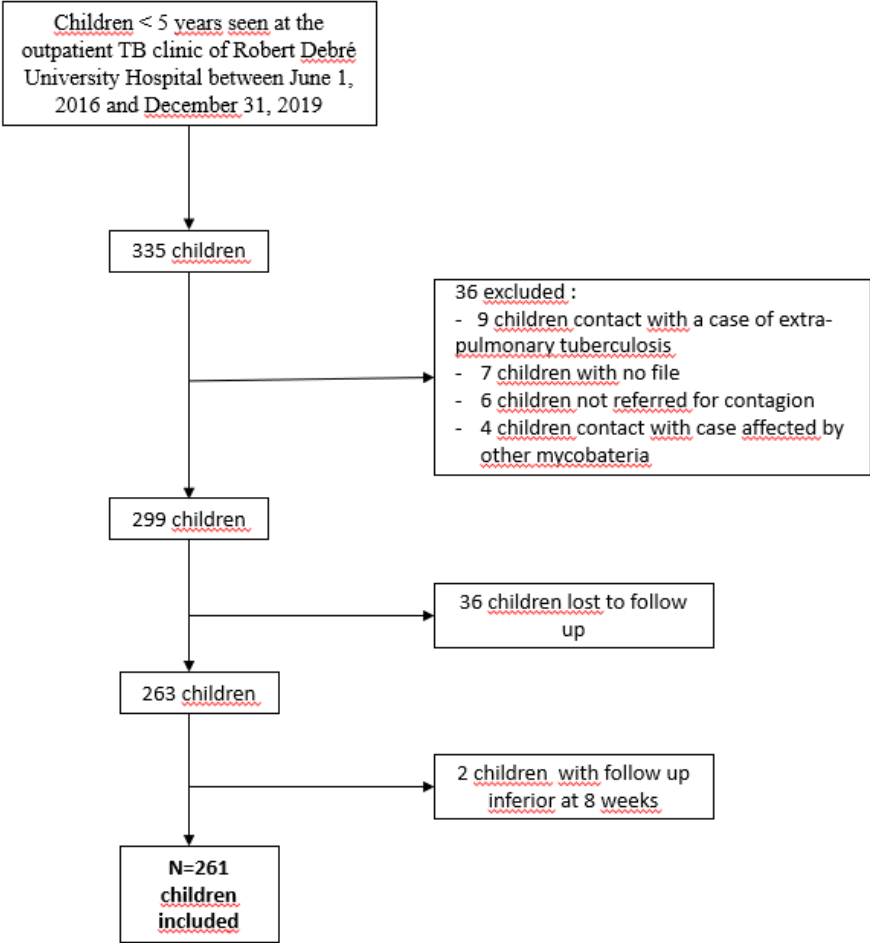


Table 1 : Demographic characteristic of contact case and type of contact

	<b>Total N=261</b>	
	n	%
<b>Country of birth</b>		
Metropolitan France	254	97.3
Other	7	2.7
<b>Sex</b>		
Female	139	53.3
Male	122	46.7
<b>Comorbidity</b>		
Yes	4	1,6
No	257	98.4
<b>Geographical origin of the parents</b>		
Metropolitan France	80	30.6
Sub-Saharan Africa	99	37.9
North Africa	37	14.2
Others	45	17.2
<b>Age at care</b>		
≤1 year	91	34.8
1-2 years	90	34.5
2-5 years	80	30.7
<b>BCG vaccination</b>		
Yes	175	67.7
No	84	32.4
<b>History of tuberculosis in the family</b>		
Yes	222	89,5
No	26	10,5
<b>Type of contact</b>		
Low risk	3	1.2
Intermediate risk	39	14.9
High risk		
- Regular occasional contact	77	29.5
- Close contacts	142	54.4

Table 2: Comparison of characteristics between children under the age of 2 and those between 2 and 5 years old and number of infections according to each characteristic.

	Under 2 years old (N=181)		2-5 year old (N=80)	
	Nb of patient (%)	Nb of infection (%) (n=25)	Nb of patient (%)	Nb of infection (%) (n=21)
<b>Sex</b>				
Male	87 (48)	12 (15)	35 (44)	7 (20)
Female	94 (52)	13 (1)	45 (56)	14 (31)
<b>Country of birth</b>				
France	176 (97)	23 (13)	78 (97)	20 (26)
Other	5 (3)	2 (40)	2 (3)	1 (50)
<b>BCG vaccination</b>				
No	71 (39)	6 (8)	13 (16)	1 (8)
Yes	109 (60)	19 (17)	66 (82)	20 (30)
<b>History of Tuberculosis</b>				
No	151 (83)	22 (15)	71 (89)	19 (27)
Yes	18 (10)	2 (11)	8 (10)	2 (25)
<b>Type of contact</b>				
Low or intermediate risk	32 (18)	0(0)	10 (12)	0 (0)
High risk				
Regular/occasional contact	62 (34)	6 (10)	15 (19)	0(0)
Close (household) contact:	87 (26)	19 (22)	55 (69)	21(38)

Table 3: Risk factor of TB infection after a TB contact.

	Nb of patient n=261	Nb (%) of infection n=46	Univariate analysis		Multivariate analysis			
			ORa [IC95%]	P	Model 1		Model 2	
			ORa [IC95%]	P	ORa [IC95%]	P	ORa	P
<b>Patient variables</b>								
<b>Sex</b>								
Male	122	19 (16)	1	0.52	-	-		
Female	139	27 (19)	1.2 [0.6-2.3]					
Missing data	0							
<b>Age at care</b>								
< 2 ans	181	25 (14)	1	0.02	1	0.49	1	0.31
2-5 ans	80	21 (26)	2.1 [1.1-4.1]		1.3 [0.6-2.7]		1.5 [0.7-3.4]	
Missing data	0							
<b>Country of birth</b>								
France	254	43 (17)	1	0.10				
Other	7	3 (42)	3.6 [0.8-16.5]					
Missing data	0							
<b>BCG vaccination</b>								
No	84	7 (8)	1	<0.01	1	0.01	1	0.02
Yes	175	39 (22)	3.2 [1.4-7.6]		3.1 [1.2-7.6]		3.2 [1.2-8.2]	
Missing data	2							
<b>History of tuberculosis</b>								
No	222	41 (18)	1	0.66				
Yes	26	4 (15)	0.8 [0.2-2.4]					
Missing data	13							
<b>Index case variables</b>								
<b>Type of contact</b>								
Low or intermediate risk	42	0 (0)	1	<0.01	1	<0,001		
High risk								
Regular/occasional contact	77	6 (8)	3.4 [0.4-29.8]		3.6 [0.4-31.3]			
Close contact	142	40 (28)	16,1 [2,1-120,8]		15,9[2,1121,1]			
- not living under the same roof	57	12 (21)	10,9 [1,4-87,8]		11,0 [1,4-89,5]			
- living under the same roof	85	28 (32)	20,1 [2,6-154,1]		19,8[2,6153,0]			
Missing data	0							
<b>Relationship with the index case</b>								
Parents and sibling	66	21 (31)	3.1 [1.2-8.1]	0.009			0.4 [0.1-1.5]	0.40
Other first-degree family	73	9 (12)	0.9 [0.3-2.7]				0.4 [0.1-1.3]	
Collectivity	65	8 (12)	0.9 [0.3-2.8]				0.4 [0.1-1.4]	
Others	54	6 (11)	1				1	
Missing data	3							
<b>Contact time</b>								
<40h	107	4 (4)	1	<0.01			1	0.00
>40h	154	42 (27)	7.6 [2.9-20.1]				7.6[2.3-25.3]	1
Missing data	0							
<b>Index case living under the same roof</b>								
No		17 (11)	1	0.003				
Yes	152	29 (27)	2,7 [1,4-5,2]					
Missing data	109							
	0							
<b>Index case sleeping in the same room</b>								
No	218	28 (13)	1	<0.01			1	0.01
Yes	43	18 (41)	4.7 [2.3-9.6]				3.9[1.3-11.7]	
Missing data	0							
<b>Index case sleeping on the same bed</b>								
No	237	34 (14)	1	<0.001				
Yes	24	12 (50)	5,8[2,4-13,9]					
Missing data	0							
<b>Sputum smear positive</b>								
Yes	146	28 (19)	1.4 [0.7-2.7]	0.31				
No	113	17 (15)	1					
Missing data	2							
<b>Index case imaging</b>								
Cavern	134	26 (19)	1.8 [0.8-4.2]	0.16			1.8 [0.6-5.1]	0.25
Lung nodule	49	11 (22)	2.5 [1.0-6.4]				2.2 [0.9-5.6]	
Other	78	9 (11)	1				1	
Missing data	0							

Table 4 : Risk factor of TB for the children who had an IGRA

	Nb of patient n=184	Nb (%) of infection n=22	Analyse univariée	
			OR brut [ IC <sub>95%</sub> ]	p
<b>Patients variable</b>				
<b>Sex</b>				
Male	79	8 (10)	1	0.7
Female	105	14 (13)	1.2 [0.5-2.9]	
<b>Age at care</b>				
< 2 ans	124	9 (7)	1	0.01
2-5 ans	60	13 (22)	3,1 [1.3-7,7]	
<b>Country of birth</b>				
France	179	20 (11)	1	0.09
Other	5	2 (40)	5,0 [0.8-31,8]	
<b>BCG vaccination</b>				
No	56	4 (7)	1	0.15
Yes	128	18 (23)	2,3 [0,7-7,0]	
<b>History of tuberculosis</b>				
No	157	19 (12)	1	0.90
Yes	22	3 (14)	1,1 [0.3-4,0]	
<b>Index case variables</b>				
<b>Type of contact</b>				
Low or intermediate risk	37	0 (0)	1	0,009
High risk				
Regular/occasional contact	44	1 (2)	0,8 [0.1-13,8]	
Close contact (household contact)	103	21 (20)	9,2 [1.2-71,2]	
<b>Relationship with the index case</b>				
Parents and sibling	56	12 (21)	3.0[0,8-11,5]	0.07
Other first degree family	68	4 (6)	0.7 [0.1-3,2]	
Collectivity	21	2 (9)	1,1 [0.2-7,5]	
Others	36	2 (5)	1	
<b>Contact time</b>				
<40h	74	1 (1)	1	0.005
>40h	110	21 (19)	8,5 [1,9-37,4]	
<b>Index case living under the same roof</b>				
No	85	17 (20)	1	0.002
Yes	99	5 (5)	5,0 [1,8-14,3]	
<b>Sputum smear positive</b>				
Yes	109	15 (14)	1,9 [0,7-5,2]	0.20
No	73	6 (8)	1	
<b>Index case imaging</b>				
Cavern	85	12 (14)	1,7 [0,5-5,0]	0.63
Lung nodule	43	5 (12)	1,6 [0,5-5,8]	
Other	56	5 (9)	1	



Table 5 : Comparaison between children with IGRA and children without IGRA

	Children with IGRA (n=184)		Children whitout IGRA ( n=77)	
	N	%	N	%
<b>Sex</b>				
Male	79	43	43	55
Female	105	57	34	44
<b>Age</b>				
<2 years	124	67	57	74
2-5 years	60	33	20	26
<b>Country of birth</b>				
France	179	97	75	97
Autre	5	3	2	3
<b>BCG vaccination</b>				
No	56	30	28	36
Yes	128	70	49	64
<b>History of Tuberculosis</b>				
No	157	85	65	84
Yes	22	12	4	5
<b>Type of contact</b>				
Low and intermediate risk	37	20	5	6
High risk				
Regular/occasional contact	44	24	33	43
Close (household contact)	103	56	39	51
<b>Relationship with the index case</b>				
Parent and sibling	56	30	10	13
Other first-degree family	68	37	5	6
Collectivity	21	11	44	57
Other (neighbours, carer, second degree family)	36	20	18	23
<b>Contact time</b>				
<40h	74	40	33	43
>40h	110	60	44	57
<b>Index case living under the same roof</b>				
No	85	46	53	69
Yes	99	54	24	31
<b>Sputum smear positive</b>				
Yes	109	59	40	52
No	73	49	37	48
<b>Index case imaging</b>				
Cavern	85	46	49	63
Lung nodule	43	23	6	8
Other	56	30	22	28

# COMMENTAIRE

Par rapport aux recommandations du HSCP sur la nécessité de prise en charge des enfants ayant eu un contage tuberculeux dans les 2 semaines du signalement nous décrivons un délai de 4 semaines en médiane qui reste trop long et qui nécessiterait d'être diminué afin d'éviter un risque de tuberculose sévère. Nous montrons que le risque de développer une infection tuberculeuse après un contage est étroitement lié aux types de contacts. Les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contact étroit (ou domestique) avec un cas index vivant sous le même toit sont les plus à risque d'infection tuberculeuse. Par ailleurs, en analysant les facteurs associés au risque d'infection tuberculeuse, il apparaît que les tests interférons gamma devraient constituer le gold standard de l'évaluation de l'infection tuberculeuse chez l'enfant de moins de 5 ans ayant eu un contage de manière comparable à ce qui est proposé chez l'adulte.

En outre, notre étude nous a permis de nous conforter dans nos choix de prise en charge concernant les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contage tuberculeux dans un pays à faible incidence de tuberculose.

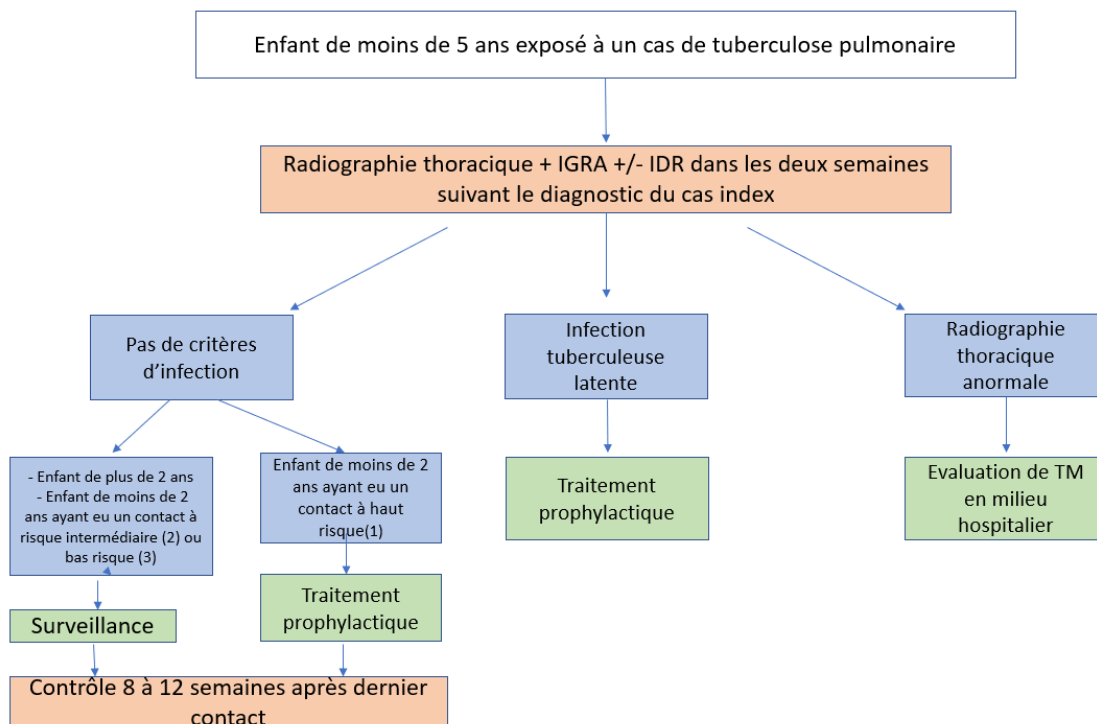
Contrairement aux recommandations de l'OMS, les enfants entre 2 et 5 ans qui ont eu un contact étroit à haut risque avec un cas de tuberculose pulmonaire ont été surveillés et n'ont pas eu de traitement prophylactique systématique sans développer d'infection tuberculeuse au décours.

De plus pour les enfants de moins de 2 ans qui ont eu un contact considéré comme à bas risque ou à risque intermédiaire avec un cas de tuberculose pulmonaire n'ont aussi pas été traités de manière systématique là aussi sans conséquence.

Un nouvel algorithme de conduite à tenir chez l'enfant de moins de 5 ans ayant eu contact avec la tuberculose pulmonaire pourrait être proposé (voir ci-dessous).

Cette nouvelle proposition s'inscrit dans une stratégie d'épargne thérapeutique. Le traitement systématique engendre une charge pour les patients et leurs parents et expose au risque d'effets indésirables liés aux traitements dans un pays où l'accès aux soins, la vaccination des sujets à risque et le suivi régulier en cas de contage permet déjà de minimiser le sur risque d'évolution vers une forme sévère.

Une étude de type prospective, avec une analyse médico-économique, à plus grosse échelle serait intéressante à mettre en place pour tester cet algorithme.



(1) Contact à haut risque d'infection tuberculeuse : personnes vivant sous le même toit, personnes proches partageant un espace limité au quotidien, personnes ayant fréquenté le cas index avec durée de contact cumulée > 8h si BAAR + ou > 40h si BAAR – mais culture +.

(2) Contact à risque intermédiaire : contact avec cas index BAAR + avec durée de contact cumulée inférieure 8h ; Contact avec une personne BAAR – et culture + avec une durée de contact cumulée entre 8-40h.

(3) Contact à bas risque : contact avec cas index associant l'ensemble de ces critères : contact avec une personne BAAR – et culture + avec une durée de contact inférieure à 8h ; contact avec une personne sans cavité radiologique ; contact ne partageant pas le même domicile que le cas index

Figure 7 : Proposition d'une nouvelle conduite à tenir chez l'enfant de moins de 5 ans exposé à un cas de tuberculose pulmonaire

# BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Rapport sur la tuberculose dans le monde [Internet]. WHO. World Health Organization;
2. OMS. Rapport sur le Tuberculose dans le monde 2019. Résumé d'orientation.
3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Acuna-Villaorduna C, Ahuja SD, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *The Lancet*. 21 mars 2020;395(10228):973-84.
4. Tuberculose. Santé publique France. 2019
5. HCSP. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; oct 2013.
6. HCSP. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; mai 2019.
7. Rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants. Société Française Santé Publique. 2006
8. Commission de transparence vaccin BCG. Rapport HAS oct 2011.
9. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 8 avr 2006;367(9517):1173-80.
10. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 5 août 2014
11. Eisenhut M, Paranjothy S, Abubakar I, Bracebridge S, Lilley M, Mulla R, et al. BCG vaccination reduces risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* as detected by gamma interferon release assay. *Vaccine*. 19 oct 2009;27(44):6116-20.
12. Delacourt C. Particularités de la tuberculose chez l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires*. avr 2011;28(4):529-41.
13. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. avr 2004;8(4):392-402.
14. Aissa K, Madhi F, Ronsin N, Delarocque F, Lecuyer A, Decludt B, et al. Evaluation of a Model for Efficient Screening of Tuberculosis Contact Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2008;177(9):1041-7.
15. Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, Atassi K, Poirier C, Housset B, et al. Transmission of tuberculosis from adults to children in a Paris suburb. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(3):159-63.

16. Son M, Park YS, Jung MH, Kang JH, Choi UY. Risk factors for latent tuberculosis infection in children in South Korea. *Postgrad Med.* sept 2018;130(7):637-43.
17. Saskia den Boon, Association Between Passive Smoking and Infection With Mycobacterium tuberculosis in Children | *American Academy of Pediatrics.* April 2007
18. Bailey WC. Predictive Model to Identify Positive Tuberculosis Skin Test Results During Contact Investigations. *JAMA.* 27 févr 2002;287(8):996.
19. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *European Respiratory Journal.* 1 oct 2010;36(4):925-49.
20. WHO Global TB Programme. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition.
21. OMS | Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. WHO. World Health Organization;
22. Carole G. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. *Haute Autorité de santé.* 2015;80.
23. Netgen. Diagnostic moderne de l'infection tuberculeuse : mesure de l'interféron-g. *Revue Médicale Suisse* 2006.
24. Masson E. Les tests de détection de l'interféron gamma (IGRA). *EM-Consulte.* Oct 2018.
25. Grinsdale JA, Islam S, Tran OC, Ho CS, Kawamura LM, Higashi JM. Interferon-Gamma Release Assays and Pediatric Public Health Tuberculosis Screening: The San Francisco Program Experience 2005 to 2008. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 1 juin 2016;5(2):122-30.
26. Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gómez N, Tsolia M, Ruga E, Velizarova S, et al. Identifying predictors of interferon- $\gamma$  release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guerin?: a pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2012;186(4):378-84.
27. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 14 févr 2020;69(1):1-11.
28. Masson E. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. *EM-Consulte.* Avril 2088
29. Ena J, Valls V. Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 1 mars 2005;40(5):670-6.
30. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 8 déc 2011;365(23):2155-66.



31. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Donald PR. Antituberculosis drugs in children. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2015;98(3):252-65.
32. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *The Lancet Global Health.* 1 août 2014;2(8):e453-9.
33. Brailey M. Mortality in the Children of Tuberculous Households. *Am J Public Health Nations Health.* juill 1940;30(7):816-23.
34. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 7 avr 2017 [cité 1 févr 2021];5(2). Disponible sur: <https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016>
35. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* janv 2013;41(1):140-56.
36. OKADA K, MAO TE, MORI T, MIURA T, SUGIYAMA T, YOSHIYAMA T, et al. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect.* sept 2008;136(9):1179-87.
37. Risk factors for pediatric tuberculosis infection and disease after household exposure to adult index cases in Alaska - *The Journal of Pediatrics.* Mars 1998.
38. Singh M, Mynak M, Kumar L, Mathew J, Jindal S. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* juin 2005;90(6):624-8.
39. Masson E. Résultats du dépistage de la tuberculose chez les enfants contacts de parents tuberculeux. *EM-Consulte.* Mai 2016.
40. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with *Mycobacterium tuberculosis* among children identified through prospective community-based contact screening in Indonesia. *Tropical Medicine & International Health.* 2015;20(6):737-43.
41. Ferrarini M a. G, Spina FG, Weckx LY, Lederman HM, Moraes-Pinto MID. Rate of tuberculosis infection in children and adolescents with household contact with adults with active pulmonary tuberculosis as assessed by tuberculin skin test and interferon-gamma release assays. *Epidemiology & Infection.* mars 2016;144(4):712-23.
42. Jaganath D, Zalwango S, Okware B, Nsereko M, Kisingo H, Malone L, et al. Contact Investigation for Active Tuberculosis Among Child Contacts in Uganda. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2013;57(12):1685-92.
43. Delacourt C. [Risk factors of tuberculosis in children]. *Arch Pediatr.* août 2005;12 Suppl 2:S80-82.
44. Nguyen TH, Odermatt P, Slesak G, Barennes H. Risk of latent tuberculosis infection in children living in households with tuberculosis patients: a cross sectional survey in remote northern Lao People's Democratic Republic. *BMC Infect Dis.* 17 juin 2009;9:96.

45. Triasih R, Rutherford M, Lestari T, Utarini A, Robertson CF, Graham SM. Contact Investigation of Children Exposed to Tuberculosis in South East Asia: A Systematic Review. *J Trop Med* [Internet]. 2012 [cité 19 janv 2021];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235894/>
46. Li H, Xin H, Qian S, Li X, Zhang H, Li M, et al. Testing of tuberculosis infection among Chinese adolescents born after terminating the Bacillus Calmette-Guérin booster vaccination: subgroup analysis of a population-based cross-sectional study. *Front Med*. déc 2017;11(4):528-35.
47. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2004;170(1):65-9.
48. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim Y-S, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 8 juin 2005;293(22):2756-61.
49. Bennet R, Nejat S, Eriksson M. Effective Tuberculosis Contact Investigation Using Interferon-Gamma Release Assays. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. avr 2019;38(4):e76.
50. Andrews JR, Nemes E, Tameris M, Landry BS, Mahomed H, McClain JB, et al. Serial QuantiFERON testing and tuberculosis disease risk among young children: an observational cohort study. *Lancet Respir Med*. avr 2017;5(4):282-90.
51. Sun L, Tian J, Yin Q, Xiao J, Li J, Guo Y, et al. Performance of the Interferon Gamma Release Assays in Tuberculosis Disease in Children Five Years Old or Less. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143820.
52. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng W, Wu X, Yin Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. nov 2011;63(2):165-73.
53. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. nov 2006;10(11):1192-204.
54. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, Medina-Claros A, García-Hortelano M. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *Eur J Pediatr*. 1 nov 2012;171(11):1625-32.
55. Mohamed AM. Adherence to and outcome of isoniazid chemoprophylaxis among household contact children of adults having pulmonary tuberculosis in Alexandria, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. août 2012;87(3-4):71-8.
56. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. janv 2006;10(1):13-8.
57. Debulpaep S, Dreesman A, Dirix V, Toppet V, Wanlin M, Geysens L, et al. Tuberculosis Transmission in a Primary School and a Private Language School. An Estimation of Infectivity. *Front Pediatr*. 7 févr 2020

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

# RESUME

**Introduction :** Chez les enfants de moins de 5 ans, le risque de développer une tuberculose maladie (TM) suite à une infection tuberculeuse latente (ITL) est élevé par rapport aux adultes. Dans les pays à revenu élevé et à faible incidence de tuberculose (TB), il n'existe que peu d'études décrivant le risque d'infection tuberculeuse chez les jeunes enfants après un contact avec un cas de TB. Nous avons cherché à évaluer la prévalence et le risque d'infection tuberculeuse à la suite d'un contact chez les enfants de moins de 5 ans.

**Méthode :** Etude observationnelle rétrospective entre le 1<sup>er</sup> juin 2016 et le 21 décembre 2019 dans un Centre Hospitalo-Universitaire à Paris. Tous les enfants de moins de 5 ans adressés pour dépistage autour d'un cas de tuberculose ont été inclus. Les contacts à faible, moyen et haut risque ont été définis sur la base des définitions du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'infection tuberculeuse a été définie comme une ITL ou une TM. L'ITL a été définie comme l'absence de maladie clinique et radiologique associée à un test cutané à la tuberculine (TST) ou à un test de libération d'interféron gamma (IGRA) positif. Les facteurs de risque associés à l'infection tuberculeuse ont été évalués à l'aide d'analyses univariées et multivariées.

**Résultats :** 261 enfants de moins de 5 ans ont été analysés (âge médian 1,4 ; sex ratio H/F 1,14). Le délai médian entre le diagnostic du cas index et la première consultation était de 4 semaines [IQR : 3,0-7,9]. Quarante-six enfants (18 %) ont présenté une infection tuberculeuse (37 ITL et 9 TM). En fonction du type de contact, la prévalence de l'infection tuberculeuse était de 21% pour les contacts à haut risque : 28 % pour les contacts à haut risque étroit (40/142) et 8 % pour les contacts à haut risque occasionnels (6/77) ; 0 % pour les contacts à risque intermédiaire et à bas risque (0/42). Les enfants ayant eu des contacts étroits avec un cas index qui vivaient sous le même toit étaient les plus à risque d'infection tuberculeuse (OR 19,8 ; IC95% 2,6-153, p<0,001). D'autres facteurs de risque étaient indépendamment associés à l'infection tuberculeuse : vaccin par BCG (OR 3,2 ; IC 95% 1,2- 8,3 ; p=0,01), temps de contact supérieur à 40h (OR 7.6; IC 95% 2,3-25,3 ; p=0.001) dormir dans la même chambre (OR 3.9; IC 95% 1.3–11,7, p=0,01). Le BCG n'était plus un facteur de risque significatif lorsque l'analyse était limitée aux enfants qui avaient eu un IGRA. 81 % des enfants de moins de 2 ans ayant eu un contact à bas risque ou à risque intermédiaire (N=32) et tous les enfants entre 2 et 5 ans ayant eu un contact étroit (N=59) n'ont pas eu de traitement prophylactique. Aucun n'a développé d'infection tuberculeuse au cours du suivi.

**Conclusion :** Le délai de dépistage chez les enfants de moins de 5 ans après un contact avec la tuberculose reste trop long dans la pratique courante et devrait être réduit chez les enfants de moins de 5 ans. Le risque de développer une infection tuberculeuse après une exposition est étroitement lié au type de contact qui doit être évalué avec précision. Les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contact étroit avec un cas index vivant sous le même toit sont les plus à risque de développer une infection tuberculeuse. Enfin, dans un pays à faible incidence de tuberculose, on pourrait envisager un suivi rapproché sans prophylaxie systématique pour les enfants de moins de deux ans sans infection tuberculeuse à la première évaluation et avec un contact à risque intermédiaire ou à bas risque et pour les enfants entre 2 et 5 ans sans infection tuberculeuse initialement quelque soit leur niveau d'exposition.

**Mots clés :** Tuberculose, enfant, exposition, type de contact, facteurs de risque

