

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

\*\*\*\*\*

ANNEE 2001-2002

N°

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE  
DOCTEUR EN MEDECINE  
Discipline : Médecine Générale

-----  
Présentée et soutenue publiquement le 11 février 2002  
à CRETEIL (PARIS XII)

-----  
Par Monsieur Guillaume Pinelli  
Né le 19 mai 1970 à Créteil

-----  
**TITRE : EVALUATION DES PRATIQUES  
CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE  
DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE DE L'ENFANT  
DANS LE VAL-DE-MARNE**

DIRECTEUR DE THESE :  
Madame le Docteur Christine ORZECOWSKI

LE CONSERVATEUR  
DE LA BIBLIOTHEQUE  
UNIVERSITAIRE

Signature  
du Directeur de thèse

Cachet de la bibliothèque  
universitaire

A Madame le Docteur Christine ORZECOWSKI,  
que je remercie vivement d'avoir accepté de diriger ce travail.

A Monsieur le Professeur Christophe DELACOURT,  
Pour sa disponibilité et son aide précieuse.

A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu plaisir à travailler au cours de mon résidanat.

A mes parents,  
à ma sœur,  
pour leur soutien constant et leurs encouragements durant ces longues études  
qui s'achèvent,  
en témoignage de ma gratitude.

A tous mes amis,

A Sylvie : merci pour ton aide de dernière minute...

## SOMMAIRE

<b>QUELQUES GENERALITES CONCERNANT LA TUBERCULOSE</b>	p 7
<b>EPIDEMIOLOGIE</b>	p 7
1 - Mondiale	p 7
2 - En France	p 7
<b>DEFINITION ET HISTOIRE NATURELLE</b>	p 9
1 - Contamination	p 9
2 - Généralités sur l'infection tuberculeuse	p 9
<b>PARTICULARITES DIAGNOSTIQUES</b>	
<b>DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT</b>	p 11
1 - Conditions du diagnostic	p 11
2 - Présentation clinique	p 12
3 - Présentation radiologique	p 12
4 - Intradermoréaction	p 13
4.1 - Principe et technique	p 13
4.2 - Interprétation de l'IDR à la tuberculine	p 14
4.2.1 - Spécificité	p 14
4.2.2 - Sensibilité	p 15
4.2.3 - Variabilité des résultats	p 16
4.3 - Choix d'une valeur seuil	p 16
5 - Fibroscopie bronchique	p 18
6 - Examens bactériologiques	p 19
6.1 - Origine des prélèvements	p 19
6.2 - Nouvelles méthodes de culture et détection de <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	p 20
6.2.1 - Culture rapide : le système BACTEC	p 20
6.2.2 - L'amplification d'ADN par PCR	p 20
6.2.3 - Autres techniques de détection directe	p 21
7 - Cas du séro-diagnostic	p 22
<b>LES SUJETS CONTACTS</b>	p 22
1 - Enquête	p 22
2 - Contact étroit	p 23
3 - Contact fortuit	p 23

<b>TRAITEMENTS DE LA PRIMO-INFECTION</b>	p 23
1 - Histoire du traitement de l'infection tuberculeuse latente	p 23
2 - Présentation des différents médicaments	p 24
2.1 - Isoniazide (INH)	p 24
2.2 - Rifampicine (RMP)	p 24
2.3 - Pyrazinamide (PRZ)	p 25
3 - Protocoles de traitement des primo-infections tuberculeuses latentes chez l'enfant et l'adolescent	p 25
4 - Quelques précisions sur les indications de traitement	p 27
5 - Ce qu'il faut retenir sur le traitement de la primo-infection tuberculeuse latente	p 28
 <b>OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE</b>	 p 29
 <b>ENQUETE SUR L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE DE L'ENFANT</b>	 p 29
1 - Données générales concernant les dossiers recensés	p 29
2 - Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude	p 32
3 - Motif de consultation	p 35
4 - Antécédents	p 36
4.1 - Antécédents de l'enfant	p 36
4.2 - Antécédents familiaux ou de l'entourage (notion de contagé)	p 36
4.3 - Antécédents de vaccination et de tests tuberculiques	p 37
5 - Symptomatologie et examen clinique	p 38
6 - Examens paracliniques	p 38
6.1 - Biologie	p 38
6.2 - Imagerie médicale	p 41
6.3 - Bactériologie	p 44
7 - Traitements	p 45
 <b>DISCUSSION</b>	 p 47
 <b>CONCLUSION</b>	 p 53
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b>	 p 54

## QUELQUES GENERALITES CONCERNANT LA TUBERCULOSE

### EPIDEMIOLOGIE

#### 1 - MONDIALE

Au niveau mondial, la tuberculose ne régresse pas et les cas tendent à se concentrer dans les pays en voie de développement. Parmi les 40 millions de décès par maladie chaque année dans le monde, la tuberculose, avec 3 millions de décès par an, est au 5<sup>ème</sup> rang, après les maladies cardiovasculaires (12 M), les maladies respiratoires aiguës (5 M), les cancers (5 M) et les maladies diarrhéiques (5 M).

**La tuberculose est la première cause de décès par maladie infectieuse due à un seul agent pathogène**, avant la rougeole (2,5 M). On recense un décès toutes les 10 secondes par tuberculose. Un tiers de la population mondiale (1,7 milliard) est infectée par le bacille de Koch, (parmi lesquels près de 9 millions feront une tuberculose maladie). (2)

D'après l'OMS, on estimait à 8,4 millions le nombre de cas nouveaux de tuberculose en 1999, contre 8 millions en 1997. Cet accroissement tient en grande partie à une augmentation de 20% du taux d'incidence dans les pays d'Afrique les plus durement touchés par l'épidémie VIH/SIDA.

Si les tendances actuelles se maintiennent, il devrait y avoir 10,2 millions de cas nouveaux en 2005 et le nombre de cas sera plus élevé en Afrique que dans toute autre région de l'OMS (11).

#### 2 - EN FRANCE

Dans le début des années 80, alors que l'incidence de la tuberculose en population générale (nombre de nouveaux cas rapportés à la population) chutait, elle demeurait forte dans certains groupes sociaux, notamment ceux en situation de précarité économique et sociale (les personnes défavorisées, les migrants, les immunodéprimés, ...). Ainsi, par rapport à une population française autochtone, le taux d'incidence est 6 fois plus élevé parmi les migrants venant d'Afrique du Nord, et 15 à 20 fois plus élevé parmi les originaires d'Afrique Noire ou d'Asie du Sud Est. (16)

Dans notre pays une chute annuelle de 4% de l'incidence de la tuberculose était observée jusqu'au milieu des années 80.

Depuis cette date, une stagnation de la décroissance et même, certaines années, une augmentation sont observées, particulièrement dans les groupes de population les plus à risque. Il existe notamment de grandes disparités régionales pour les chiffres d'incidence observés.

**L'Ile-de-France a l'incidence la plus élevée** (26,4/100000 en 1999) en ce qui concerne les cas de tuberculose déclarés en France métropolitaine, en effet cela correspond à un taux plus de deux fois supérieur à la moyenne nationale. (6)

**Les principaux facteurs évoqués pour expliquer cette recrudescence sont :**

- Une baisse de la vigilance des médecins par rapport à une maladie jugée historique
- Une dégradation des conditions socio-économiques d'une frange de la population
- L'impact de l'infection par le VIH.

En 1999, un peu moins de 5% des cas de tuberculose déclarés en France métropolitaine sont des enfants de 0 à 14 ans. L'incidence chez l'enfant de 0 à 4 ans est de 3,9 pour 100 000 (4,5/100 000 en 1998) et chez l'enfant de 5 à 14 ans de 2,1 pour 100 000 (2,2 pour 100 000 en 1998). (6)

Par conséquent, la tuberculose pédiatrique prédomine chez les jeunes enfants de 0 à 4 ans. Il faut tenir compte du fait que les informations dont on dispose sont fournies par la déclaration obligatoire ; elles ne reflètent qu'une partie de la réalité de la tuberculose et on peut estimer, avec une exhaustivité de la DO à 65%, qu'environ 11 000 nouveaux cas de tuberculose surviennent chaque année en France (contre 6674 déclarés). (6)

A cette lacune s'ajoutent tous les cas de primo-infection tuberculeuses latentes (essentiellement du ressort de la pédiatrie) qui n'entrent pas dans les critères de la déclaration obligatoire. La déclaration obligatoire doit en effet être établie pour les cas de « tuberculose maladie ayant conduit à la mise en route d'un traitement antituberculeux (au moins 3 antituberculeux). Les cas de primo-infection latente (simple virage des tests tuberculiques) n'ont pas à être déclarés ». Ces critères de déclaration ne sont pas adaptés aux spécificités de la tuberculose de l'enfant.

**La distinction entre tuberculose maladie et infection tuberculeuse latente** est souvent difficile dans la mesure où l'infection et la maladie font partie d'un même continuum et où les méthodes diagnostiques peuvent faire évoluer la frontière entre les deux stades.



Les formes pulmonaires sont prédominantes (74% des cas déclarés en 1999 en France), avec toutefois quelques cas de méningites tuberculeuses (1,5% des cas). 10% des cas déclarés sont décédés avec la tuberculose pour cause principale.

## DEFINITION ET HISTOIRE NATURELLE

L'histoire naturelle de la tuberculose se décompose principalement en 3 étapes :

- CONTAMINATION
- INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE
- TUBERCULOSE MALADIE

Elle est conditionnée par des facteurs extérieurs à l'hôte : importance de l'inoculum bactérien à l'origine de l'infection, durée de l'exposition, et par des facteurs liés au terrain de la personne infectée : âge, état général, statut immunitaire.

### 1 - CONTAMINATION

La transmission de *Mycobacterium tuberculosis* est inter-humaine.

La contamination se fait, le plus souvent, par voie aérienne, à partir d'un individu contagieux. C'est surtout lors de la toux qu'un patient contagieux (sujet bacillifère, c'est à dire ayant suffisamment de bacilles pour qu'ils soient détectés au laboratoire dès l'examen microscopique direct) peut transmettre la maladie à un individu contact. (10)

La contamination implique classiquement une source infectante importante et répétée, qui devra être recherchée dans l'environnement immédiat des enfants infectés. Dans l'entourage d'un malade bacillifère le taux de contamination, défini par le virage de l'intradermoréaction à la tuberculine, chez les sujets contacts, varie autour de 25 % dans les zones à faible incidence. Le risque de contamination chute considérablement si l'examen microscopique direct des crachats du patient source est négatif.

Sous traitement antituberculeux bien conduit, on considère qu'un patient atteint de tuberculose à bacilles sensibles n'est plus contagieux après 15 jours de traitement.

### 2 - GENERALITES SUR L'INFECTION TUBERCULEUSE

La primo-infection tuberculeuse est la résultante du premier contact entre les bacilles tuberculeux et le système immunitaire de l'hôte non immun.

Elle met en jeu l'immunité à médiation cellulaire et aboutit au développement d'une réaction d'hypersensibilité retardée, dans un délai de 6 semaines à 3 mois après le contact infectant.

Cette réaction immunitaire s'exprime sous la forme de l'allergie tuberculinique utilisée pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse. (10)

Généralement la date de la primo-infection est méconnue et l'infection tuberculeuse, le plus souvent asymptomatique et cliniquement latente, n'est mise en évidence que par une réaction cutanée tuberculinique positive. Dans l'immense majorité des cas (environ 90%), la réponse immunitaire mise en place suffit à contrôler l'infection. Parfois (environ 5% des cas), l'infection n'est pas maîtrisée et progresse d'emblée vers une tuberculose-maladie, avec signes cliniques et/ou radiologiques.

Enfin, dans environ 5% des cas, malgré une « guérison apparente » de l'infection, des bacilles dormants persistant au niveau pulmonaire peuvent se réactiver et aboutir à une tuberculose-maladie plusieurs années plus tard. (10)

Une personne infectée par *mycobacterium tuberculosis* est à priori réfractaire à une nouvelle infection, sauf en cas de contamination massive ou d'immunodépression.

Certaines situations facilitent le passage rapide à la tuberculose-maladie :

- Age inférieur à 4 ans
- Importance de la quantité de BK transmise

**CHEZ L'ENFANT, ON DISTINGUE DONC 2 PRINCIPAUX TYPES DE TABLEAUX INITIAUX :**

#### **- L'INFECTION LATENTE**

Auparavant nommée **primo-infection latente**, qui se traduit par un virage des tests cutanés tuberculiques, sans aucun symptôme clinique ni signe radiologique.

#### **- LA TUBERCULOSE-MALADIE**

Auparavant nommée **primo-infection patente**, dans laquelle des signes cliniques et/ou radiologiques et/ou bactériologiques accompagnent un virage récent de la réaction cutanée tuberculinique. Les recherches microbiologiques restent néanmoins fréquemment négatives chez l'enfant. (18; 10)

## PARTICULARITES DIAGNOSTIQUES DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

### 1 - CONDITIONS DU DIAGNOSTIC

Lorsque le diagnostic de tuberculose est suspecté chez l'enfant, une démarche diagnostique doit être mise en place :

#### - Le contexte épidémiologique :

Avec la recherche d'un contage, les origines du patients ou de sa famille (rechercher une migration récente), la notion de voyage récent.

#### - Le test cutané tuberculinique :

Qui fait le diagnostic immunologique. Il convient de rechercher également la notion de tests antérieurs (virage ancien) et le statut vaccinal de l'enfant.

#### - La radiographie du thorax :

Avec cliché de face et de profil, qui, devant un doute, doit être complétée par un examen scannographique.

#### - L'endoscopie bronchique :

Elle a deux intérêts lorsque l'imagerie thoracique est anormale : elle permet la recherche de lésions spécifiques (granulomes endobronchiques ...) et l'étude du degré d'obstruction endobronchique (pour la mise en place d'une corticothérapie).

#### - Les examens microbiologiques :

Une recherche de syndrome inflammatoire est effectuée (NFS et marqueur de l'inflammation) ainsi que les analyses bactériologiques essentiellement à partir des prélèvements de tubage gastrique chez l'enfant.

En cas de fibroscopie, les BK tubages seront réalisés dans les trois jours suivants cet examen. D'autres sites peuvent être prélevés selon la clinique (LCR, liquide pleural, ganglions,...).

## 2 – PRESENTATION CLINIQUE

Chez l'enfant, la tuberculose est le plus souvent asymptomatique, à l'exception cependant de la tranche d'âge de 0 à 2 ans où l'on retrouve 80% des enfants symptomatiques au moment du diagnostic. Les tableaux de présentation les plus fréquents dans ce cas de figure sont très peu spécifiques de la tuberculose et communs à beaucoup de pathologies infectieuses très souvent constatées chez ces jeunes enfants : il s'agit de la toux, la fièvre, et parfois une détresse respiratoire le plus souvent modérée. A l'auscultation, là aussi, des signes peu spécifiques tels des râles bronchiques localisés ou diffus sont fréquents. (14)

## 3 - PRESENTATION RADIOLOGIQUE

Devant une suspicion de tuberculose chez l'enfant une radiographie pulmonaire doit être effectuée avec un cliché en inspiration et un en expiration. Cette radiographie est le plus souvent normale lors d'une primo-infection latente. Les premières anomalies constatées dans la tuberculose maladie de l'enfant sont les adénopathies médiastinales pouvant être uni ou bilatérales. Elles sont susceptibles, dans certains cas, de comprimer les bronches adjacentes ayant comme conséquence la formation d'atélectasies ou d'emphysème obstructif, ce dernier étant au mieux constaté en expiration maximale. Le nodule primaire (chancre d'inoculation), rarement visible, se traduit par une petite opacité qui évolue le plus souvent vers la calcification.

### **D'autres anomalies radiologiques sont possibles :**

- Opacités parenchymateuses
- Epanchement pleural, miliaire. (5)

Le scanner thoracique avec injection de produit de contraste peut aider à visualiser certaines adénopathies et images parenchymateuses qu'elles soient présentes ou absentes sur la radiographie pulmonaire. Plus de la moitié des enfants ayant une tuberculose infection avec radiographie pulmonaire normale présente des adénopathies au scanner thoracique. Toutefois le recours systématique au scanner chez l'enfant suspect d'infection tuberculeuse n'est pas justifié.

Donc si la radiographie pulmonaire chez ces enfants est normale, l'infection est considérée comme latente, et impose une mono ou une bithérapie. (5)

Le fait qu'une radiographie normale peut correspondre à une tuberculose active à minima, plutôt qu'à une absence totale de maladie, n'appelle pas en soi à une modification des protocoles de traitements. Le scanner est un élément précieux chez certains enfants présentant des signes cliniques ou une radiographie pulmonaire douteuse. (5)

#### **4 - INTRADERMOREACTION**

**Le test tuberculinique est le seul moyen pour identifier l'infection tuberculeuse chez l'enfant. Aucune autre méthode n'est actuellement disponible.**

##### **4.1 - Principe et technique**

Le principe de tout test cutané tuberculinique est de rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée induite par des antigènes mycobactériens.

Deux techniques permettant sa réalisation sont actuellement disponibles en France :

- **la multipuncture (monotest)**
- **l'intradermoréaction**

Cette dernière technique, encore appelée **test de Mantoux**, est la plus fiable, et à ce titre retenue comme technique de référence.

En France, on utilise la tuberculine purifiée fabriquée par les laboratoires Mérieux à la dose de 10 unités (0,1mL d'une solution diluée à 100UI/mL). L'injection doit être réalisée en intradermique stricte, à la face antérieure de l'avant-bras. Un oedème de la peau doit se former, avec un aspect de peau d'orange, quand l'injection est effectuée convenablement. Le test sera lu 48 à 72 heures après l'administration. (8)

##### **La technique de lecture doit être rigoureuse :**

On doit prendre en compte l'induration cutanée (et non l'inflammation qui n'a aucune valeur diagnostique). Cette induration est mesurée en millimètre avec une règle dans son plus grand diamètre. Elle peut être appréciée de deux façons, soit par la palpation avec la pulpe du doigt, soit à l'aide d'une pointe de stylo à bille que l'on fait progresser de manière centripète à partir de la périphérie supérieure puis inférieure de l'induration : le stylo marque un « décroché » au franchissement de l'induration, et la distance entre les deux crochés représente la taille de l'induration. (5; 8)

### **Trois éléments sont susceptibles d'influencer la fiabilité d'une IDR :**

#### *- Sa spécificité*

C'est à dire sa possible positivation à d'autres facteurs qu'une immunité tuberculeuse.

#### *- Sa sensibilité*

C'est à dire une possible absence de positivation alors même que le sujet a été en contact avec le bacille de Koch.

#### *- Sa variabilité*

C'est à dire une possible différence de résultat entre deux tests chez un même sujet.

A noter en ce qui concerne les tests de multipunctures qu'ils ne sont pas suffisamment précis, et ne devraient plus être utilisés (ils le sont toutefois couramment en Grande Bretagne). Une étude menée en 1993 dans le Val de Marne (9) sur des enfants entrant au cours préparatoire vaccinés par le BCG à 99% (dans moins de 10% des cas par voie intradermique) est accablante pour le monotest et le monovax. En effet, elle retrouve en ce qui concerne le premier un taux important de faux négatifs, et des échecs fréquents du monovax. Cette étude avait également insisté sur l'importance de la cicatrice du BCG intradermique du point de vue de sa valeur prédictive positive d'une IDR à 5 mm.

## **4.2 - Interprétation de l'IDR à la tuberculine**

### **4.2.1 - Spécificité**

La réaction tuberculique est peu spécifique. Dans certaines situations le test est positif alors même qu'il n'y a pas d'infection tuberculeuse. La situation de ce type la plus fréquente en France est la vaccination par le BCG, mais d'autres sont à connaître comme la présence de mycobactéries atypiques qui, si elles ne jouent pas un rôle crucial en France actuellement, sont un problème plus important en Amérique du Nord. (8)

Concernant le BCG, une étude Canadienne a montré que l'imputabilité d'une vaccination par le BCG devant une réaction tuberculique positive dépend de différents éléments dont :

#### **- L'âge auquel le sujet a été vacciné :**

En effet, en cas de vaccination pendant la première enfance, une réaction de plus de 10 mm ne peut que très rarement être mise sur le compte du BCG et doit retenir toute l'attention.

**- Le laps de temps entre la vaccination et l'IDR :**

Il semble que pour une population donnée (avec une prévalence de la maladie identique, mais un délai BCG-IDR variable), la réaction tuberculinique a d'autant moins de chance d'être positive que le délai IDR-BCG est grand.

**- La prévalence de la tuberculose dans la population observée :**

Elle joue un rôle crucial, le BCG étant probablement d'autant moins responsable d'une forte positivité du test que cette prévalence est grande. (8)

#### 4.2.2 - Sensibilité

Certains éléments sont susceptibles de diminuer la réaction à la tuberculine ; il peut s'agir de facteurs liés aux conditions de réalisation de l'intradermoréaction ou de facteurs liés à l'enfant (tableau 1). (5)

#### TABLEAU 1

**Facteurs à l'origine chez l'enfant de réactions tuberculiques faussement négatives.**

<i>FACTEURS LIÉS A LA TECHNIQUE</i>	
Mauvaises conditions de conservation de la tuberculine	
Erreur de dilution	
Injection trop profonde	
Lecture trop tardive	
Induration sous-estimée	
<i>FACTEURS LIÉS A L'ENFANT</i>	
Âge	Nouveau né
Terrain	Dénutrition sévère
	Traitements immunosuppresseurs, corticoïdes
	Insuffisance rénale chronique, diabète
Pathologies évolutives	Infections virales aiguës (rougeole, oreillons, grippe, EBV)
	Infections bactériennes sévères
	Pathologie maligne, sarcoïdose
	Infection par le VIH
Vaccinations	Vaccinations à virus vivants

### 4.2.3 - Variabilité des résultats

La précision de la lecture d'une intradermoréaction, même en utilisant une technique rigoureuse, et en faisant appel à un observateur expérimenté, sera toujours limitée par la variabilité de ce test.

Sa variabilité « intrinsèque » est démontrée par l'étude de Chaparas et al (3). Ces auteurs ont réalisé simultanément deux IDR sur les deux avant-bras de 892 sujets et les ont fait interpréter par quatre observateurs à la 72<sup>ème</sup> heure :

Dans 12,4% des cas la lecture des deux réactions était interprétée de façon contradictoire entre positive et négative. Par ailleurs, chez 43 de ces sujets ayant une tuberculose bactériologiquement confirmée, on notait 14% de lecture contradictoire. Il s'y ajoute une variabilité « extrinsèque », c'est à dire liée à l'observateur.

Une étude (13) a tenté d'évaluer la fiabilité de la mesure d'une IDR selon qu'elle était faite par l'une ou l'autre des techniques décrites précédemment, et s'est intéressée à la variabilité inter-observateur et intra-observateur dans la mesure d'une même IDR.

#### **Il en ressort :**

- que la lecture avec la pointe de stylo à bille est plus fiable que la palpation en ce sens qu'elle donne une meilleure corrélation de mesure entre deux observateurs.
- qu'il existe une variabilité de résultat intra-observateur (sur deux lectures faites par un même observateur) importante (plus ou moins 5 mm environ).
- que la variabilité inter-observateur est encore plus grande. Il est intéressant de noter que l'imprécision maximale est obtenue pour des valeurs situées autour de la valeur seuil, et ce, quel que soit le seuil fixé. (8)

### 4.3 - Choix d'une valeur seuil

A la lumière de tous ces biais d'interprétation, il convient de fixer une valeur seuil pour la positivité ou la négativité de la réaction tuberculique. Ce seuil doit permettre d'isoler une population pour laquelle l'imputabilité du BCG dans le résultat du test est minime, conduisant alors à des investigations complémentaires visant à diagnostiquer une primo-infection tuberculeuse. (8)



**En pratique, on parlera d'infection latente hautement probable dans les situations suivantes :**

- IDR  $\geq$  10 mm chez non vacciné
- IDR  $\geq$  15 mm chez vacciné
- Passage d'IDR négative à IDR  $\geq$  10 mm chez vacciné

Certaines situations restent douteuses et sont compatibles avec une réelle infection latente :

- IDR  $\geq$  5 mm chez non vacciné
- IDR entre 10 et 15 mm chez vacciné

Cas du nouveau né chez qui une réaction de 5 mm a une grande valeur diagnostique.

**TABLEAU 2 :**

**Le choix du seuil est un compromis entre spécificité et sensibilité**

<b>Moins de 5 mm</b>	<b>Négatif sauf si faux négatif :</b> Nouveau né - immunodépression - pathologie intercurrente - vaccination à virus vivant.
<b>De 5 à 10 mm</b>	<b>1 - Vaccination sauf si :</b> Virage - absence de BCG - jeune âge - facteurs de risques importants de contagé - contexte clinique évocateur de tuberculose. <b>2 - Mycobactérie atypique</b> <b>3 - Tuberculose</b>
<b>De 10 à 15 mm</b>	<b>1 - Tuberculose :</b> Notion de contagé - facteurs de risque - contexte clinique évocateur. <b>2 - Mycobactérie atypique</b>
<b>15 mm</b>	<b>Tuberculose jusqu'à preuve du contraire</b> (même si une cicatrice de BCG est envisageable après avoir formellement éliminé une tuberculose).

**Malgré ces différents facteurs compliquant l'interprétation d'une IDR, il faut garder un schéma pratique simple.**

D'une part, il faut insister sur le caractère « probabiliste » de l'interprétation d'une IDR et sur le fait que la valeur prédictive ne peut être appréciée qu'au regard d'un faisceau d'arguments :

- EPIDEMIOLOGIQUES (quelle est la prévalence de la tuberculose?)
- ANAMNESTIQUE (y a-t-il notion de contagé?)
- CLINIQUES (y a-t-il des facteurs de risques individuels ?, une symptomatologie évocatrice?)
- PARA-CLINIQUES (radiographie de thorax)

D'autre part, il convient de se mettre dans de bonnes conditions d'examen, notamment en s'attachant à faire réaliser et lire le test par un praticien expérimenté, et en évitant la réalisation d'une IDR en période d'infection aiguë. (8)

## **5 - FIBROSCOPIE BRONCHIQUE**

Dans de nombreux cas la fibroscopie bronchique « flexible » (FBF) offre un moyen sûr et rapide pour confirmer le diagnostic par visualisation directe des anomalies bronchiques.

La FBF est indiquée chez les enfants en bas âge et les enfants présentant des anomalies à la radiographie pulmonaire. 40 à 60% des patients pédiatriques ayant des anomalies à la radiographie pulmonaire présentent des anomalies endobronchiques significatives qui, pour un fibroscopiste expérimenté, confirme le diagnostic de tuberculose. On retrouve le plus souvent des rétrécissements bronchiques par des adénopathies compressives, un tissu granulomateux, du caséum et une muqueuse bronchique inflammatoire. Ces anomalies peuvent-être regroupées ou multifocales. Des anomalies endobronchiques, dont des rétrécissements importants de calibre bronchique, peuvent s'observer en l'absence d'anomalies radiologiques.

La FBF contribue également à la gestion de la tuberculose en démontrant la nécessité d'une corticothérapie dans les obstructions endoluminales de plus de 50% d'une bronche lobaire par des adénopathies compressives adjacentes et/ou la présence de tissu granulomateux. La FBF donne des informations utiles sur la nécessité d'une résection de tissu granulomateux par une éventuelle fibroscopie bronchique rigide. (5)

### **Des endoscopies répétées sont envisageables dans certains cas :**

- Si le premier examen a montré des anomalies importantes
- Si la radiographie pulmonaire montre une progression des lésions initiales (même si la taille des adénopathies et les anomalies parenchymateuses peuvent empirer au cours des premières semaines du traitement)
- Pour contrôler l'efficacité du traitement par corticoïdes

### **Le traitement par corticoïde peut avoir les bénéfices suivants :**

- Une guérison plus rapide des lésions bronchiques
- Une réduction en fréquence des fistulisations bronchiques
- Une fréquence moindre de séquelles bronchiques telles que les sténoses ou les broncheectasies

L'expérience montre que le traitement chirurgical des adénopathies médiastinales tuberculeuses est rarement indiqué chez les enfants.

Par ailleurs, la FBF n'est pas justifiée lorsqu'elle s'effectue uniquement dans le but d'obtenir un prélèvement bactériologique puisque les aspirations gastriques donnent des résultats similaires voire supérieurs aux résultats obtenus par aspiration bronchique et par LBA. (5)

## 6 - EXAMENS BACTERIOLOGIQUES

### **6.1 - Origine des prélèvements**

L'étape clef du diagnostic de tuberculose est la détection de mycobactérie à l'examen microscopique et l'identification par la technique de culture. Chez les enfants, l'isolement de *mycobacterium tuberculosis* est rare et le diagnostic est habituellement basé sur des critères cliniques, radiologiques et épidémiologiques, ainsi que sur les résultats du test cutané à la tuberculine. L'examen direct des expectorations ou du liquide d'aspiration gastrique donne un résultat positif dans moins de 20% des enfants avec tuberculose-maladie et la culture est positive dans moins de 50 % des cas.

L'aspiration gastrique est la méthode conseillée pour les jeunes enfants qui ont des difficultés à produire des expectorations. Cependant cette méthode doit être effectuée correctement pour obtenir une bonne sensibilité. La collection du contenu gastrique après un jeûne de 8 à 10 heures, de préférence alors que le patient est toujours allongé par aspiration avec un tube naso-gastrique.

Quand l'aspiration de liquide gastrique est inefficace, du sérum physiologique est injecté et aspiré. Pour ces raisons, l'aspiration gastrique est plus efficace chez les patients hospitalisés. Les aspirations gastriques restent faisables en ambulatoire, mais le rendement semble inférieur. L'induction des expectorations a également été proposée comme alternative, même pour les enfants en bas âge. La production des expectorations est provoquée par l'inhalation de sérum salé hypertonique (3-5%). Certaines études ont montré que les expectorations induites pouvaient être effectuées efficacement chez les enfants de moins de 2 ans, avec une rentabilité au moins égale aux lavages gastriques pour l'isolement de *mycobacterium tuberculosis*. (5)

## 6.2 - Nouvelles méthodes de culture et de détection de *mycobacterium tuberculosis*

### 6.2.1 - Culture rapide : le système BACTEC

Cette méthode est basée sur la mesure du  $^{14}\text{CO}_2$  produit par la multiplication des mycobactéries dans un milieu de culture contenant de l'acide palmitique marqué au carbone 14 comme seule source de carbone. Le  $^{14}\text{CO}_2$  ainsi libéré est détecté par radiométrie avant l'apparition des colonies. Le délai moyen de détection de la croissance est ainsi abaissé à 10-14 jours pour des prélèvements négatifs au direct, au lieu de 26-28 jours avec la technique conventionnelle.

Si cette technique augmente la rapidité d'identification d'une mycobactérie par rapport à une technique de culture classique, elle n'en augmente pas la sensibilité qui reste faible chez l'enfant (40 à 50%). L'intérêt chez l'enfant s'est donc porté sur les techniques permettant d'améliorer la sensibilité tout en conservant une bonne spécificité. (7)

### 6.2.2 - L'amplification d'ADN par PCR

Le principe de cette technique repose sur le fait que le bacille tuberculeux possède au sein de son ADN des séquences qui lui sont strictement spécifiques.

La technique PCR permet d'amplifier cette séquence d'ADN particulière en un nombre de copies suffisant pour en assurer la détection, le plus souvent par hybridation avec une sonde complémentaire, radioactive ou froide. Cette méthode est très rapide, pouvant identifier l'ADN mycobactérien d'un échantillon en 24 heures. L'ADN de *mycobacterium tuberculosis* peut-être détecté alors que moins de 10 bacilles sont présents dans le prélèvement initial.

Cette technique est également spécifique du complexe *mycobacterium tuberculosis*. Elle apparaît donc particulièrement adaptée aux formes paucibacillaires de l'enfant. La principale limitation de la PCR est liée à la possibilité de faux positifs. Du fait de l'important facteur d'amplification ( $10^{12}$  à  $10^{15}$ ), toute contamination, même infime, d'un prélèvement par de l'ADN de *mycobacterium tuberculosis* expose à un résultat faussement positif.

Cela souligne l'importance d'une technique parfaitement maîtrisée, dans des laboratoires possédant toutes les techniques de contrôle, de protection et d'isolement nécessaires pour éviter ces contaminations, et les détecter quand elles sont présentes.

Un prélèvement positif en PCR est retrouvé chez 83 % des enfants avec une tuberculose-maladie et chez 39% des enfants avec une infection latente. La sensibilité de la méthode chez l'enfant est augmentée en répétant les prélèvements chez un même enfant.

Les contraintes techniques et le coût important de cette technique en font réserver les indications aux cas de diagnostic difficile ou urgent (immunodéprimés, nouveau-nés, formes méningées ou pleurales), le plus souvent du ressort de centres spécialisés. (7)

### 6.2.3 - Autres techniques de détection directe de MT

L'identification spécifique de *mycobacterium tuberculosis* peut-être obtenue non seulement par amplification de l'ADN (PCR), mais également par amplification et détection de l'ARN ribosomal.

Un kit commercial est également disponible (GenProbe). Sa spécificité est légèrement inférieure à celle obtenue avec la PCR (environ 96%).

Ces nouvelles techniques de biologie moléculaire n'ont pas apporté les espoirs attendus car si la sonde génomique permet de différencier BK et mycobactéries atypiques, la PCR n'est positive en pratique que si le direct est positif.

#### **D'autres méthodes doivent encore être évaluées :**

- Amplification par déplacement de brin (SDA)
- Réaction en chaîne par ligase (LCR) (7)

## 7 - CAS DU SERO-DIAGNOSTIC

Le sérodiagnostic consiste en la sélection d'anticorps sériques dirigés contre un antigène de *mycobacterium tuberculosis*. Actuellement disponible en France : le sérodiagnostic avec l'antigène 60.

Cet antigène est présent dans la plupart des mycobactéries (et donc pas seulement *mycobacterium tuberculosis*) et est également retrouvé dans des micro-organismes appartenant au genre *Corynebacterium* et *Nocardia*. Malgré ces inconvénients, les résultats obtenus chez l'enfant ont démontré la contribution significative apportée par le sérodiagnostic A60 aux moyens classiques du diagnostic de tuberculose chez l'enfant.

Ainsi, pour une spécificité exigée de 98%, presque 70% des enfants avec une tuberculose active ont une sérologie positive. Par contre, ce test n'est d'aucun secours diagnostique pour les enfants ayant une infection latente.

Ces bons résultats tendent à donner à ce test rapide et peu coûteux des indications très larges. Toute suspicion de tuberculose active pour laquelle les explorations classiques de première intention n'ont pas permis d'affirmer le diagnostic doit bénéficier d'un sérodiagnostic A60, si celui-ci est disponible. De plus, lorsque la radiographie de thorax est d'interprétation difficile et ne permet pas formellement d'affirmer le caractère latent ou patent de l'infection, une nette positivité du sérodiagnostic constitue un fort argument en faveur d'une forme patente. (5)

## LES SUJETS CONTACTS

### 1 - ENQUETE

La recherche de cas de primo-infection est de pratique courante et systématique chez l'enfant, en particulier pour identifier les candidats à la vaccination par le BCG. Dans le cas où une infection récente se développe chez un enfant, l'enquête a pour objectif de détecter les cas sources et d'autres cas de co-infection.

### 2 - CONTACT ETROIT

Cela comprend les individus du même foyer et d'autres personnes telles que les compagnes et compagnons ou les visiteurs réguliers du foyer où l'on recense le cas source. Occasionnellement un contact au travail ou à l'hôpital sera suffisant pour être équivalent à un contact de type rapproché. Il est important de considérer le mode de vie des cas sources pour également prendre en compte les contacts intervenant en dehors des cercles familiaux et professionnels comme par exemple dans les avions, les bars, les foyers lorsqu'il s'agit de SDF...

### 3 - CONTACT FORTUIT

Il s'agit la plupart du temps de contacts professionnels. Cette investigation sera considérée comme nécessaire si le cas source est bacillifère et les contacts « fragilisés », comme par exemple les jeunes enfants ou les sujets immunodéprimés, ou bien si le cas

source est hautement infectieux (est considéré comme tel s'il a transmis l'infection à plus de 10% des contacts étroits).

Des études montrent que dans ces circonstances une exposition peut-être considérée comme significative et donc infectante, si la durée cumulative du contact a duré plus de huit heures. (12)

## TRAITEMENTS DE LA PRIMO-INFECTION

### 1 - HISTOIRE DU TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Jusqu'à récemment l'isoniazide était le seul médicament efficace et recommandé (directive de l'ATS en 1965) pour le traitement des PITL et son évolution possible vers la maladie. Pendant toutes ces années les indications de l'isoniazide dans le traitement des PITL n'ont cessé d'être élargies aux USA jusqu'à l'apparition de plusieurs cas d'hépatites dont certaines mortelles. Ces dernières sont à l'origine des règles de pré-traitement et de surveillance en cours de traitement.

Par ailleurs le traitement de la PITL par l'isoniazide se heurte au problème de non adhérence du fait de sa durée. C'est pour cela que des alternatives à l'isoniazide se sont développées tels que les protocoles à base de rifampicine, sûrs, efficaces et plus courts.

L'incidence de l'épidémie de VIH et la nécessité d'évaluer l'efficacité du traitement de la PITL chez les personnes co-infectées par le VIH et *mycobacterium tuberculosis* a amené à une série d'études de traitements courts de ces cas de PITL. Les résultats de ces études sont récemment devenus disponibles et ont contribué substantiellement à l'élaboration de règles dans le traitement des PITL chez les VIH+.

### 2 - PRESENTATION DES DIFFERENTS MEDICAMENTS

Les différents protocoles de traitement de la PITL reposent sur la combinaison de trois médicaments :

- L'isoniazide (INH),
- La rifampicine (RMP),
- Le pyrazinamide (PRZ).

#### **2.1 – Isoniazide (INH)**



C'est l'agent antituberculeux le plus utilisé, il est bactéricide, relativement peu toxique, peu coûteux et de prise facile. Il est hautement actif contre *mycobacterium tuberculosis* (la plupart des germes sont inhibés in vitro par des concentrations de 0,05 à 0,2 mcg/ml). L'absorption intestinale est quasi complète. La pénétration est bonne dans les différents fluides et tissus.

L'hépatite est l'effet secondaire le plus sévère de ce traitement, et la consommation concomitante d'alcool peut en augmenter la toxicité. Une neuropathie périphérique causée par l'interférence avec le métabolisme de la pyridoxine, est associée avec l'administration d'INH mais est peu fréquente à la dose de 5 mg/kg.

Chez les personnes prédisposées aux neuropathies (diabète, alcoolisme, malnutrition, et HIV+) ainsi que chez les femmes enceintes, la pyridoxine doit être donnée avec l'INH.

## 2.2 - Rifampicine (RMP)

C'est un dérivé de la rifamycine qui est bactéricide pour *mycobacterium tuberculosis* (la plupart des germes sont inhibés in vitro par des concentrations de 0,5 mcg/ml). Il est rapidement absorbé par la muqueuse gastro-intestinale. Bien que 75% du médicament soit lié aux protéines, il pénètre bien les tissus. A noter toutefois que le passage dans le LCR est faible et seulement en cas de méningite.

Les plus fréquents des effets secondaires sont d'ordre gastro-intestinaux et restent rares, d'autres effets plus sévères seront possibles surtout pour des posologies dépassant la dose usuelle (10 mg/kg/j). La rifampicine est un inducteur enzymatique très puissant, elle peut accélérer la clairance de médicaments métabolisés par le foie (la méthadone, les dérivés coumadiniques, les glucocorticoïdes, les hormones contraceptives, les hypoglycémifiants oraux, les digitaliques, les anticonvulsivants, le dapson, le kétoconazole et la cyclosporine).

Par conséquent chez les personnes VIH+ prenant des inhibiteurs des protéases ou des inhibiteurs des transcriptases inverses non nucléosidiques, la rifampicine est contre-indiquée ou utilisée avec précaution. La rifampicine est excrétée dans les urines, les larmes, la sueur entraînant une coloration orange de toutes ces sécrétions. Les patients doivent être prévenus de ce phénomène ainsi que de la possible décoloration permanente des lentilles de contact.

### 2.3 - Pyrazinamide (PRZ)

Il est bactéricide pour *Mycobacterium tuberculosis* dans un environnement acide. Il est actif contre les mycobactéries intra-macrophagiques probablement du fait de l'environnement intracellulaire de nature acide. L'absorption intestinale est quasi-complète. Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinaux. Le plus sévère des effets secondaires est hépatique avec une hépatotoxicité du médicament dose dépendante dans 1 à 5% des cas (élévation des transaminases, ictères, rares hépatites fulminantes). Il ne résulte pas d'augmentation significative de l'hépatotoxicité si l'on associe au PRZ de la RMP pour une durée de deux mois dans le traitement d'une tuberculose active. Une hyper-uricémie peut également se voir, mais une crise de goutte est très rare. Aucune interaction n'est connue entre le PRZ et les anti-rétroviraux.

## 3 - PROTOCOLES DE TRAITEMENT DES PRIMO-INFECTIONS TUBERCULEUSES LATENTES CHEZ L' ENFANT ET L' ADOLESCENT

Les enfants de moins de cinq ans ayant une PITL ont été infectés récemment, et sont à haut risque de progression vers une tuberculose maladie. Certaines données suggèrent que les enfants ayant une PITL non traitée ont plus de 40% de risque de développer une tuberculose.

Mis en forme

Ce risque évolutif décroît régulièrement au cours de l'enfance. Comme on l'a vu plus haut, les enfants de moins de cinq ans ont une susceptibilité augmentée aux formes graves, en particulier les formes méningées et disséminées.

Le traitement par l'isoniazide dans la PITL apparaît comme étant plus efficace chez l'enfant que chez l'adulte avec plusieurs essais cliniques réalisés démontrant une réduction des risques de 70 à 90%. Le risque de développer une hépatite secondaire à la prise d'isoniazide est moindre chez l'enfant et l'adolescent qui tolèrent généralement mieux ce médicament. L'isoniazide est unanimement accepté pour le traitement de l'enfant. Du fait de la différence de pathogénicité chez les enfants et les adultes, les résultats des essais cliniques réalisés chez les adultes ne sont pas applicables aux enfants.

Donc le seul traitement dont l'efficacité a été démontrée par des essais cliniques chez l'enfant dans le cadre d'une PITL est l'isoniazide seul. (4)

**De nombreuses avancées dans le domaine thérapeutique proviennent des pays anglo-saxons :**

- Aux Etats-Unis se développe une simplification des protocoles de traitement allant dans le sens d'une **diminution des prises hebdomadaires** (2 prises par semaine). Ces prises médicamenteuses allégées sont alors administrées sous surveillance par une personne appartenant au service de santé (Directly Observed Therapy : DOT). (4)

Cette technique de surveillance des prises s'adresse surtout aux personnes les plus à risque de progression vers une tuberculose maladie (les jeunes enfants en particulier) et chez qui l'on pressent une observance problématique, elle a été également adoptée par l'OMS dans le cadre du programme de lutte contre la tuberculose dans les pays en voie de développement.

Elle peut également s'appliquer pour une surveillance quotidienne cinq jours sur sept avec deux prises non surveillées le week-end.

Ces mesures d'allègement et de surveillance sont d'utilisation courante chez les adultes et se répandent chez les enfants.

- Les Américains ont utilisé la **rifampicine seule pendant 4 mois** dans le traitement des PITL chez l'enfant et l'adolescent quand l'isoniazide n'était pas toléré ou lorsque l'enfant avait eu un contact avec un patient infecté par un bacille résistant à l'isoniazide mais sensible à la rifampicine. Cependant aucun essai clinique n'a été conduit.

- **Une bithérapie par rifampicine et isoniazide pendant 3 mois** a été utilisée en Angleterre avec des résultats prometteurs. Elle est de plus en plus utilisée en France.

- Aucune conclusion n'est disponible sur l'efficacité de la **bithérapie alliant rifampicine et pyrazinamide** chez l'enfant atteint de PITL (étude effectuée chez l'adulte HIV positif) , bien qu'une étude randomisée comprenant un nombre limité d'enfant a montré la bonne tolérance de ce protocole.

- **Chez l'enfant HIV positif présentant une PITL**, aucune étude n'a été faite. L'AAP (American Academy of Pediatrics) conseille dans ce cas de maintenir le traitement classique comprenant neuf mois d'isoniazide.

Une surveillance des enzymes hépatiques sous isoniazide ne s'impose que chez les enfants à risques d'hépatite. Quand un enfant développe une hépatite, une autre cause que l'isoniazide doit être recherchée et le traitement interrompu.

Un supplément en pyridoxine doit être administré chez les enfants au sein, les enfants malnutris, et les enfants ayant présenté des paresthésies lors de la prise d'isoniazide.

#### **4 - QUELQUES PRECISIONS SUR LES INDICATIONS DE TRAITEMENT**

Un sujet ayant été en contact avec un tuberculeux à germes multi-sensibles et présentant un test tuberculinique positif doit être traité avec l'un des protocoles décrit, en fonction de son âge. Par ailleurs, certains sujets contacts dont le test tuberculinique est négatif, doivent malgré tout être traités.

Du fait de la susceptibilité à développer une forme sévère, les enfants de moins de cinq ans avec test tuberculinique négatif doivent être traités et re-testés 8 à 12 semaines après la fin du contagé. Si le test de contrôle est positif le traitement sera poursuivi pendant le temps nécessaire ; si le test de contrôle est négatif, le traitement devra être stoppé.

Les personnes immunodéprimées, incluant les patients VIH+, en contact avec une tuberculose active doivent également recevoir un traitement, même si le test de contrôle reste négatif.

#### **5 - CE QU'IL FAUT RETENIR SUR LE TRAITEMENT DE LA PITL**

**Plusieurs protocoles sont disponibles dans le traitement des PITL chez l'enfant :**

- **Isoniazide** seul, 9 mois, à la posologie de **5 à 7 mg/kg/j** qui est le traitement le plus ancien et toujours préconisé par l'American Thoracic Society. Isoniazide seul 6 mois (surtout chez l'adulte), légèrement moins efficace que 9 mois.

- L'association **isoniazide (5 à 7 mg/kg/j) + rifampicine (10 à 15 mg/kg/j)** est puissamment bactéricide, elle permet de raccourcir la durée du traitement à trois mois. Initialement recommandée par la société britannique de pneumologie, elle n'a bénéficié que d'une validation indirecte (poursuite de la décroissance de l'incidence chez l'enfant depuis l'instauration de ce protocole).

- **Rifampicine seule (10 à 15 mg/kg/j)**, 4 mois ou 6 mois est une alternative thérapeutique (peu utilisée en France) en particulier en cas d'intolérance à l'isoniazide ou au pirazinamide. (4)

- Récemment, validation aux Etats-Unis du protocole suivant :

**Rifampicine (10 mg/kg/j) + Pirazinamide (25 mg/kg/j)** pendant 2 mois, dans une population adulte HIV+. Aucune étude conséquente n'a été réalisée chez l'enfant jusqu'à présent, toutefois les quelques cas recensés rapportent une tolérance plutôt bonne de ces derniers vis à vis de ce protocole. (11)

## **OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE**

Il s'agit de dresser l'état des lieux de la prise en charge des infections latentes. L'étude est justifiée du fait de l'absence de recommandations claires concernant cette pathologie (contrairement aux tuberculose-maladies). Les récentes recommandations américaines vont dans le sens d'une grande simplification (radiographie simple, pas de recherche microbiologique, surveillance clinique simple), alors que la pratique française continue à préconiser des recherches microbiologiques systématiques.

Il faut également souligner la difficulté d'obtenir une population homogène de primo-infection latente, puisque le diagnostic se base sur le test intradermique, difficile à interpréter dans une population vaccinée.

**Pour garantir une certaine homogénéité, la méthodologie suivante a été adoptée :**

Identification des patients adressés à un centre hospitalier pour suspicion d'infection

(via les services de bactériologie), et maintien dans l'étude des patients sortis avec un traitement d'infection latente (mono ou bithérapie).

## **ENQUETE SUR L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE DE L'ENFANT**

### **1 - DONNEES GENERALES CONCERNANT LES DOSSIERS RECENSES**

La recherche a été effectuée auprès des laboratoires de bactériologie des services de pédiatrie du Val de Marne. Elle portait sur les enfants ayant eu une recherche de mycobactérie par tubage gastrique en 1998 et 1999. Elle a permis d'identifier 64 enfants présentant une primo-infection tuberculeuse latente, sortis sous chimioprophylaxie. La répartition de ces enfants suivant les critères de primo-infection latente est la suivante (tableau 3) :

78% des enfants ayant une IDR  $\geq 15$  mm (vaccination + ou non renseignée), 3% avec une IDR  $\geq 10$  mm sans vaccination, 9,5% avec un virage de l'IDR ( vaccination + ou non renseignée).

Il reste 7 cas, soit 11% des enfants dont les critères d'inclusion sont moins typiques :

- IDR comprise entre 5 et 10mm, prévaccinales, chez des jeunes enfants (moins de deux ans), sans contact connu (6 cas)
- IDR comprise entre 10 et 15 mm chez un enfant vacciné mais présentant un phlyctène (1 cas assimilé, en définitive, au groupe IDR $\geq 15$ mm-vacciné)

D'autres part, pour 70% des enfants, le diagnostic d'infection latente est simple et sans équivoque : asymptomatique, IDR compatible, radiographie et bactériologie normales. Dans 30% des cas, des doutes sur certains signes radiologiques ou cliniques, ont nécessité d'autres explorations pour confirmer le caractère latent de cette infection.

**TABLEAU 3 :**

### **Répartition des primo-infections latentes suivant leurs critères d'inclusion**

	<b>n = 64</b>	<b>%</b>
<b>IDR<math>\geq 15</math>mm</b>	50	78
BCG+	30	47

BCG ?	20	31
IDR≥10mm, BCG-	2	3,1
<b>Virage de l'IDR</b>		
BCG+	2	3,1
BCG ?	3	4,7
<b>Autres</b>	7	11

**Les statuts sérologiques antérieurs sont parfois surprenants :**

Dans cet échantillon, 53% des enfants ont bénéficié de tests antérieurs, 14% n'en ont jamais eu auparavant, et 33% n'ont pas de renseignements disponibles à ce sujet.

Ces tests antérieurs sont réalisés pour 50% par IDR, 38% par multipunctures, et dans 12% la technique n'est pas précisée (tableau 4).

Pour certains d'entre eux, ces tests témoignent déjà d'une infection tuberculeuse qui, pour une raison indéterminée, n'a pas été prise en compte.

Par conséquent certains de ces enfants présentent une infection latente ancienne, et, une nouvelle IDR au décours d'un nouveau contage, d'une symptomatologie évocatrice, ou d'un examen systématique, est retrouvée toujours très positive. On dénombre 9 cas de primo-infection ancienne, soit 14%.

**TABLEAU 4 :**

**Tests tuberculiques antérieurs**

	<b>n = 64</b>	<b>%</b>
<b>IDR :</b>	17	26,6
-15mm et plus	9	

-11 à 14mm	3	
-5 à 10mm	5	
<b>Monotest :</b>	13	20,3
-positif	9	
-négatif	3	
-non renseigné	1	
<b>Nature non renseigné :</b>	4	6,3
-positif	0	
-négatif	4	
<b>Non fait</b>	9	14,1
<b>Non renseigné</b>	21	32,8

Les dossiers sont analysés pour chaque cas suivant une liste de critères allant des antécédents de l'enfant à la prise en charge thérapeutique. Ces critères sont récapitulés dans le tableau 5.

**TABLEAU 5 :**

<b>Critères d'étude</b>	<b>Détails de ces critères</b>
Renseignements d'ordre généraux	Sexe, âge, organisme recruteur (adressé par PMI, médecin...), répartition socio-démographique
Motif de consultation	Contage, dépistage systématique, Manifestations cliniques...
Antécédents	Personnels (médical, statut vaccinal) Entourage (contage)



Symptômatologie	Proportion des enfants symptomatiques Description et prévalence des symptômes
Intradermoréaction	IDR actuelle (proportion, résultats) IDR ancienne (proportion)
Examens biologiques	Proportion des enfants bilantés (type d'examen) Proportion de bilans anormaux
Explorations morphologiques	Proportion des enfants explorés (type d'examen) Proportion des examens anormaux
Examens bactériologiques	Proportion des enfants explorés (type de prélèvement) Analyse des résultats et de leur incidence (hospitalisation)
Traitement	Proportion des enfants traités Type de traitement (substances, durée), observance

## 2 - CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

L'échantillon comprend 64 enfants, 28 filles et 36 garçons, allant de 9 mois à 16 ans. (43,7% ont plus de 10 ans).

### *- Le « recrutement » :*

La majorité des travaux de dépistage (75%) a été effectué en ville : 44% par les organismes sociaux (Centre Départementaux de Prévention Médicale, Protection Maternelle et Infantile, Service d'Hygiène Sociale) et 31% par les médecins généralistes ou spécialistes (tableau 6). Ce dépistage est donc du domaine extra-hospitalier pour l'essentiel, et dans 84% des cas conduit à une hospitalisation.

**TABLEAU 6 :**

### **Organisme recruteur**

	<b>n = 64</b>	<b>%</b>
Médecin de ville	20	31,3
Hôpital	9	14,1
CDPM	16	25
PMI	11	17,2

Autres (SDHS)	1	1,6
Non renseigné	7	10,9

**- Les origines :**

Toujours dans le domaine contextuel, la provenance géographique de l'enfant et des familles, apparaît diversifiée :

- 53% des parents sont d'origine étrangère
- 36% des enfants ont séjourné à l'étranger (28% y sont nés et 8%, d'origine française, y ont séjourné provisoirement)

Ces immigrations ou ces voyages se font en majorité à partir de pays à forte prévalence pour la tuberculose (tableau 7). Il s'agit pour la majorité, presque 65%, d'enfants en provenance du continent Africain (26% d'Afrique du Nord et 39% du reste de l'Afrique, en particulier du Zaïre).

Mis en forme

Les dates d'arrivées en France (tableau 8) s'échelonnent de 2 mois à 10 ans, toutefois la majorité des cas remonte à moins de 1 an (soit 44% des enfants nés à l'étranger).

Il est intéressant de rechercher cette notion de migration ou de voyage dans les antécédents des enfants présentant un virage de l'IDR qui ne s'explique par un contage retrouvé.

Près du tiers des enfants infectés sont issus de pays étrangers, où la tuberculose sévit et où la vaccination est non systématique.

**TABLEAU 7 :**

**Sexe, âge, pays de naissance des sujets de l'enquête**

Caractéristiques	n	%
------------------	---	---

<b>Sexe</b>	64	100
Masculin	36	56,25
Feminin	28	43,75
<b>Age</b>	64	100
- de 1 an	4	6,25
1 - 4 ans	13	20,3
5 - 9 ans	17	26,56
10 - 16 ans	29	45,3
Non renseigné	1	1,56
<b>Pays de naissance</b>	34	100
- France	16	47,05
- Afrique du Nord	3	8,8
- Reste de l'Afrique	9	26,5
- Europe de l'Est	3	8,8
- Autres	3	8,8
- Non renseigné	30	
<b>Voyage touristique</b>	5	100
- Maghreb	3	60
- Asie	1	20
- Autres	1	20

**TABLEAU 8 :****Dates d'arrivée en France**

	<b>n =18</b>	<b>%</b>
- 1 an et moins	8	44,4
- plus de 1 an	6	33,3
- « récentes »	2	11,1
- inconnue	2	11,1

### **3 - MOTIF DE CONSULTATION**

Dans la majorité des cas, soit 50%, l'infection est révélée au cours d'un contrôle systématique, il peut s'agir d'un dépistage pré vaccinal (11%) ou d'un contrôle post vaccinal. (tableau 9)

Dans 37,5% des cas, les enfants sont adressés pour contagé avec une tuberculose maladie ou plus rarement avec une primo-infection latente.

Les enfants adressés pour des manifestations cliniques sont plus rares, 12,5%. Certains d'entre eux sont symptomatiques d'affections n'ayant aucun rapport avec la tuberculose et bénéficient d'une IDR à titre systématique.

Les autres ont des signes cliniques évocateurs (expectoration sanglante, adénopathie,...), et sont suspects de tuberculose maladie, hypothèse toutefois démentie après les explorations complémentaires.

**TABLEAU 9 :**

#### **Motif de consultation**

	<b>n = 64</b>	<b>%</b>
<i>Dépistage systématique</i>	32	50
<i>Contagé avec :</i>		
- tuberculose active	21	32,8
- primo-infection latente	3	4,69
<i>Manifestations cliniques :</i>		
- en rapport	6	9,3
- sans rapport	2	3,12

### **4 - ANTECEDENTS**

#### **4.1 - Antécédents de l'enfant**

La majorité des enfants (58 %) ne présente pas d'antécédents notables, en particulier on ne retrouve aucun cas de pathologie susceptible d'entraîner un déficit immunitaire (pas de cas VIH+). Seulement un cas a présenté, dans ses antécédents, une notion de contagé tuberculeux ayant nécessité un traitement prophylactique.

11% des enfants ont présenté une pathologie pulmonaire (le plus souvent correspondant à de l'asthme), dont un cas de DDB, et un cas de pneumopathie.

17,2% présentent des antécédents autres, sans rapport ni incidence avec la tuberculose de l'enfant. Il s'agit, pour le plus sévère, d'un cas de maladie de Recklinghausen.

14,1% des dossiers ne donnent pas de renseignements quant à des éventuels antécédents.

#### 4.2 - Antécédents familiaux ou de l'entourage (notion de contagé)

Aux enfants ayant consulté pour contagé (37,5%), s'ajoutent les contagés découverts lors de l'interrogatoire de l'enfant et des parents.

En définitive, 42,2% ont présenté un contact plus ou moins étroit avec une personne infectée par *mycobacterium tuberculosis*. Dans presque 80% des cas, il s'agit d'un membre de la famille. (tableau 10)

**TABLEAU 10 :**

#### Parenté du contagé

	n = 27	%
<b>Famille :</b>		
- parents	6	22,2
- fratrie	5	18,5
- grand-parents	2	7,4
- autres (cousin,tante)	8	29,6
<b>Amis :</b>	2	7,4
<i>Collectivité</i>	3	11,1
<i>Non renseigné</i>	1	3,7

Parmi ces contagés, 41% sont bacillifères, et 11% sont des primo-infection latentes donc non bacillifères pour lesquelles le contaminateur n'est pas retrouvé.

Les 48 % restant n'offrent aucun renseignement concernant leur statut bacillaire.

Ces contagés datent dans 67% des cas de l'année écoulée.

72% de ces enfants chez qui l'on fait le diagnostic de primo-infection latentes sont à l'origine, ou inclus, dans une enquête autour, ou à la recherche, du contaminateur ou de

sujets co-infectés. Elle consiste en une radiographie pulmonaire chez l'adulte et une IDR chez l'enfant.

#### 4.3 - Antécédents de vaccination et de tests tuberculiniques

52% des enfants sont vaccinés par le BCG (multipuncture et BCG intradermique confondus). Cette vaccination intervient en majorité lors de la première année de vie (82% des enfants vaccinés).

Les 12,5% non vaccinés sont les primo-infections détectées au décours du test tuberculinique pré vaccinale.

De nombreux enfants sont non renseignés sur leur statut vaccinal, il s'agit en grande partie des enfants issus de l'immigration de pays où la vaccination est inconstamment réalisée. (tableau 11)

**TABLEAU 11 :**

#### Statut vaccinal et date de la vaccination

BCG ou Multipuncture	n = 64	%
Lors de la première année	27	42,2
Au-delà de 1 an	2	3,1
Vaccin fait mais date non précisée	4	6,25
Vaccin non fait	8	12,5
Vaccin non renseigné	23	35,9

#### 5 - SYMPTOMATOLOGIE ET EXAMEN CLINIQUE

La majorité des enfants retenus, soit 81%, sont asymptomatiques. Mais 19% présentent au moins un symptôme. (tableau 12)

Le symptôme le plus fréquemment retrouvé est la toux. Ces symptômes (perte de poids, asthénie, fièvre, sueurs nocturnes, toux, expectoration sanglante) pris indépendamment, ne sont pas spécifiques de l'infection tuberculeuse. Ils sont en revanche plus évocateurs lorsque plusieurs d'entre eux sont présents. Dans l'étude seuls deux enfants ont plus de

deux symptômes. Les expectorations sanglantes ont toutes fait l'objet de scanner ou fibroscopie bronchique, sans résultat en faveur du diagnostic de tuberculose.

Les manifestations cliniques sont rares, il s'agit de quelques cas d'adénopathies cervicales, sans rapport après investigations complémentaires avec l'infection tuberculeuse.

**TABLEAU 12 :**

**Proportion des enfants symptomatiques**

	n = 64	%
<i>Asymptomatiques</i>	52	81,3
<i>Symptomatiques :</i>		
- une anomalie	5	7,8
- deux anomalies	5	7,8
- trois anomalies	2	3,1

**6 - EXAMENS PARACLINIQUES**

**6.1 - Biologie**

La biologie réalisée dans le cadre d'une primo-infection consiste essentiellement dans un bilan inflammatoire : NFS et un ou plusieurs marqueurs de l'inflammation tels que la VS, la CRP, ou le fibrinogène. 83% des enfants ont eu une NFS.

**83% des enfants ont eu une NFS :** la moitié de ces numérations sont normales (47%).

On peut ajouter à ce chiffre un certain nombre de cas sensiblement normaux :

- Numération normale mais formule non précisée (les 9 cas « incomplets » du tableau)
- Numération normale mais formule légèrement anormale, ou bien chiffre de l'hémoglobine diminué de moins de un point (les 11 cas « anomalies limites » du tableau).

Ce qui ramène à près de 85% les résultats normaux parmi les 53 NFS renseignées.

15% (soit 8 cas) d'entre elles sont notablement anormales : il s'agit de deux cas d'hyperleucocytose (dont un avec inversion de la formule leucocytaire), de trois cas de neutropénie et enfin de trois cas d'anémie franche avec perte de 2 points d'hémoglobine (un cas en rapport avec une drépanocytose hétérozygote).

**TABLEAU 13 :****Récapitulatif de la biologie effectuée**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>NFS :</i></b>	64	
- faite	53	82,8
- non faite	1	1,6
- non renseigné	10	15,6
<b><i>VS :</i></b>	64	
- faite	41	64
- non faite	9	14,1
- non renseigné	14	21,8
<b><i>CRP :</i></b>	64	
- faite	29	45,3
- non faite	22	34,4
- non renseigné	13	20,3
<b><i>Fibrinogène :</i></b>	64	
- fait	18	28,1
- non fait	33	51,6
- non renseigné	13	20,3
<b><i>Ionogramme sanguin :</i></b>	64	
- fait	38	59,3
- non fait	14	21,9
- non renseigné	12	18,75
<b><i>Bilan hépatique :</i></b>	64	
- fait	58	90,6
- non fait	1	1,56
- non renseigné	5	7,8

**TABLEAU 14 :****Résultat des NFS**

	<b>n = 53</b>	<b>%</b>



<b>Normales</b>	25	47
<b>Anormales</b>		
- limite	11	21
- franche	8	15
<b>Incomplètes</b>	9	17

**TABLEAU 15 :****Les marqueurs de l'inflammation**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>VS 1<sup>ère</sup> heure :</b>	41	
- normale (<15)	26	63,4
- anormale	15	36,6
<b>CRP :</b>	29	
- normale (<12)	29	100
- anormale	0	0
<b>Fibrinogène :</b>	18	
- normale (<12)	18	100
- anormale	0	0

**78% des enfants ont au moins un marqueur de l'inflammation :**

17,2% ont les 3 marqueurs effectués

Seulement 1 enfant ne bénéficie d'aucun d'entre eux. 20% ne sont pas renseignés sur ce critère.

Sur les 88 dosages de marqueur de l'inflammation seuls 15 d'entre eux soit 17% sont anormaux. Il s'agissait toujours de la VS qui allait de 15 à 57 mm à la première heure (moyenne 27).

***D'autres examens biologiques sont demandés souvent systématiquement :***

c'est le cas du *ionogramme sanguin* qui est fait dans presque 60% des cas et dont le résultat est toujours normal. Il en est de même du *dosage des transaminases* avant mise sous traitement : dans 90% des cas ce dosage est demandé, il revient anormal pour 1 seul enfant (ASAT = 59 mmol/l ; ALAT = 51mmol/l).

**TABLEAU 16 :****Dosage des transaminases**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Dosage ASAT/ALAT :</i></b>	64	
- fait	58	90,6
- non fait	1	1,6
- non renseigné	5	7,8
<b><i>Résultat :</i></b>	58	
- normal (<45)	56	96,6
- anormal	1	1,7
- non renseigné	1	1,7

**6.2 - Imagerie médicale**

La quasi-totalité des enfants ont bénéficié d'une radiographie thoracique (2 cas ne sont pas renseignés sur ce sujet).

19% ont eu un TDM et 5% une fibroscopie bronchique. (tableau 17)

**TABLEAU 17 :****Récapitulatif des examens morphologiques**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Radiographie pulmonaire :</i></b>	64	
- faite	62	96,9
- non faite	0	0

- non renseignée	2	3,1
<b>TDM Thoracique :</b>	64	
- fait	12	18,8
- non fait	52	81,2
<b>Fibroscopie bronchique :</b>	64	
- faite	3	4,7
- non faite	61	95,3

Parmi ces radiographies effectuées, seules 16% d'entre elles sont douteuses (le doute principal résidant dans la présence d'une adénopathie médiastinale). (tableau 18)

Un peu plus de la moitié de ces radiographies d'aspect douteux, seront étayées par une exploration scannographique.

Plus rarement le scanner est réalisé suite à des manifestations cliniques (les hémoptysies notamment). Un quart des scanners sont réalisés à titre systématique sans anomalie ni radiologique ni clinique initiale. (tableau 19)

Quelqu'en soit l'indication, le scanner est interprété comme « normal » dans presque 100% des cas. Seulement deux de ces dossiers détaillent le compte rendu scannographique : l'un pour décrire une pathologie associée (DDB), l'autre pour mentionner la présence d'adénopathies médiastinales infracentimétriques donc non significatives.

Les rares fibroscopies sont réalisées le plus souvent suite à une anomalie clinique (expectoration sanglante) et plus rarement en complément d'une radiographie pulmonaire douteuse. Aucune d'entre elles n'est effectuée dans un but exclusivement bactériologique (analyse du LBA), mais ce dernier est fait systématiquement.

Aucune anomalie retrouvée lors de ces fibroscopies n'est pathognomonique d'une infection tuberculeuse (signes d'inflammation non spécifique). En ce qui concerne la bactériologie des LBA, voir plus loin.

**TABLEAU 18 :****Résultat des explorations morphologiques**

	n	%
<b>Radiographie pulmonaire :</b>	62	
- normale	52	83,8
- douteuse	10	16,2
<b>Scanner pulmonaire :</b>	12	
- normal	11	92
- anormal	1	8
<b>Fibroscopie bronchique :</b>	3	
- normale	1	33
- anormale	2	67

**TABLEAU 19 :****Motifs de prescription des TDM et des fibroscopies**

	n	%
<b>Scanner thoracique :</b>	12	
Anomalie ou doute radiographique	6	50
Symptômatologie clinique	3	25
Inconnue	3	25
<b>Fibroscopie bronchique :</b>	3	
Anomalie radiologique seule	1	33,3
Anomalie clinique	1	33,3
Anomalie clinique et radiologique	1	33,3

**6.3 - Bactériologie**

Tous les enfants sauf un ont bénéficié d'au moins un examen bactériologique. Presque 90% d'entre eux sous forme de tubage gastrique, les 10% restant sont les prélèvements

d'expectorations chez les enfants en âge de cracher (tableau 20). Seul un enfant a bénéficié des deux techniques conjointes. En plus de ces prélèvements certains enfants, au nombre de trois (5%), ont subi une fibroscopie bronchique avec prélèvement et analyse du LBA.

Au total, on recense pour ces 64 enfants un minimum de 166 prélèvements à visée bactériologique (les tubages et expectorations sont le plus souvent réalisés à 3 reprises). Parmi ces prélèvements (toutes origines confondues : expectoration, tubage gastrique et LBA) aucun n'est positif au direct ni en culture. A noter toutefois que deux d'entre eux sont incomplets (direct et/ou culture non connue). Les BK crachats ont été effectués chez 7 enfants dont le plus jeune a 7 ans (technique nécessitant la coopération de l'enfant). Ce qui a permis pour quatre d'entre eux d'éviter une hospitalisation.

En revanche, parmi les 56 enfants ayant eu des BK tubages, 93% ont été hospitalisés (les 7% restants ne sont pas renseignés sur ce critère). La durée d'hospitalisation de ces enfants pour tubages gastriques varie pour 86% d'entre eux, entre 2 et 4 jours. (tableau 21)

**TABLEAU 20 :**

**Type de prélèvement bactériologique**

	<b>n =64</b>	<b>%</b>
<b>BK tubages</b>	55	86
4 prélèvements	1	
3 prélèvements	40	
2 prélèvements	6	
nombre non renseigné	8	
<b>BK crachats</b>	6	9,5
3 prélèvements	4	
2 prélèvements	1	
nombre non renseigné	1	
<b>Tubages &amp; crachats</b>	1	1,5
<b>Aucun prélèvements</b>	1	1,5
<b>Non renseigné</b>	1	1,5

**TABLEAU 21 :**

**Les BK tubages et la durée d'hospitalisation**

	n=58	%
De 2 à 4 jours	50	86,2
> 4 jours	2	3,5
non renseigné	6	10,3

### 7 - TRAITEMENTS

Tous les enfants ont bénéficié d'une bithérapie par INH et RMP. La divergence se fait au niveau de la durée de la bithérapie : plus de la moitié des bithérapies ont été administrées sur 3 mois, un tiers sur 6 mois. (tableau 22)

#### **Chez 6 enfants la bithérapie a été administrée différemment :**

- 2 d'entre eux ont eu 6 mois d'INH accompagné les 2 premiers mois de RMP
- 2 autres ont eu 4 mois de bithérapie
- 1 a eu 6 mois d'INH et 3 mois de RMP
- 1 a eu 2 mois de bithérapie

#### **TABLEAU 22 :**

##### **Durée des bithérapies**

	n = 64	%
Bithérapie de 3 mois	33	51,6
Bithérapie de 6 mois	20	31,3
Autres	6	9,4
Non renseigné	5	7,8

L'observance est jugée sur le suivi de l'enfant et est considérée bonne lorsque l'enfant est revu en consultation lors du dernier 1/3 de son traitement, cela concerne environ 58% des cas.

Dans 11% des cas, cette traçabilité s'interrompt avant d'arriver à la moitié du traitement. Dans 6% l'observance est mauvaise. (tableau 23)

#### **TABLEAU 23 :**

**Observance du traitement**

	<b>n = 64</b>	<b>%</b>
Traçabilité >2/3 de la durée prévue	36	56,3
Traçabilité <1/2 de la durée prévue	7	10,9
Mauvaise	4	6,3
Non renseigné	17	26,5

**DISCUSSION****Sur les critères d'inclusion**

Elle satisfait aux critères d'inclusion des infections latentes dans 90% des cas. Les rares enfants s'écartant de ces critères ont une IDR entre 5 et 10 mm, prévaccinale et sans contage. Ils sont toutefois considérés et traités comme infection latente en raison de leur jeune âge (ils ont tous moins de deux ans) puisque, comme vu précédemment, les jeunes enfants ont une propension à développer une tuberculose maladie ultérieurement. Le jeune âge motive donc la bithérapie.

### **Sur les conditions de vie et les origines**

Les conditions de vie de l'enfant sont un des éléments essentiels dans la pathogénicité de la tuberculose. On constate que certains de ces enfants évoluent dans un milieu où la promiscuité et la précarité sont de règle (foyer Sonacotra par exemple), et qu'un tiers d'entre eux sont directement issus de l'immigration de pays à forte prévalence tuberculeuse (la moitié des enfants de l'étude ont des parents originaires de ces pays). Ceci explique que l'essentiel des cas (45%) est recensé par les organismes sociaux tels que les PMI et les CDPM.

En effet ces organismes sont présents là où les « facteurs de risques » sont réunis : dans les quartiers défavorisés à haut niveau d'immigration notamment. Dans un pays où la vaccination est de règle, il est important de maintenir les efforts de dépistage et de prévention mais également de définir les personnes à risque devant faire l'objet d'une attention particulière. Cet élément est primordial dans certains pays comme les Etats-Unis, où la vaccination n'étant pas obligatoire, des facteurs de risque sont définis pour établir une surveillance ciblée de la population.

L'effort doit débiter dès l'arrivée des personnes migrantes avec radiographie thoracique et IDR systématique pour traiter ou vacciner si besoin. Il faut rester vigilant lors des « retours au pays », pour des périodes limitées, et ne pas hésiter à demander un contrôle du test tuberculique au retour de l'enfant devant tout symptôme anormal surtout si l'on retrouve la notion de personne malade dans l'entourage lors du séjour.

### **Sur les circonstances de découverte**

La moitié des primo-infections latentes de cette étude sont de découverte fortuite (contrôles pré et post vaccinaux).



Toutefois dans 40% des cas, c'est un contagé avec une personne tuberculeuse qui amène à la consultation. Ce contagé est récent (70% dans l'année écoulée) et issu de l'entourage proche (dans 80% il s'agit d'un membre de la famille). Donc l'enquête doit être menée en priorité chez les enfants de la famille d'un patient tuberculeux.

En effet, cette notion de contagé dont découle l'enquête, dans le diagnostic d'une pathologie infectieuse asymptomatique telle que la primo-infection tuberculeuse latente est essentielle.

Par ailleurs une enquête menée à partir d'un cas de primo-infection latente identifiera surtout les candidats à la chimioprophylaxie et rarement des cas de maladies. (15) .

### **Sur le statut sérologique antérieur**

Un peu plus de la moitié des enfants sont vaccinés, dans 80% lors de la première année de vie, ce qui laisse une part importante aux non-vaccinés (et surtout aux non-enseignés) occupée en grande partie par les enfants nés à l'étranger. Les modalités de cette vaccination ne sont que très rarement précisées (intradermique ou multipuncture) ce qui est regrettable, puisque comme nous l'avons vu antérieurement, la vaccination par multipuncture est d'une efficacité douteuse. (9)

On retrouve en proportion équivalente (53%) un test tuberculique réalisé antérieurement, témoin d'un suivi médical de ces enfants. Ces tests sont réalisés moitié en intradermique, moitié par monostest. On constate que parmi les tests antérieurs réalisés par voie intradermique, certains sont  $\geq 15$  mm témoignant ainsi d'une infection tuberculeuse ancienne passée inaperçue.

Donc ces contrôles, même s'ils sont réalisés de façon régulière, ne sont pas toujours pris en compte y compris lorsque le résultat témoigne d'une infection.

Par ailleurs le monostest dans cette surveillance reste d'utilisation courante, sans doute de par sa facilité d'exécution chez l'enfant par rapport à une intradermo-réaction longue et douloureuse, malgré plusieurs études accablantes à son encontre. (9)

### **Sur les examens complémentaires**

Quelques dossiers ne s'accordent pas, à première vue, à la définition au sens strict de la primo-infection tuberculeuse latente telle qu'elle est définie dans la première partie.

En effet théoriquement, aucune anomalie clinique, microbiologique ou radiologique n'est constatée dans l'infection latente.

Hors la tuberculose peut revêtir toutes les manifestations communes aux pathologies infectieuses pulmonaires extrêmement banales à cette période de la vie. Après la réalisation des examens complémentaires nécessaires, aucun symptôme, ni signe clinique (20% des enfants en présentent au moins un), ni anomalie biologique (environ 15% de syndrome inflammatoire), ni doute radiographique n'ont été attribués à une maladie tuberculeuse.

#### La biologie :

Elle est avant tout constituée d'un bilan inflammatoire comprenant une NFS (83%) et un ou plusieurs marqueurs de l'inflammation (au moins un dans 78%). Ces deux types d'examens, dans plus de 80% des cas, sont normaux. La présence d'anomalies, dans un faible pourcentage, du bilan inflammatoire (17% des marqueurs de l'inflammation, et 15% des NFS) ne changera par ailleurs pas pour autant la prise en charge thérapeutique puisque, tous ces enfants reçoivent un traitement de primo-infection latente. Aucun de ces examens n'affecte la prise en charge de ces patients, y compris ceux revenant perturbés.

Le reste du bilan biologique est représenté par le bilan hépatique et le ionogramme sanguin :

- le bilan hépatique, correspond essentiellement au dosage des transaminases. Dans seulement 1 cas ce dosage revient perturbé.
- le ionogramme sanguin est également, très présent dans le bilan biologique de ces enfants (60%). Les ionogrammes réalisés sont dans 100 % des cas normaux, et par conséquent ne représentent pas d'intérêt dans un tel bilan.

#### Les examens morphologiques :

- la radiographie pulmonaire est réalisée dans presque 100% des cas (3% des enfants sont non renseignés sur ce point). Elle n'est douteuse que dans 16% des cas.
- le scanner thoracique a permis d'éliminer une tuberculose maladie dans la moitié des cas de radiographie douteuse. Il reste donc l'examen primordial devant un doute radiographique, en n'oubliant pas que les discrètes anomalies ganglionnaires trouvées au

scanner, non constatées à la radiographie, n'affectent ni le diagnostic, ni la prise en charge thérapeutique.

- la fibroscopie bronchique n'est pas un examen dont le but premier est bactériologique mais elle vient en complément d'un cliché pulmonaire ou pour des raisons cliniques. Du fait de son caractère invasif, elle doit rester d'indication exceptionnelle, en deuxième intention après le scanner ou en première intention dans certaines circonstances (expectorations sanglantes par exemple).

#### Les analyses bactériologiques :

La quasi-totalité de ces enfants suspectés d'infection latente ont des prélèvements bactériologiques. Ils proviennent essentiellement des tubages gastriques.

Ce type de prélèvement, en dehors de sa pénibilité, nécessite une certaine discipline et une organisation relativement lourde et coûteuse : 3 journées d'hospitalisation, enfant à jeun depuis au moins 8 heures, gardant le décubitus du matin.

Aucun de ces tubages (ni les quelques prélèvements d'expectoration et de LBA) ne revient positif ni au direct ni en culture.

Parmi les examens du bilan initial d'un enfant suspect d'infection tuberculeuse latente, si l'on se réfère aux résultats de cette étude, certains sont dispensables :

- le bilan inflammatoire comprenant NFS et marqueurs de l'inflammation,
- le ionogramme sanguin,
- le bilan hépatique (sauf si antécédent d'affection hépatique),
- les prélèvements à visée bactériologique, et particulièrement les tubages gastriques

En effet tous ces examens ont un faible rendement, la plupart des résultats sont négatifs ou assimilés comme tel. On peut par conséquent envisager de les supprimer du bilan initial l'allégeant ainsi considérablement.

Ces mesures minimales sont actuellement en vigueur aux Etats Unis, recommandées par l'American Thoracic Society.

Ceci représente une économie de santé non négligeable concernant en particulier les tubages gastriques puisqu'une hospitalisation d'au moins deux jours est nécessaire.

Il faudra toutefois rester vigilant et ne pas hésiter à réaliser ces examens devant toute radiographie pulmonaire litigieuse, ou symptomatologie douteuse. En effet, le moindre doute concernant le caractère latent de l'infection doit conduire à des investigations complémentaires, en particulier de nature bactériologique.

### **Sur les traitements**

Parmi les quatre protocoles de traitements admis pour les primo-infections tuberculeuses latentes (INH 9 mois, INH/RMP 6 mois, INH/RMP 3 mois, RMP 4 mois), le 3<sup>ème</sup> est le plus utilisé (52%) alors que le premier ne l'est plus du tout. La tendance actuelle est de diminuer la durée du traitement tout en gardant une efficacité proche des protocoles longs, pour ainsi favoriser l'observance, et par la même diminuer l'apparition des résistances secondaires à une prise incomplète de ce dernier.

Le protocole de 3 mois, mis au point en Grande Bretagne, semble pour le moment bénéficier d'une bonne efficacité. L'espoir est désormais de passer à un traitement de deux mois comprenant pyrazinamide et rifampicine.

L'observance de ces traitements, même si elle est grandement facilitée par des protocoles courts, reste un problème dans cette jeune population et pour les parents qui ne comprennent pas toujours l'utilité d'un traitement de plusieurs mois chez leur enfant en bonne santé apparente. Cette assiduité dans la prise des médicaments dépend également beaucoup du milieu socio-culturel de l'enfant.

Outre atlantique une stratégie de surveillance des prises médicamenteuses est mise en place dans certains cas, associée à une réduction du nombre de prises hebdomadaires (une technique similaire est mise en place dans les pays en voie de développement par l'OMS).

L'observance du traitement est difficile à apprécier, mais on peut se faire une idée de celle-ci par le suivi de l'enfant. C'est ce qui est fait dans l'étude. On s'aperçoit qu'environ 67% des enfants sont revus en consultation pour apprécier l'évolution et la tolérance du traitement. A cette occasion la question de l'observance est abordée avec les parents de l'enfant, sans toutefois que l'on puisse avoir de certitude quand à la prise effective et les modalités de cette dernière (est-elle prise le matin à jeun ?).



## CONCLUSION

**La tuberculose reste un problème de santé publique important et en particulier en région Parisienne.** Les organismes médicaux de prévention tels que les CDPM sont un maillon essentiel dans le dispositif de surveillance et de suivi de la population à risque.

La primo-infection tuberculeuse latente de l'enfant est une pathologie insidieuse dans la mesure où elle n'a pas de manifestation immédiate mais elle doit être traitée pour éviter la survenue ultérieure d'une maladie tuberculeuse.

Son diagnostic repose sur deux examens indispensables, l'IDR et la radiographie de thorax. Notre étude montre que les examens biologiques de routine n'apportent aucun renseignement diagnostique utile.

De même, l'ensemble des prélèvements bactériologiques restent négatifs, appuyant ainsi les recommandations américaines de ne pas pratiquer de recherches microbiologiques devant une radiographie de thorax normale. Cette attitude pourrait entraîner une économie de santé importante (diminution des hospitalisations à visée de BK tubages). Les autres examens morphologiques (scanner et fibroscopie) ne sont en rien discutables. Ils sont réalisés avec parcimonie et toujours selon des indications précises et non de manière systématique (précision si doute diagnostic).

Donc tout les aspects de la prise en charge de la primo-infection tuberculeuse latente semblent se simplifier sans pour autant se relâcher. Un enfant asymptomatique présentant une intradermoréaction positive doit obligatoirement bénéficier d'une consultation médicale dont le but sera de mettre en place une enquête à la recherche d'un contact, de prescrire une radiographie pulmonaire et d'instaurer un traitement chimioprophylactique après s'être assuré de l'absence de contre-indication à ce dernier. L'enfant devra-t-êtré revu pour la surveillance clinique, la tolérance au traitement et le résultat de l'enquête menée dans l'entourage.

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - Armengaud.D. La tuberculose : où en est-on ? Pédiatrie pratique. 10/1999; N°111 : 10-12.
- 2 - Billo NE. Tendances épidémiologiques de la tuberculose. La revue du praticien. 1996; 46 : 1331-1335.
- 3 - Chaparas SD, Mac Vandivière H, Melvin I, Koch G, Becker C. Tuberculin test. Variability with the Mantoux test procedure. Am Rev Respir Dis. 1985; 132 : 175-7.
- 4 - Cohn. D, O'Brien. R, Geiter. L. et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.(article en anglais). American journal of respiratory and critical care medicine. 2000; 161 : S221-S246.
- 5 - De Charnace. G, Delacourt. C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. (article en anglais). Paediatric Respiratory Reviews. 2001; 2 : 1-6.
- 6 - Decludt.B, Campese.C. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1998 et 1999. BEH. 2001; N°10
- 7 - Delacourt. C. Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant: place de la microbiologie "non conventionnelle". Réalités Pédiatriques. 04/99; N°40 : 33-35.
- 8 - Delacourt.C, Gajdos.V. L'intradermoréaction à la tuberculine dans le diagnostic de tuberculose chez l'enfant. Archives Pédiatriques. 1999; 6 : 461-4.
- 9 - Feurs. E, Grosset J. Usage courant de la vaccination antituberculeuse et tests tuberculoniques auprès des enfants du Val de Marne à l'école primaire. BEH. 1994; 42 : 197-8.

- 10 - Flament-Sailour.M, Perrone. C. Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse et réaction cutanée tuberculique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1997;14 : 5S27-5S32.
- 11 – OMS. Global tuberculosis control. WHO Report 2001. Résumé
- 12 - Ormerod.P., Skinner.C., Moore-Gillon.J. et al. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom : Code of Practice 2000. (article en anglais). *Thorax* 2000; 55 : 887-901.
- 13 - Pouchot J, Grasland A, Collet C, Esdaile JM, Vinceneux P. Reliability of tuberculin skin test measurement. *Ann Intern Med*. 1997; 126 : 210-4.
- 14 - Scheinmann. P, Refabert. L, Delacourt. C. et al. La tuberculose de l'enfant. Paris, 1995. Ed Marion Merrel Dow.
- 15 - Soren. K, Saiman. L, Irigoyen. M, et al.Evaluation of household contacts of children with positive tuberculin skin tests.(article en anglais). *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999; 18 : 949-55.
- 16 - Thébaud-Mony.A, Bessa.Z, Clappier.P. La tuberculose, une maladie cliniquement évitable mais socialement entretenue ? *Santé Publique*.1995;3 : 309-322.
- 17 - Tournier.G. La tuberculose de l'enfant. *Abstract pédiatrie*. 02/95; N°88 : 25-33.
- 18 - Underner.M, Meurice. JC. Tuberculose pulmonaire et primo-infection tuberculeuse. *La revue du praticien (Paris)*. 1999; 49 : 867-76.



NOM DE L'AUTEUR : Guillaume PINELLI

DIRECTEUR DE THESE : Madame le docteur Christine ORZECOWSKI

**TITRE : EVALUATION DES PRATIQUES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE DE L'ENFANT DANS LE VAL-DE-MARNE**

La primo-infection tuberculeuse latente est un problème de pratique quotidienne, en effet son diagnostic est rendu difficile par notamment l'interprétation des IDR chez les patients vaccinés, et l'interprétation de la radiographie pulmonaire.

Ce travail vise à revoir rétrospectivement des dossiers d'enfants évalués en milieu hospitalier ayant un diagnostic final de primo-infection tuberculeuse latente.

Le bilan « standard » effectué chez ces enfants comprend une radiographie thoracique, un bilan biologique et un bilan bactériologique.

La radiographie pulmonaire, examen indispensable, est présente dans 100% des cas. Les quelques doutes radiographiques (16% des clichés) seront levés par un scanner ou par une fibroscopie.

Le bilan biologique comprend : une NFS (dans 83% des cas), un marqueur de l'inflammation (dans 80% des cas), un ionogramme sanguin (dans 60% des cas) et un dosage préthérapeutique des transaminases (dans 91% des cas).

Des examens à visée bactériologique sont réalisés chez 97% des enfants. Il s'agit essentiellement de tubages gastriques nécessitant une hospitalisation d'au moins deux jours.

Si les examens morphologiques sont utiles et nécessaires au diagnostic de primo-infection tuberculeuse latente, les résultats de cette étude montrent qu'en revanche les examens biologiques et bactériologiques sont discutables, et non contributifs pour le diagnostic d'infection latente.

En ce qui concerne le traitement, il semble désormais admis que le protocole de 3 mois garantit une bonne efficacité tout en diminuant le risque de mauvaise observance.

**MOTS CLEFS :**

- TUBERCULOSIS
- PAEDIATRIC
- ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS
- TUBERCULIN SKIN TEST

Adresse de l'UFR :

8, rue du Général SARRAIL  
94010 CRETEIL CEDEX

