

Dépistage, traitement et surveillance de l'ITL chez l'enfant sujet contact

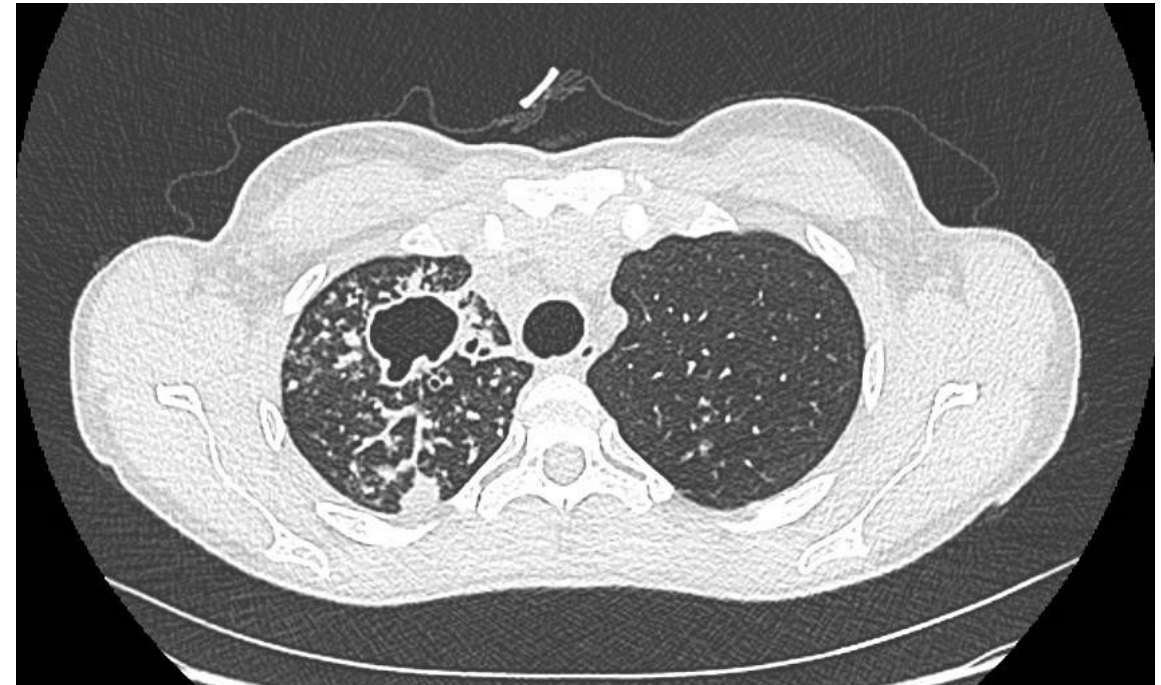
Journées CLAT 2023 – 26/09/2023

Dr J. Goutines – pédiatre infectiologue

Hôpital R. Debré / Delafontaine

Cas clinique n°1

- Mme S. 35 ans, en France depuis 4 ans, auparavant au Mali
- Découverte de tuberculose pulmonaire hospitalisée depuis le 25/08/2023; VIH neg
- Examen direct: 100 BAAR/champ
 - PCR RpoB: neg
- 3 enfants:
 - Winston 4 ans
 - Mohamed 18 mois
 - Aïssatou 2 mois



Winston, 4 ans

- Asymptomatique, vacciné BCG, vit sous le même toit. Quelle est votre prise en charge?

A) Radiographie thoracique à M2 du dernier contact potentiellement contaminant

B) IDR / IGRA d'emblée

C) Test IGRA à M2 du dernier contact potentiellement contaminant

D) TDM thorax d'emblée

E) Bilan hépatique pré-thérapeutique

Winston, 4 ans

- Asymptomatique, vacciné BCG, vit sous le même toit. Quelle est votre prise en charge?
 - A) Radiographie thoracique à M2 du dernier contage potentiellement contaminant
 - B) IDR / IGRAs d'emblée
 - C) Test IGRAs à M2 du dernier contage potentiellement contaminant
 - D) TDM thorax d'emblée
 - E) Bilan hépatique pré-thérapeutique

Winston, 4 ans

- Résultats du dépistage à S4:
 - IGRA: négatif
 - radio de thorax normale
- Quelle prise en charge?
 - A) Scanner thoracique
 - B) Contrôle radio de thorax à S8-S12 du contage
 - C) Contrôle IDR/IGRA à S8-S12 du contage
 - D) Traitement préventif en raison de l'importance du contage
 - E) Fin du suivi

Winston, 4 ans

- Résultats du dépistage à S4:
 - IGRA: négatif
 - radio de thorax:
- Quelle prise en charge?
 - A) Scanner thoracique
 - B) Contrôle radio de thorax à S8-S12 du contage
 - C) Contrôle IDR/IGRA à S8-S12 du contage
 - D) Traitement préventif en raison de l'importance du contage
 - E) Fin du suivi

Mohamed, 18 mois

- Asymptomatique, vacciné BCG, vit sous le même toit. Quelle est votre prise en charge?
 - A) Radiographie thoracique à M2 du dernier contact potentiellement contaminant
 - B) IDR / IGRA d'emblée
 - C) Test IGRA à M2 du dernier contact potentiellement contaminant
 - D) TDM thorax d'emblée
 - E) Bilan hépatique pré-thérapeutique

Mohamed, 18 mois

- Asymptomatique, vacciné BCG, vit sous le même toit. Quelle est votre prise en charge?
 - A) Radiographie thoracique à M2 du dernier contage potentiellement contaminant
 - B) IDR / IGRAs d'emblée
 - C) Test IGRAs à M2 du dernier contage potentiellement contaminant
 - D) TDM thorax d'emblée
 - E) Bilan hépatique pré-thérapeutique

Mohamed, 18 mois

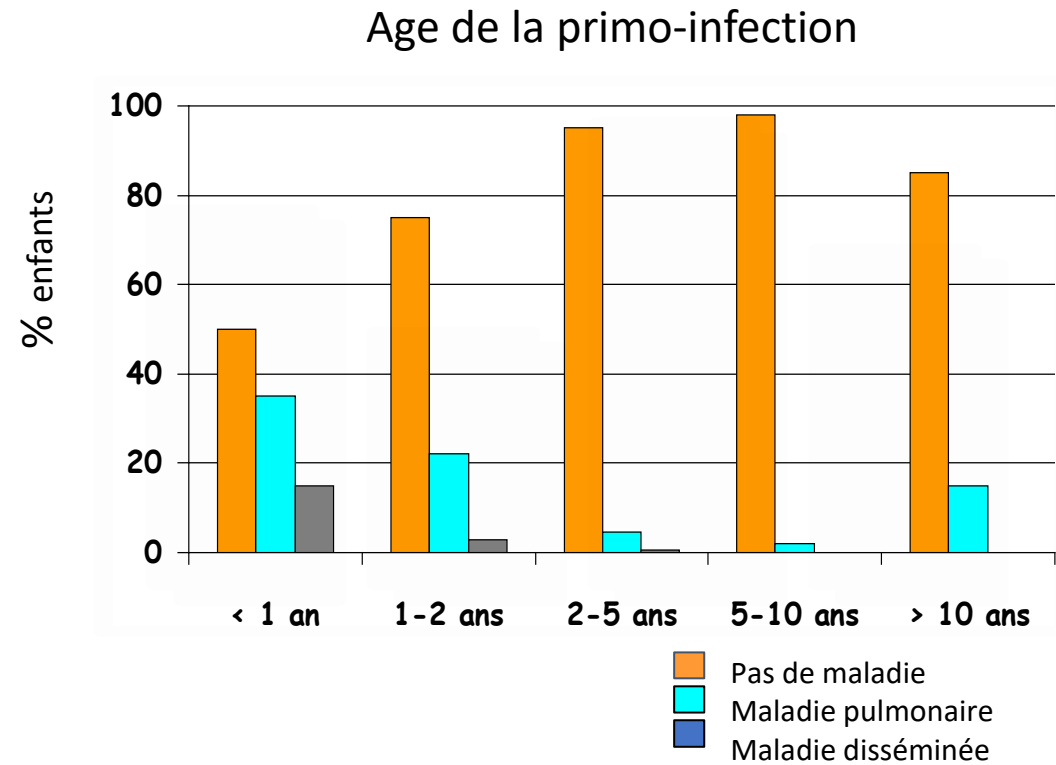
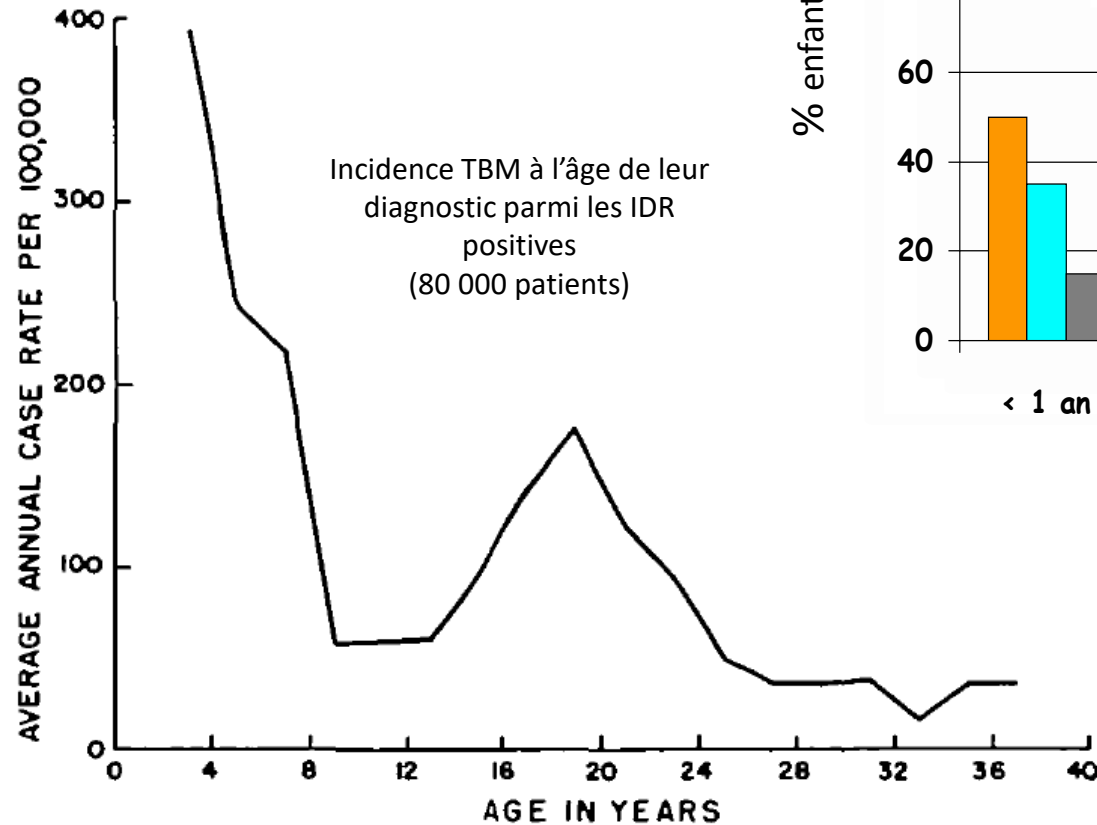
- Résultats du dépistage à S4:
 - IGRA: négatif
 - radio de thorax normale
- Quelle prise en charge?
 - A) Scanner thoracique
 - B) Contrôle radio de thorax à S8-S12 du contage
 - C) Contrôle IDR/IGRA à S8-S12 du contage
 - D) Traitement préventif en raison de l'importance du contage
 - E) Fin du suivi

Mohamed, 18 mois

- Résultats du dépistage à S4:
 - IGRA: négatif
 - radio de thorax normale
- Quelle prise en charge?
 - A) Scanner thoracique
 - B) Contrôle radio de thorax à S8-S12 du contage
 - C) Contrôle IDR/IGRA à S8-S12 du contage
 - D) Traitement préventif en raison de l'importance du contage
 - E) Fin du suivi

Dépistage chez l'enfant –
rationnel

Risque de passage ITL => maladie

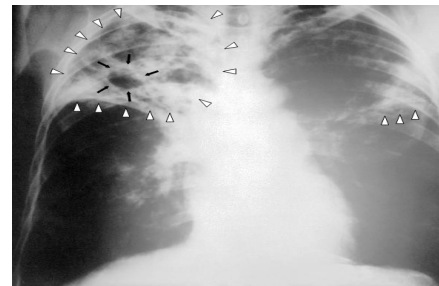
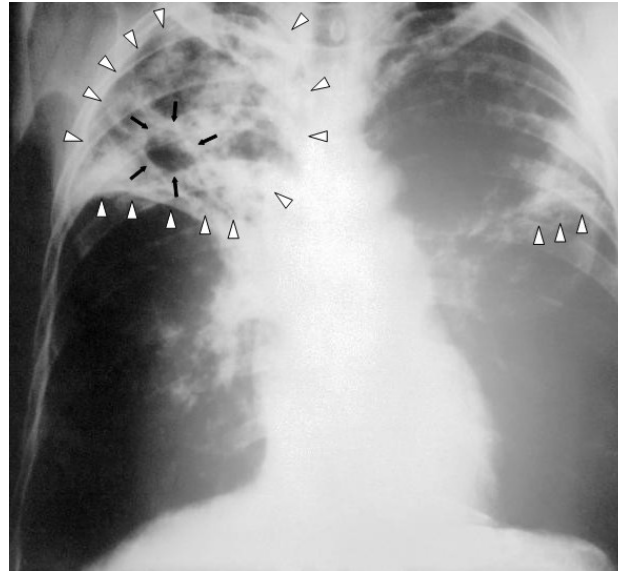


Autres facteurs:

Contagiosité du cas index

Présence de **caverne(s)**

Présence de **BAAR** à l'examen microscopique
Surtout >100 BAAR/champ



Conditions d'exposition

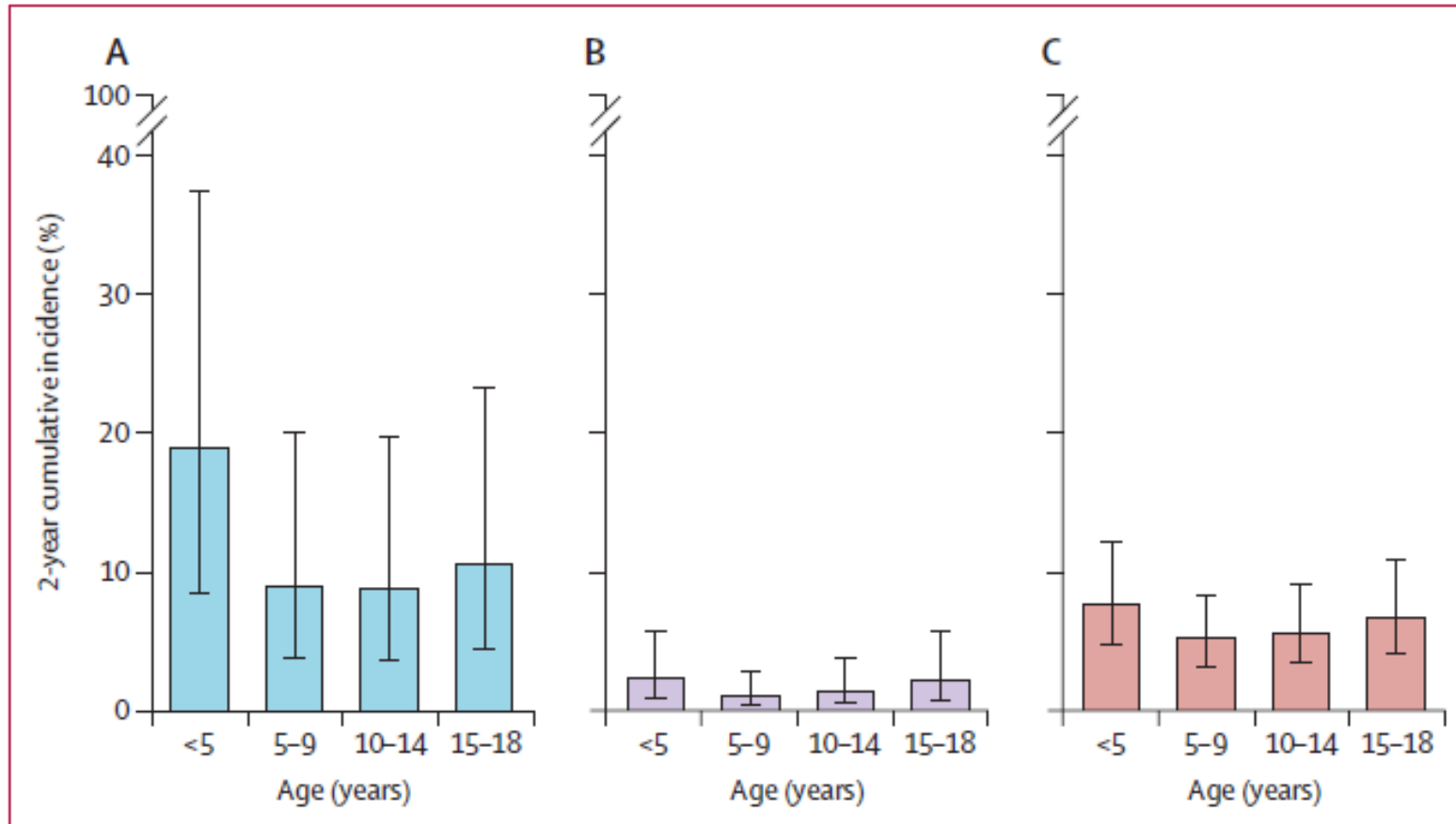
- Vit sous le même toit
- Même chambre, même lit
- Contact rapproché

Durée et proximité des contacts

The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis

Leonardo Martinez, Olivia Cords, C Robert Horsburgh, Jason R Andrews, Pediatric TB Contact Studies Consortium*

Lancet 2020; 395: 973-84



- **61%** des cas de TB dans les 3 premiers mois
- Mais **83%** si <5 ans

Effet traitement préventif:
63% de réduction
>90% si IGRA/TST +

Risque tuberculose en fonction de l'âge en l'absence de traitement préventif
A) TST/IGRA+ ; B) TST/IGRA-; C) tout confondu

Indication du dépistage chez l'enfant:

2019

Autour d'un cas

Si <18 ans + contage important

- Caverne radiologique
- >8h avec TB M+ (=direct positif)
- >40h avec TB M-/C+ (=cultures positives)
- Même domicile

Si <5 ans/ID + contage TB pulmonaire (qq
soit la durée)

Primo-arrivant

Si <18 ans + incidence pays d'origine >
40cas/10⁵

Dans les 5 ans suivant l'arrivée en France

À faire d'autant plus vite que l'enfant est petit +++

Eliminer la tuberculose maladie
chez le moins de deux ans:

Tuberculose maladie et enfant <2 ans?

SYMPTOMES:

- FIEVRE
- SUEURS NOCTURNES
- ANOREXIE, ASTHENIE
- AMAIGRISSEMENT / MAUVAISE CROISSANCE STATURO-PONDERALE
- ASTHENIE
- TOUX, DYSPNEE
- ADENOPATHIE
- TROUBLE DIGESTIF (<2 ans)
- CONVULSIONS

- Clinique aspécifique
- Fréquence des cas asymptomatiques (20-60%)

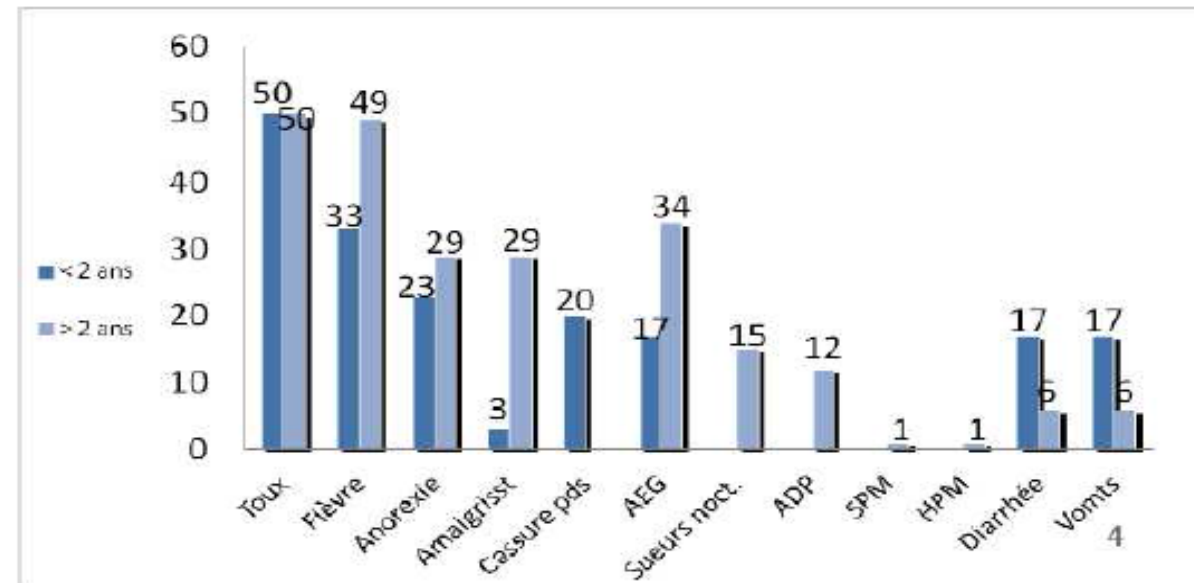
Radiologie: cavernes exceptionnelles
Fréquemment peu ou pas bacillifère

Particularités cliniques (2)

Au moins 1 symptôme

- Dans 50% des cas chez les enfants <2ans dans 60% des cas chez les enfants <5ans
- dans 80% des cas chez les adolescents

Thèse S. perillat - RDB



Les plus jeunes (<1 an) sont les plus à risque de forme grave +++

Formes cliniques:

TABLE 1 Childhood tuberculosis cases with any extrapulmonary involvement by age group and selected sites of disease, United States, 1993 to 2015^a

Site of disease	% occurrence among children in indicated age group			
	<1 yr (n = 2,160)	1–4 yrs (n = 10,328)	5–9 yrs (n = 4,753)	10–14 yrs (n = 3,982)
Lymphatic	7.8	19.2	22.3	19.5
Meningeal	8.4	4.0	1.7	2.1
Miliary	4.5	1.1	0.5	1.1
Bone/joint	0.4	1.3	1.8	2.4
Other	3.3	2.6	4.5	9.0
Total	24.4	28.2	30.8	34.2

<1 an: risques formes graves ++
- Miliaire
- Méningées

Augmentation formes extra-pulmonaires

Ado:
Similaire formes adultes: cavernes / bacillifères

Aïssatou, 2 mois

Asymptomatique, vaccinée contre le BCG. Quelle est votre prise en charge?

- A) Radiographie thoracique
- B) Ponction lombaire
- C) BK-tubage
- D) IDR tuberculine
- E) Test IGRA

Aïssatou, 2 mois

Asymptomatique, vaccinée contre le BCG. Quelle est votre prise en charge?

A) Radiographie thoracique

B) Ponction lombaire

C) BK-tubage – discutable d'emblée vu l'importance du contact

D) IDR tuberculine

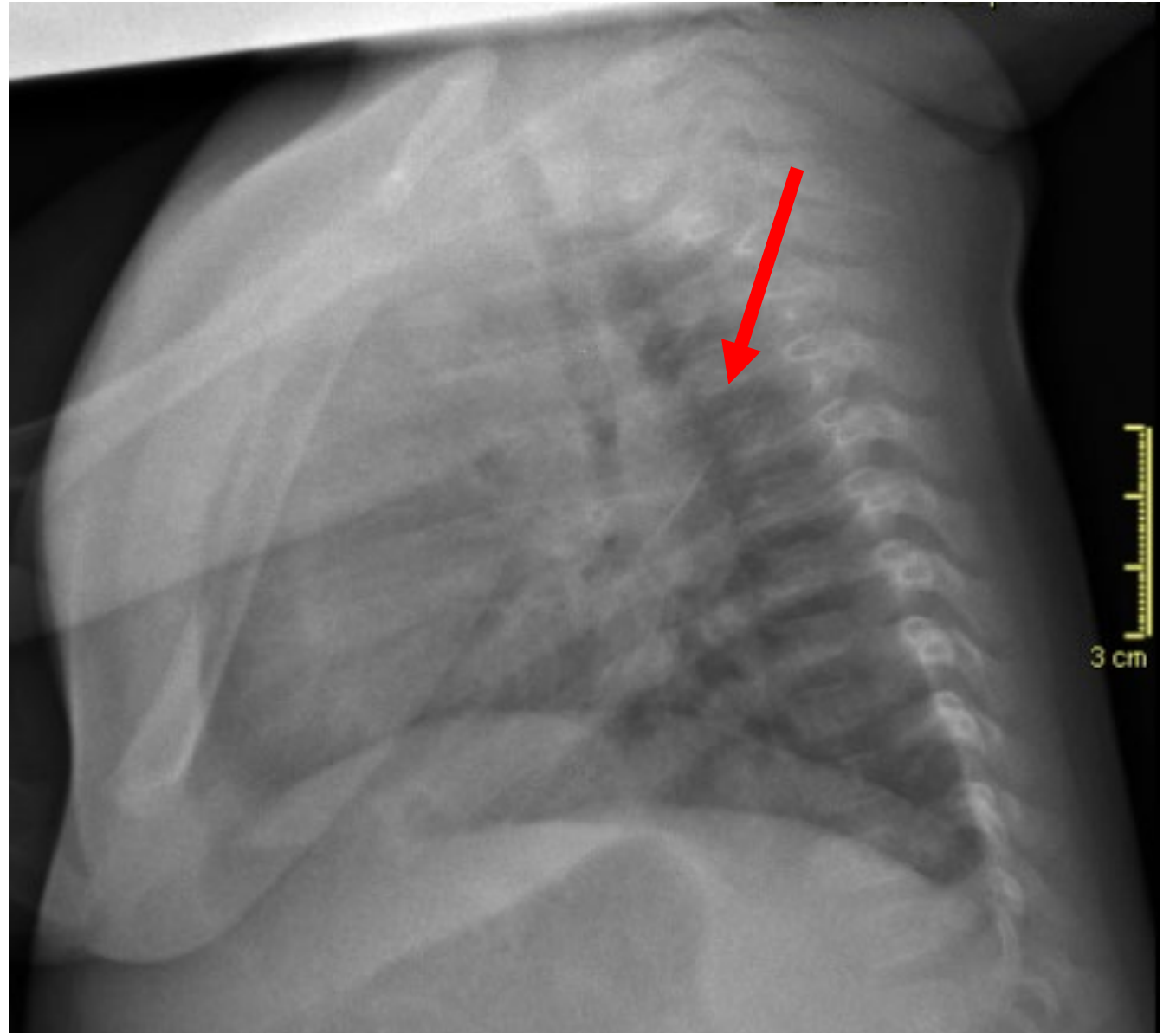
E) Test IGRA

Voici sa radio:

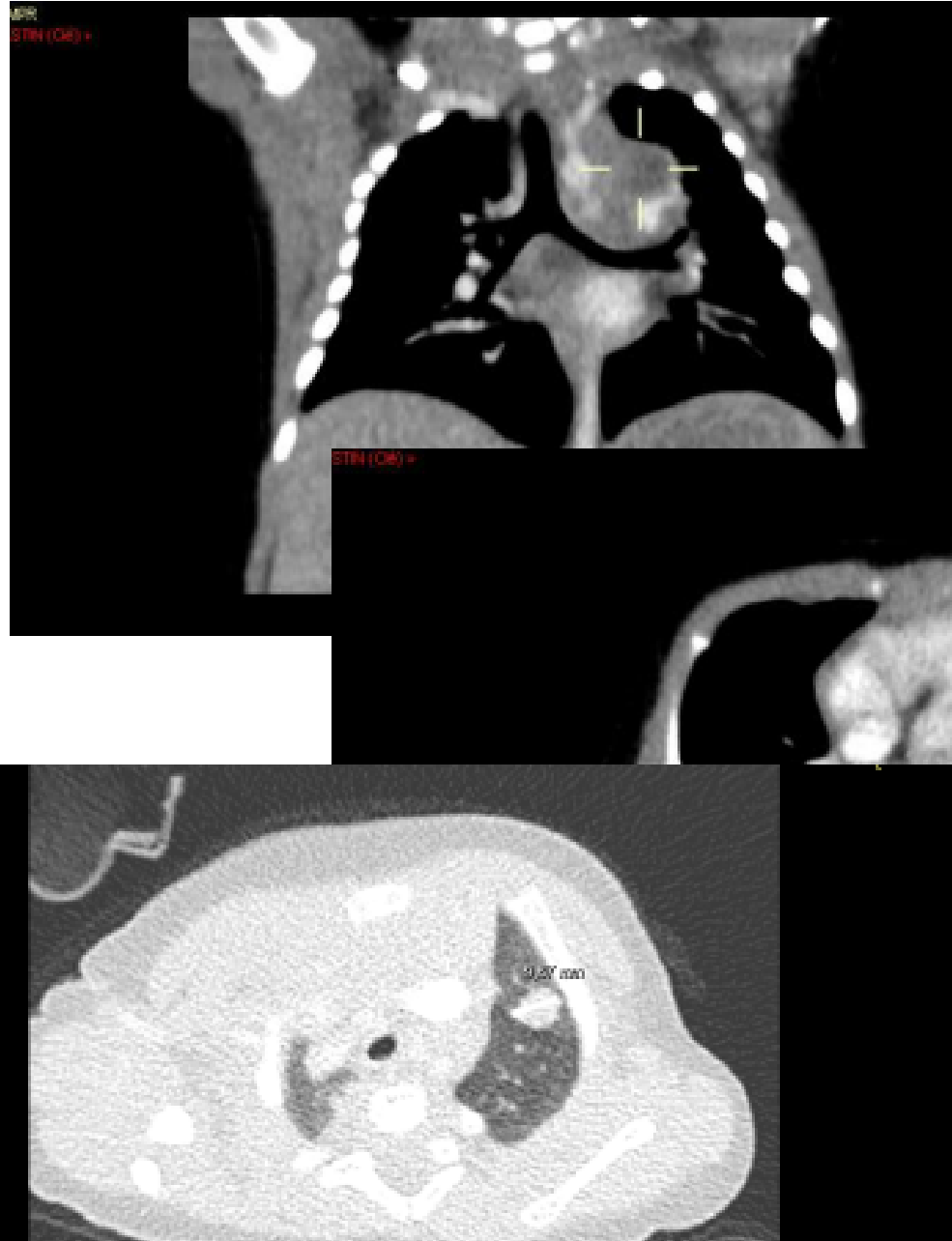
- Peut on éliminer le diagnostic de tuberculose maladie?



Profil:



- **Anomalies parenchymateuses gauches: nodule de 9 mm, situé dans le lobe supérieur, zone de condensation sous pleurale du lobe inférieur.**
- **Nombreuses adénopathies médiastinopulmonaires dont certaines nécrotiques (sous carénaires, para hilaires et interbronchiques gauches (maxi 20 mm)).**



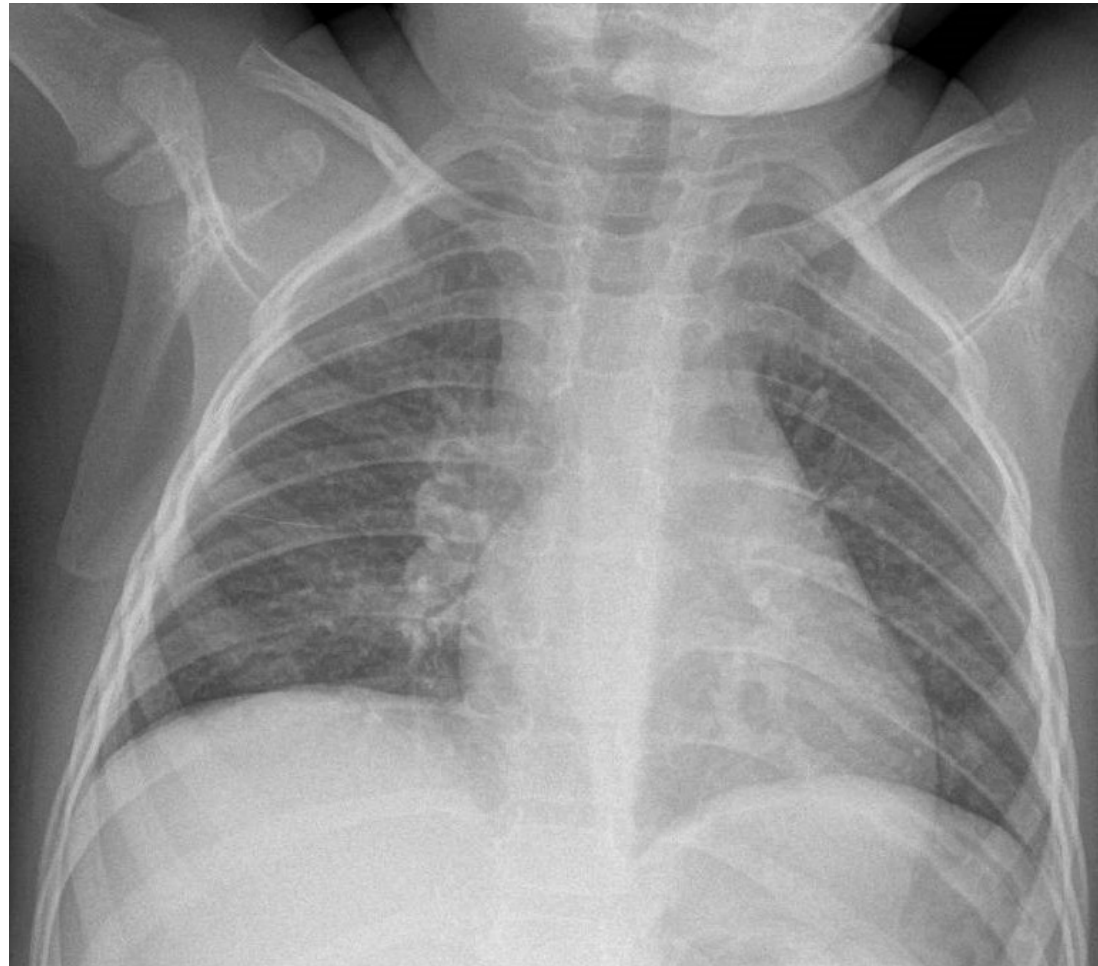
Dépistage d'un nourrisson très exposé :

- Hospitalisation + Isolement BK
- Examen clinique minutieux +++
- Bilan exhaustif :
 - 3 BK tubages
 - 3 BK urinaires si Leucocyturie à l'ECBU
 - +/-1 PL au moindre doute (+/- imagerie cérébrale)

- Rx F+ P
- TDM injecté au moindre doute
- Fibroscopie bronchique si atteinte médiastinale

- Reste du bilan sur point d'appel ++

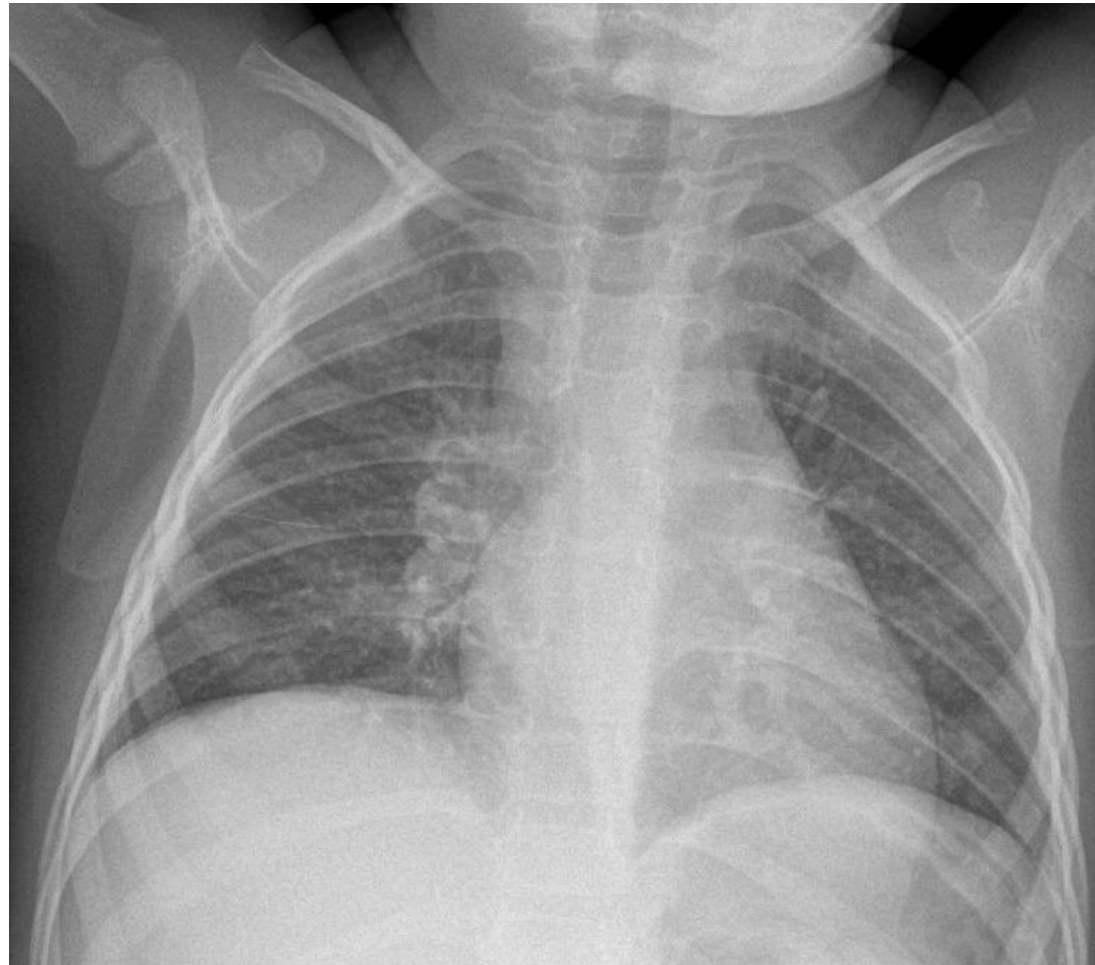
Radiographie du nourrisson:



- A) Normale
- B) anormale

Maissa K
2a 10m

Radiographie du nourrisson:

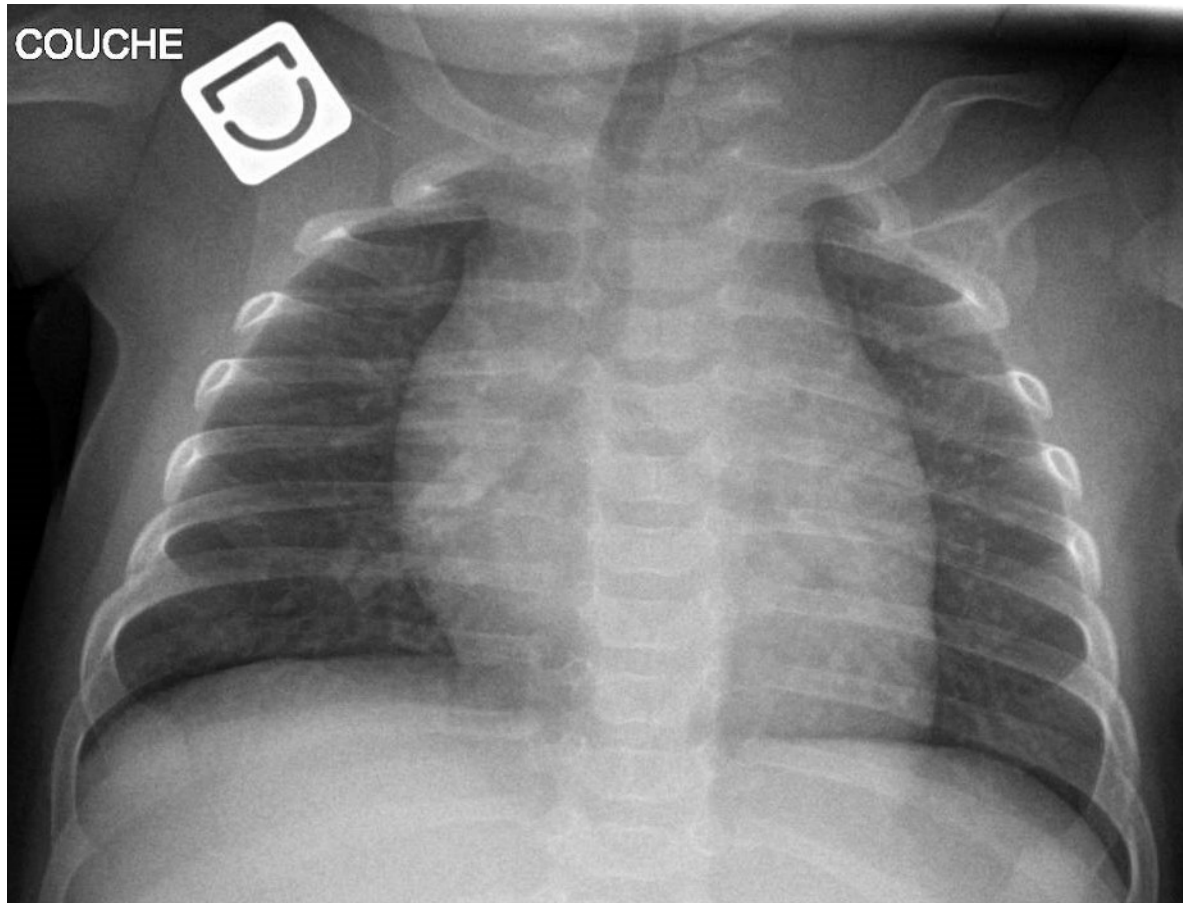


- A) Normale
- B) anormale

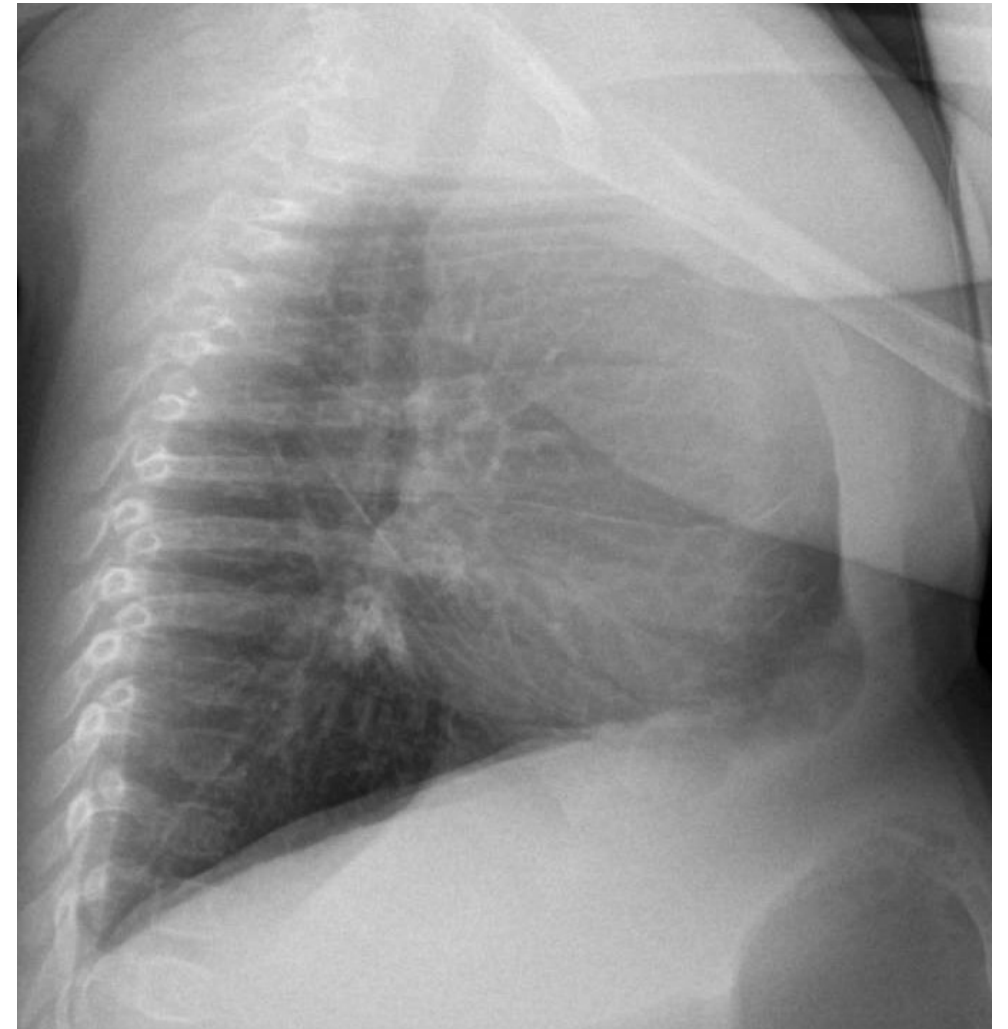
Maissa K
2a 10m



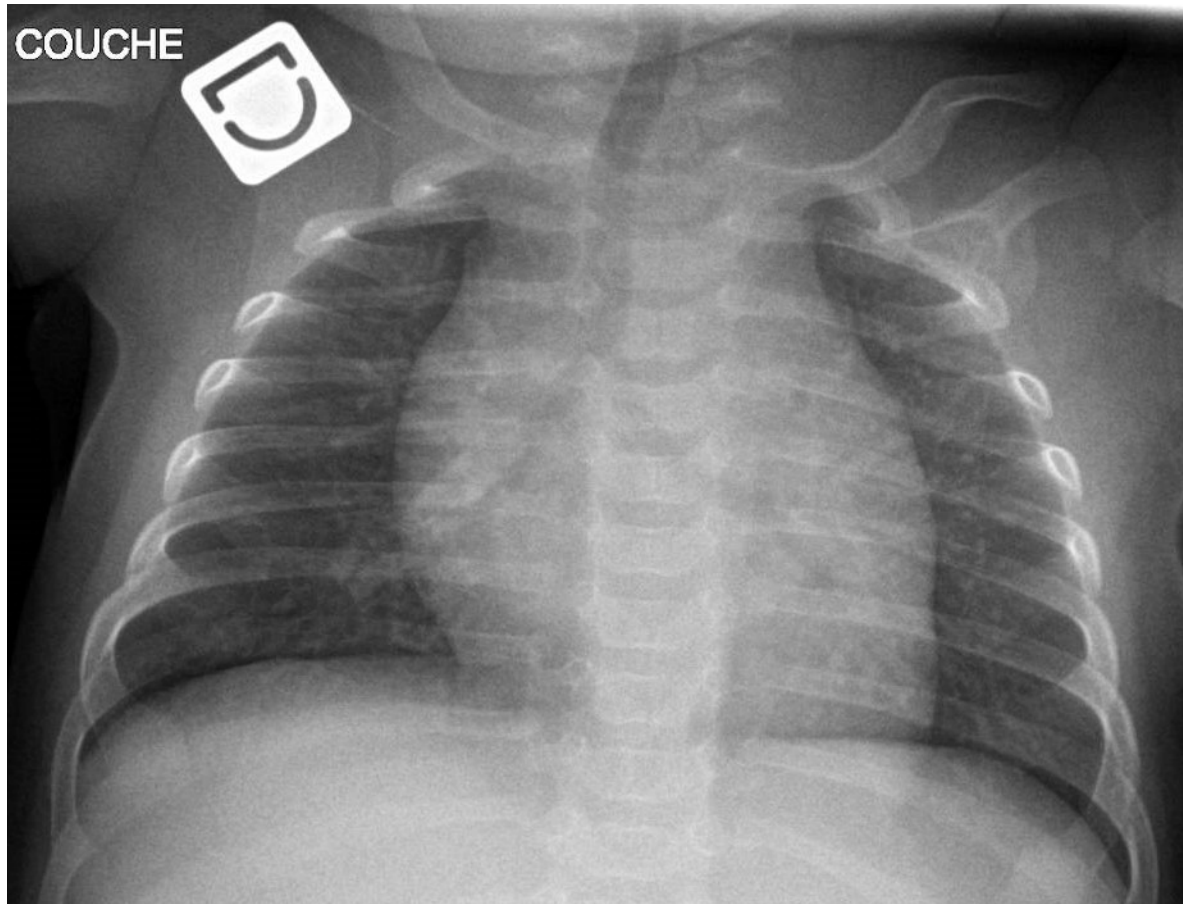
M. Pig , 3 mois



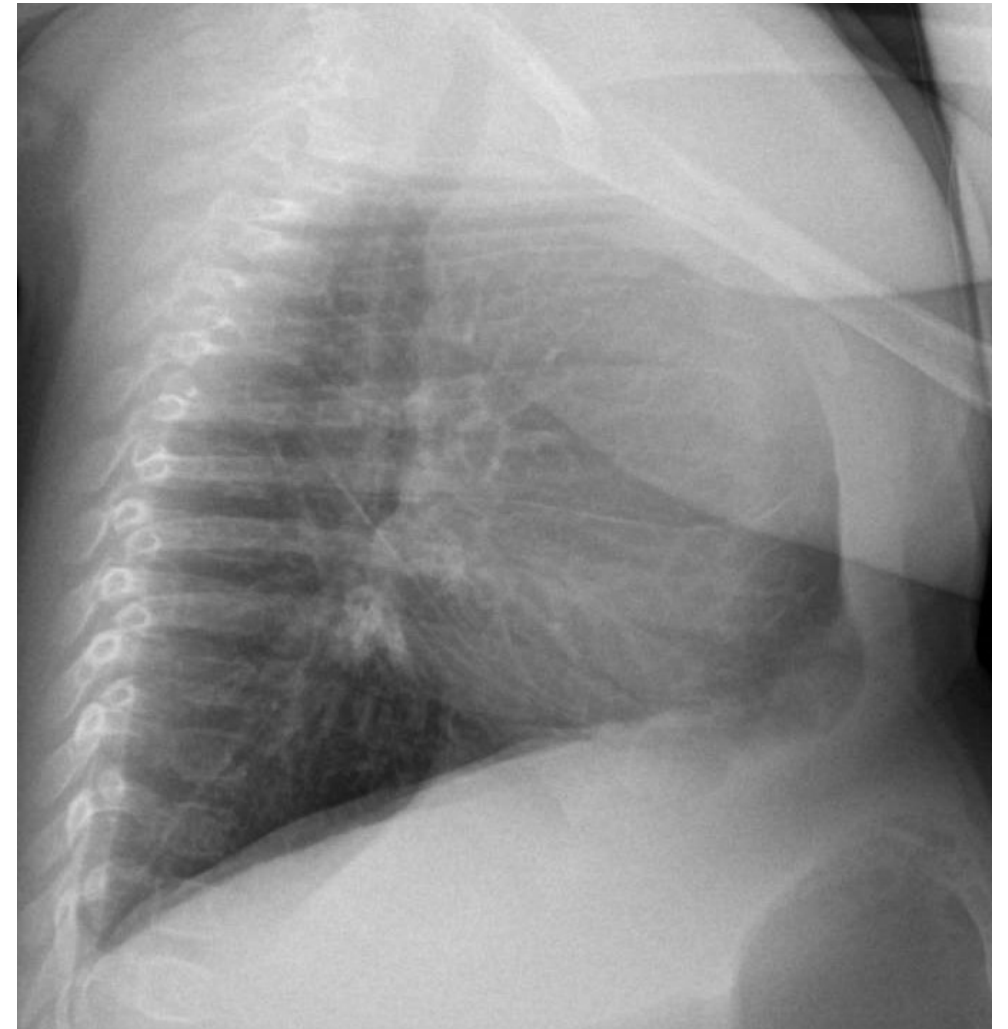
- A) Normale
- B) anormale



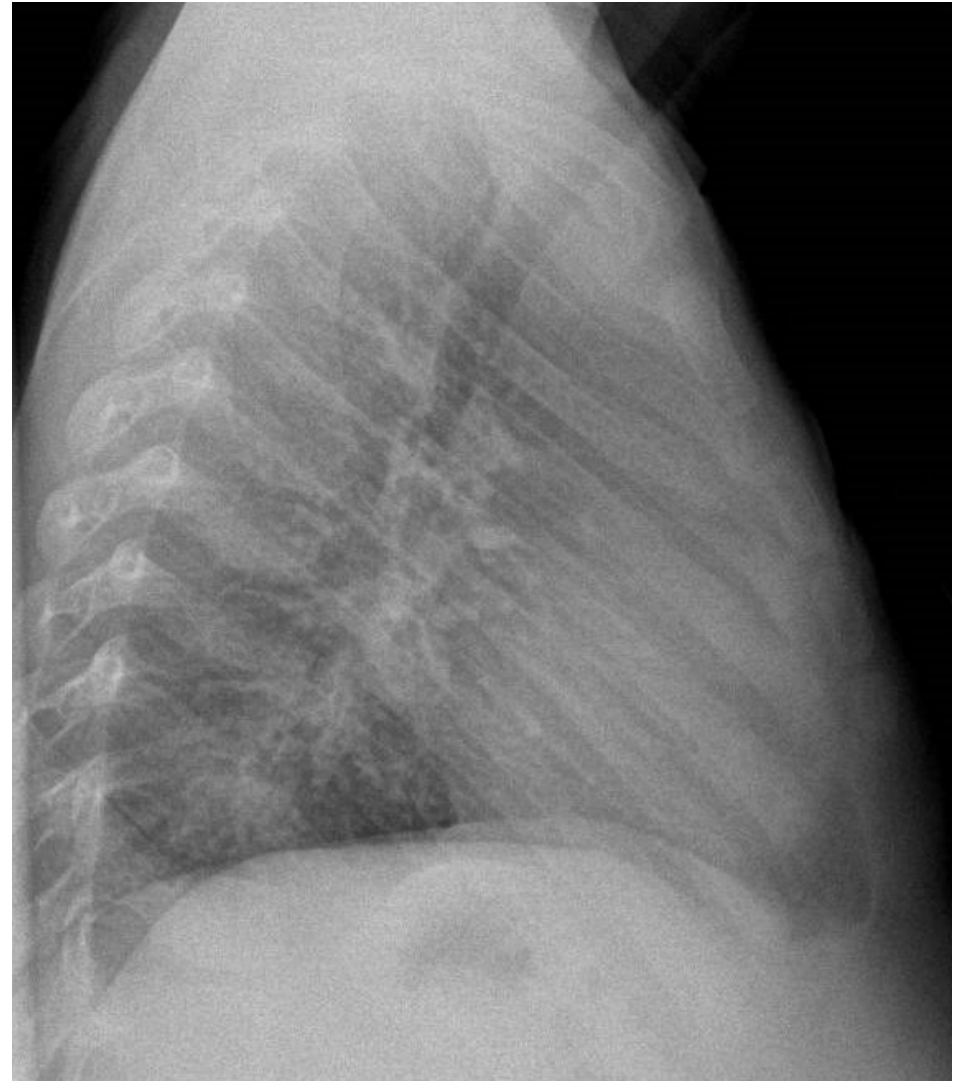
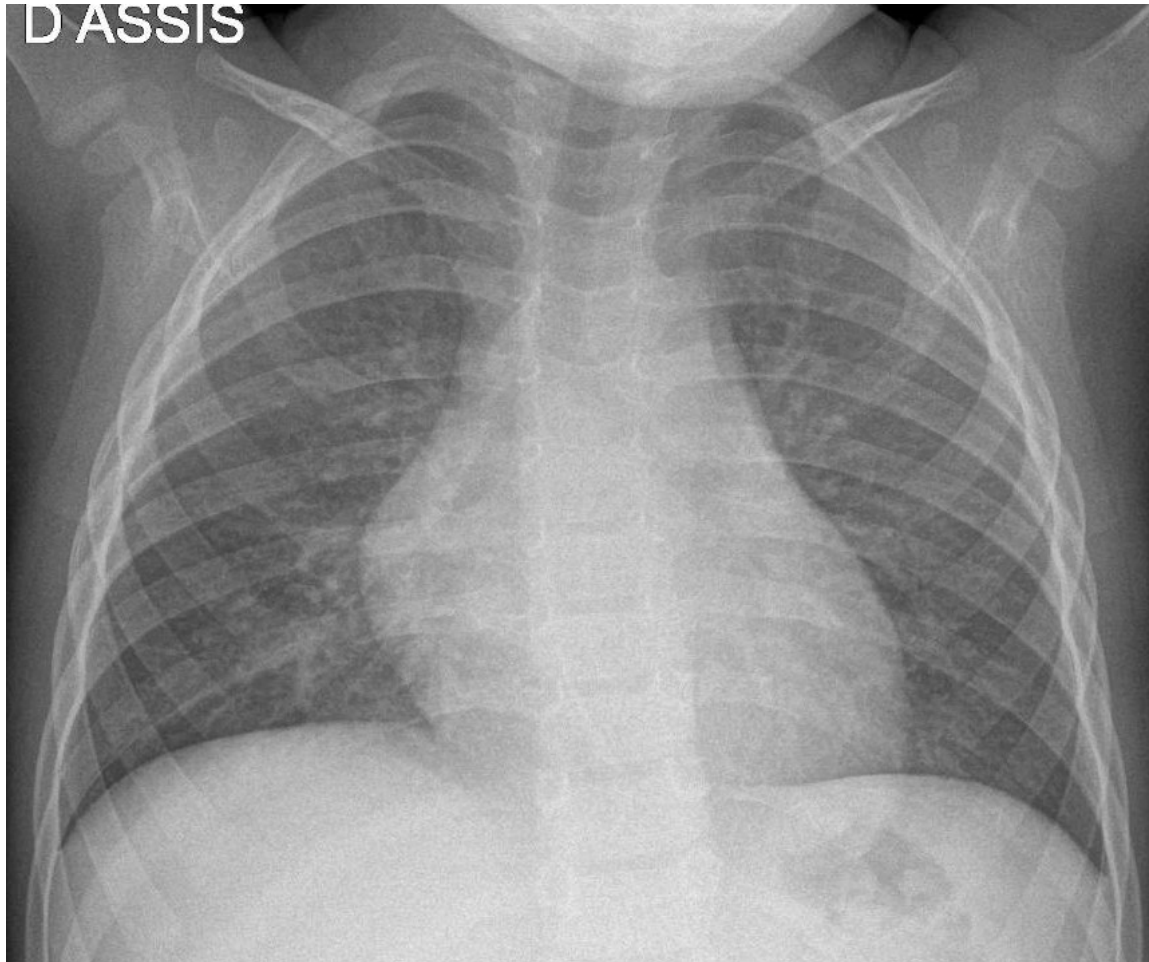
M. Pig , 3 mois



- A) Normale après scanner
- B) anormale

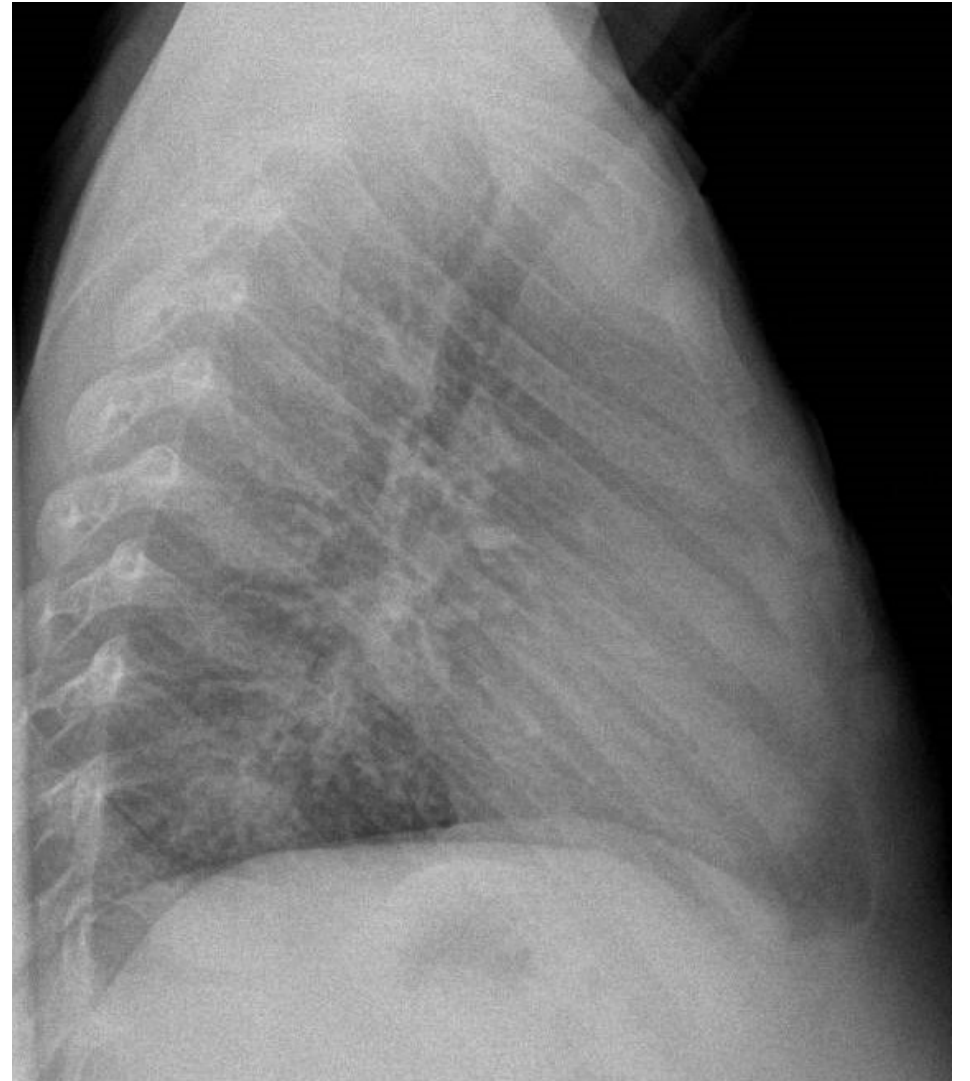
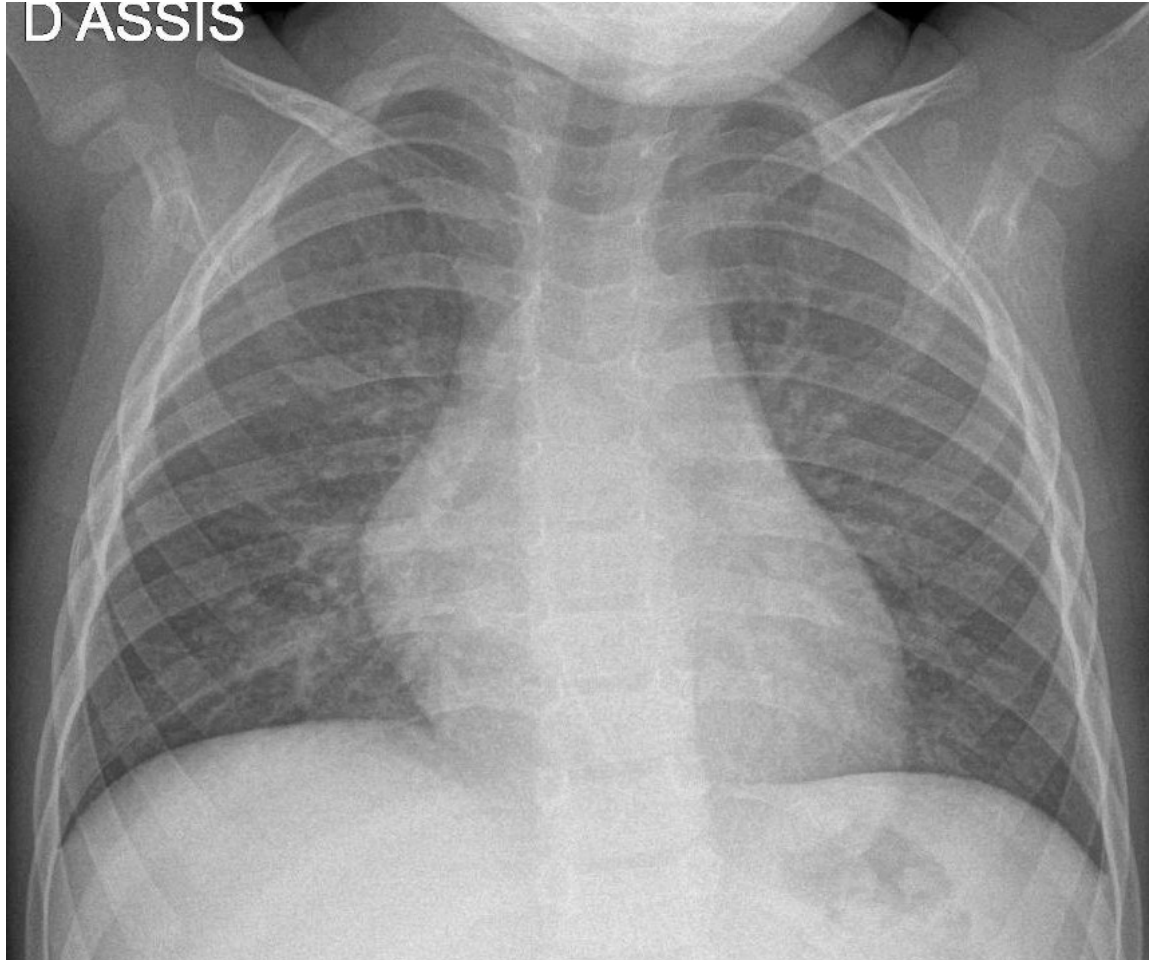


C. Gas - 2 ans



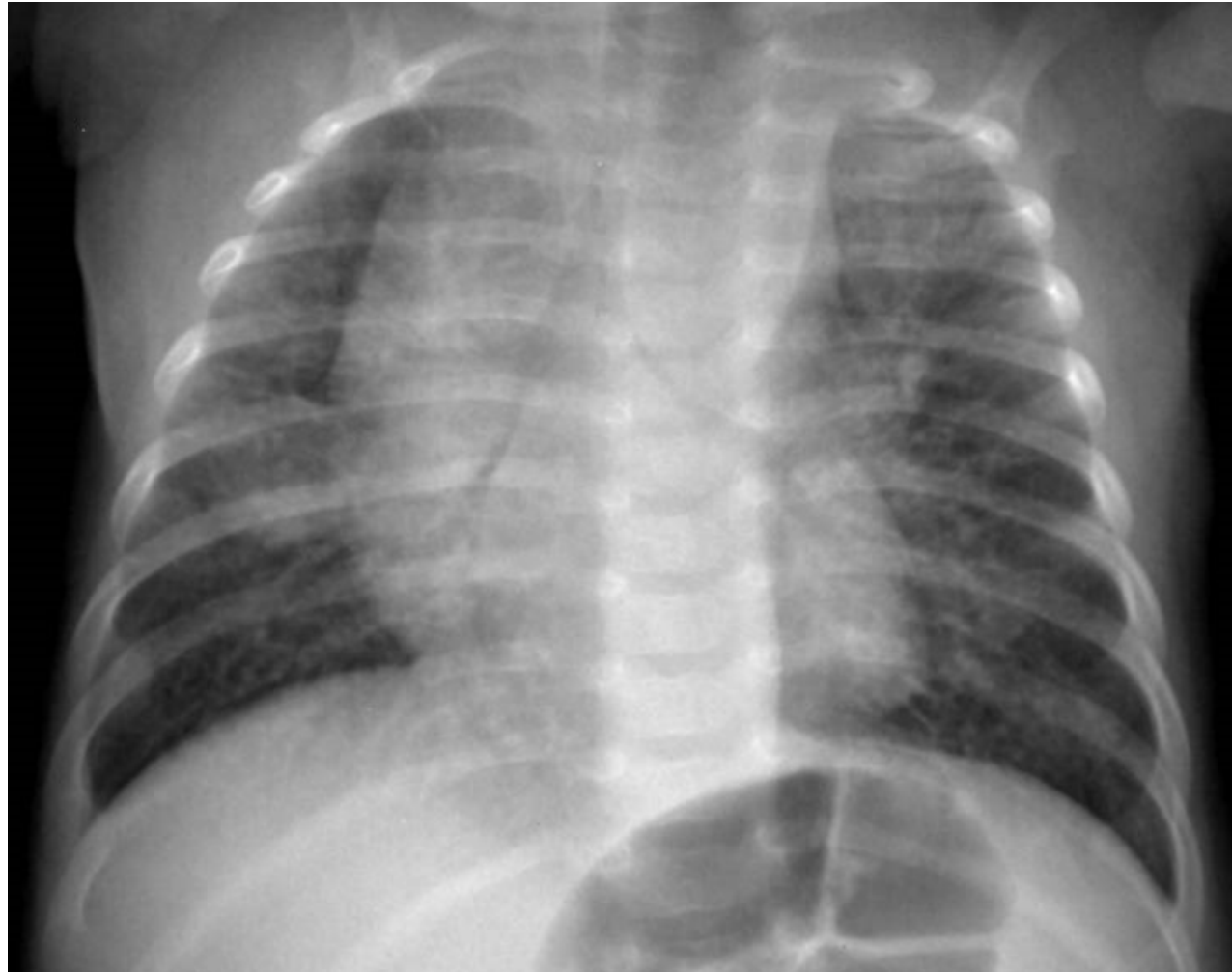
- A) Normale
- B) anormale

C. Gas - 2 ans

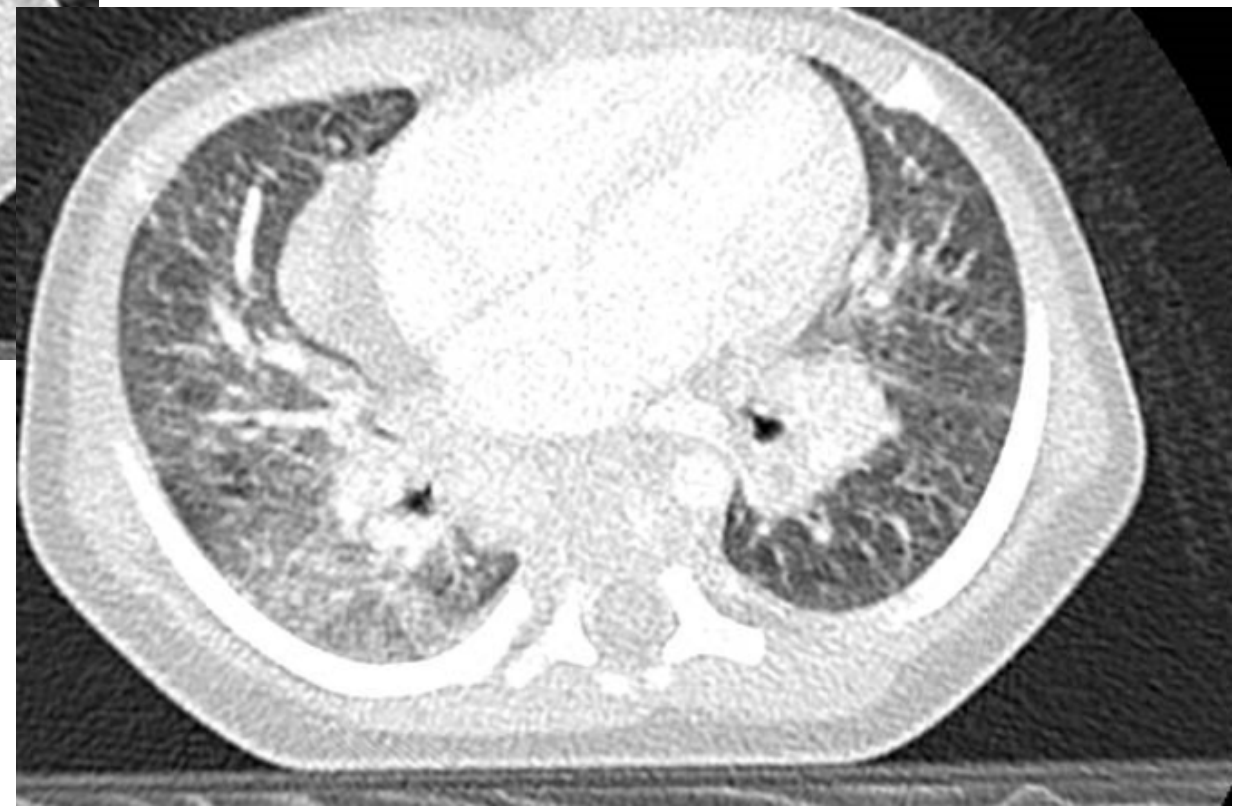


- A) Normale
- B) anormale

D.ch, 3 mois

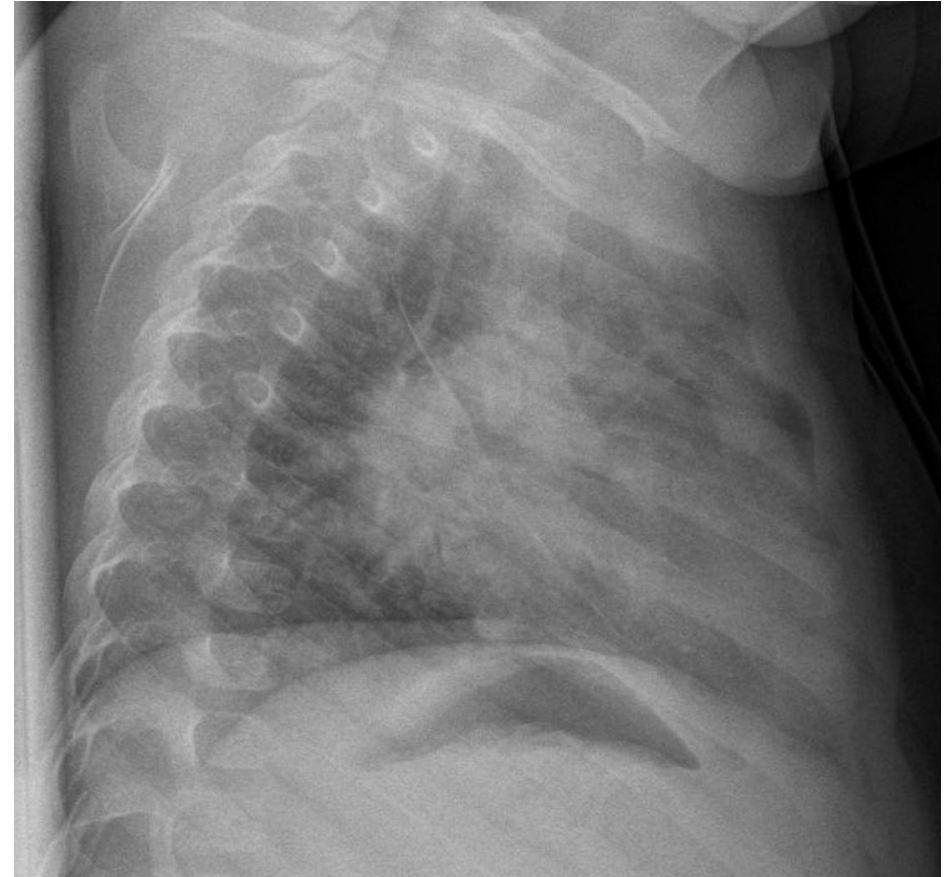
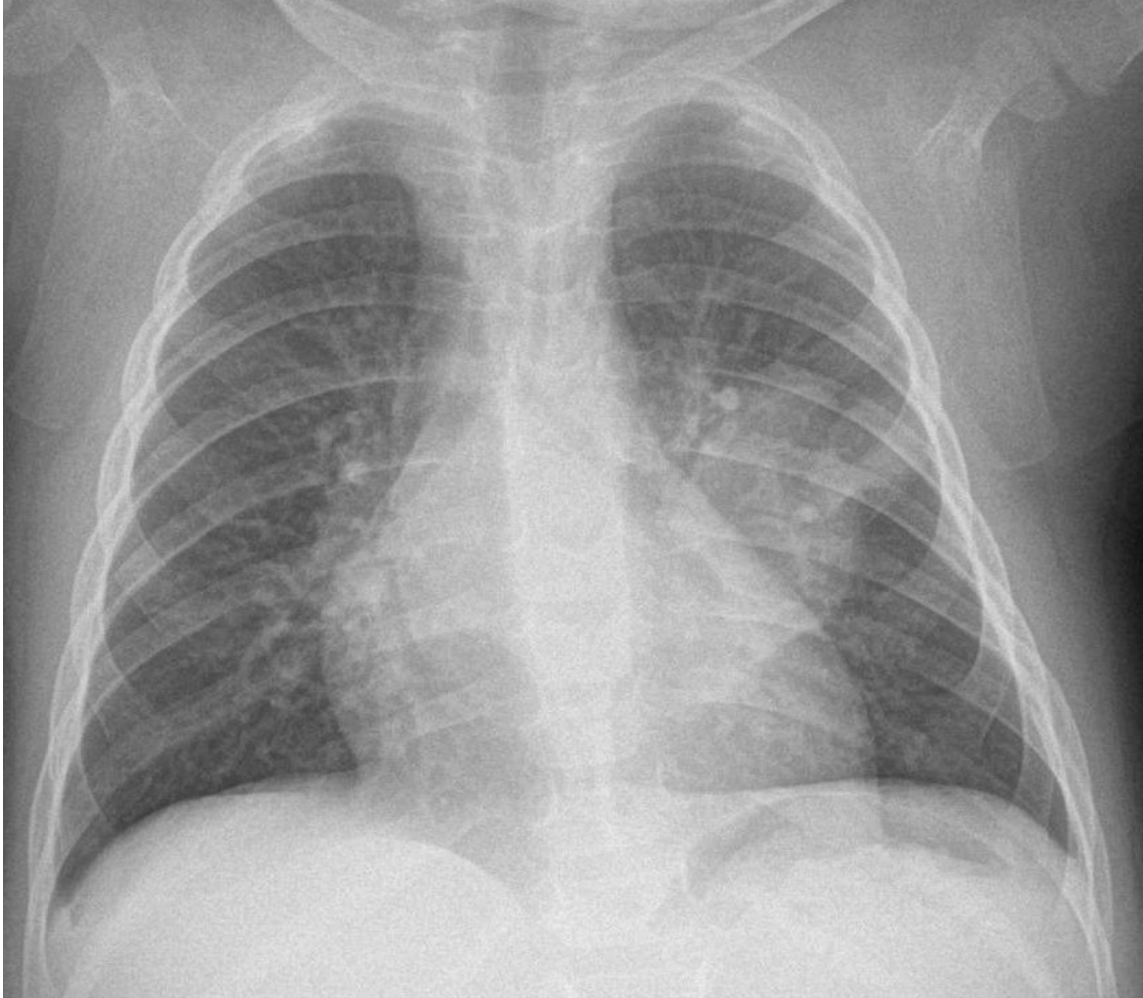


- A) Normale
- B) anormale

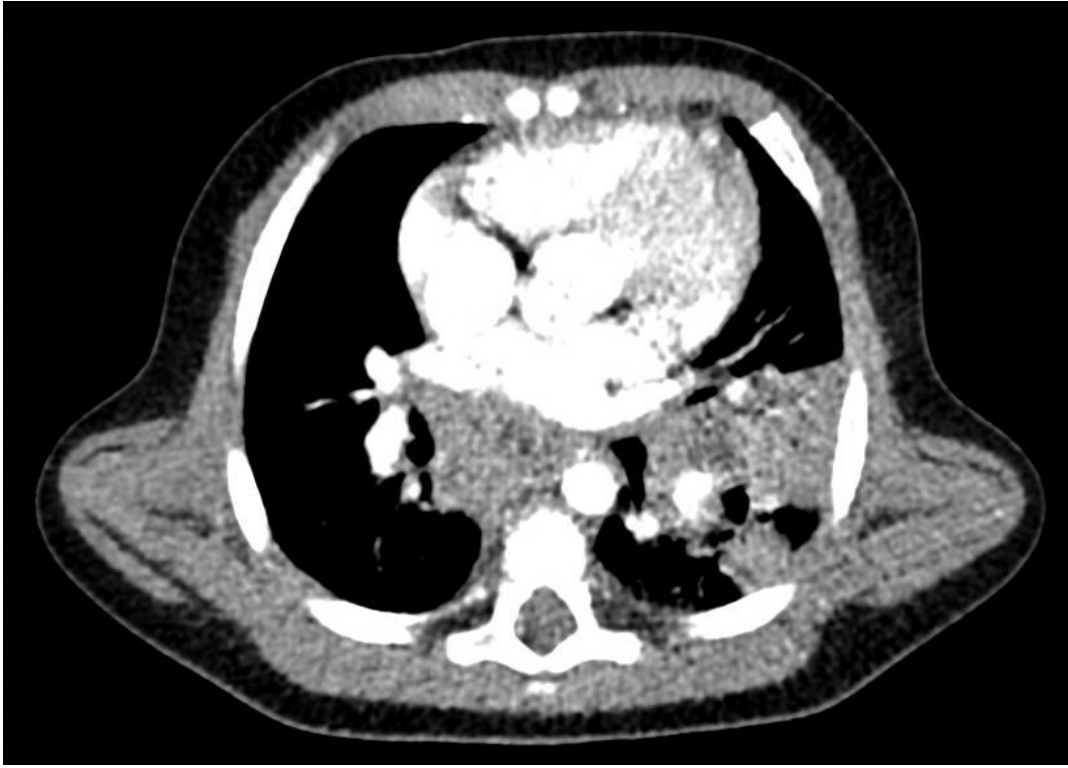


- A) Normale
- B) anormale

K. Djo; 12 mois

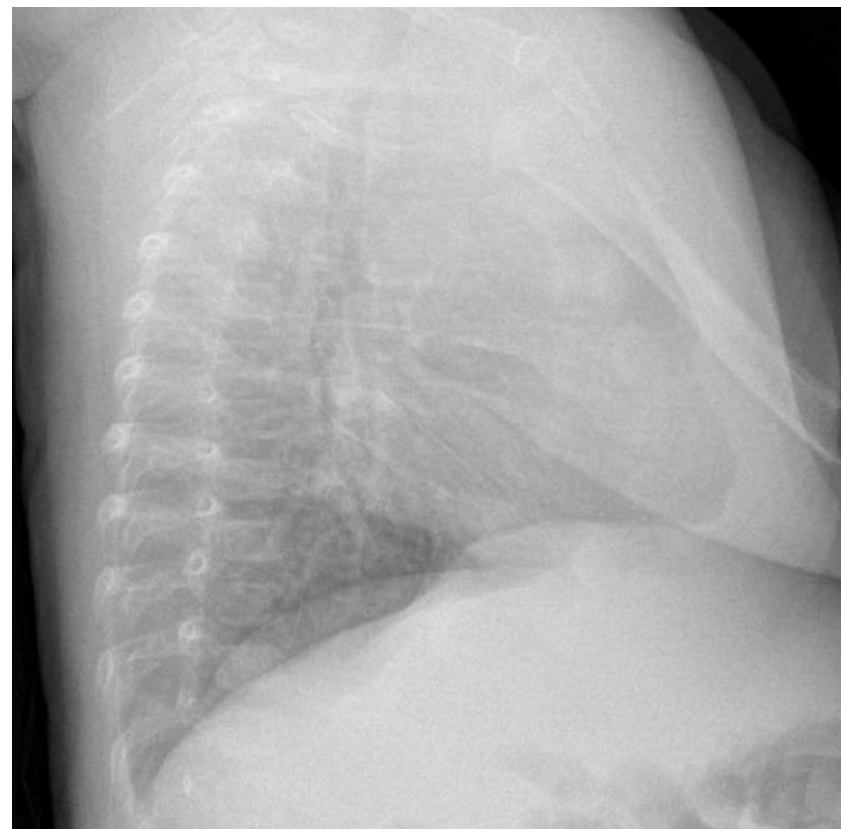
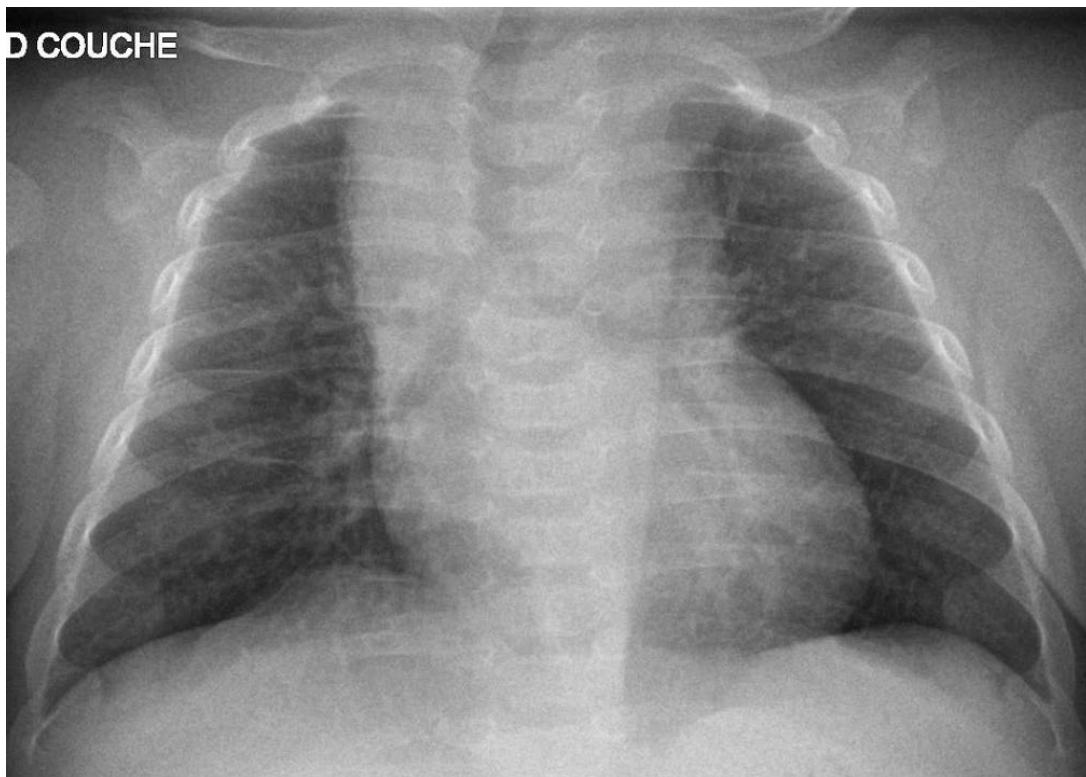


- A) Normale
- B) anormale



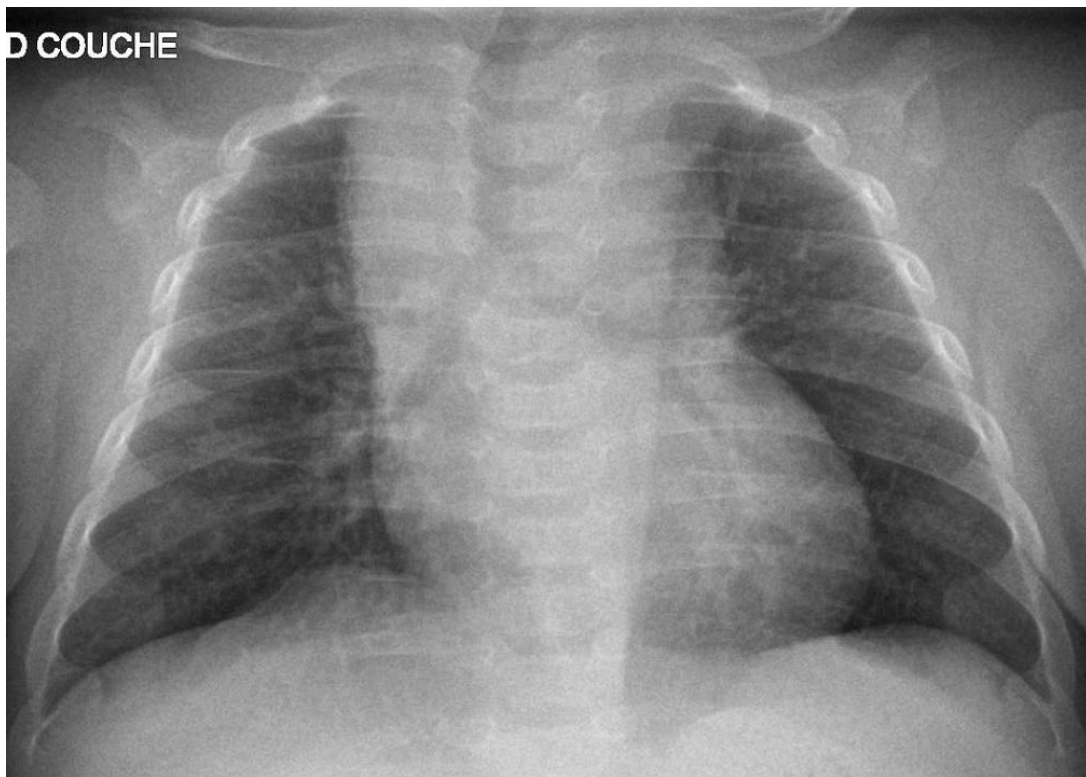
- A) Normale
- B) anormale

Abd. M 3 mois

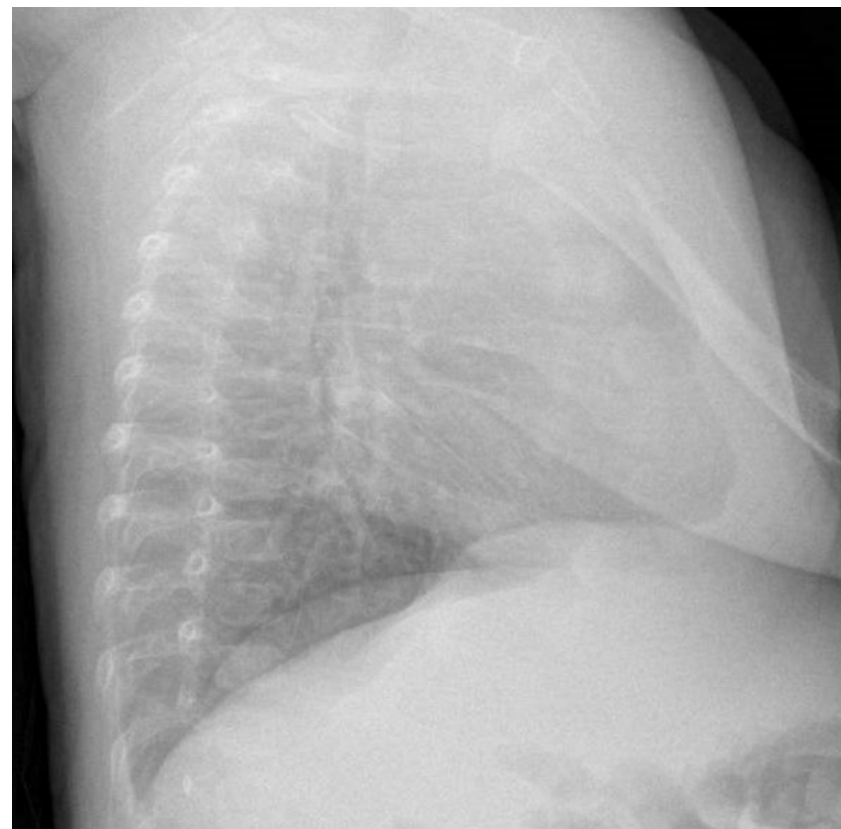


- A) Normale
- B) anormale

Abd. M 3 mois



Echo thymique + scanner: thymus



- A) Normale
- B) anormale

Diagnostic de l'ITL:

Risque en fonction de l'âge:

Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Gregory J. Fox*, Simone E. Barry#, Warwick J. Britton#,*1 and Guy B. Marks*+†

Eur Respir J 2013; 41: 140–156

Métanalyse 203 études ; ~10 000 enfants <5 ans

	« low/middle income » countries		« high income » countries	
	Risque TB	Risque ITL (IDR>10mm)	Risque TB	Risque ITL
≤ 5a	10% [5-18,9]	35% [30-41]	4,7% [3,4-6,7]	16% [9-27]
5-14 ans	8,4% [2,8-22,6]	53% [42-64]	2,9% [1,7-5,1]	18% [12-27]
≥15a	3,2% [2,0-5,3]	65% [35-86]	2,3% [1,1-4,8]	42% [30-51]
tout	3,1% [2,2-4,4]	51% [47-56]	1,4% [1,1-1,8]	28% [24-32]

Méthode de dépistage: IDR ou IGRA?

Characteristic	TST	IGRA
Estimated specificity in BCG-unvaccinated children, %	95–100	90–95
Estimated specificity in BCG-vaccinated children, %	49–65	89–100
Estimated sensitivity (confirmed TB disease), %	75–85	80–85
Estimated sensitivity (clinical TB disease), %	50–70	60–80

NB: T-spot TB ou quantiféron: ~ même Se et sp

Effet de l'âge sur le quantiféron:

Case characteristics all active TB cases <i>n</i> = 205	TST positive result (<i>n</i> = 182)		QFT-IT positive result (<i>n</i> = 184)		
	<i>n</i> (%)	95% CI	<i>n</i> (%)	95%CI	
Age (years)					
<2	18/22 (81.8)	(65.7–97.9)	18/22 (81.8)	(65.7–97.9)	1
2–4	53/57 (92.9)	(86.4–99.6)	47/57 (82.4)	(72.6–92.3)	0.151
5–18	93/103 (90.2)	(84.6–96.0)	92/105 (87.6)	(81.3–93.9)	0.538

Sensibilité combinée
= 94% si <2 ans

Chiappini - 2019

- *Kay 2018*: Se IGRA 80% vs 87% TST chez le moins de 2 ans (16 enfants) ;
>90% chez le plus de deux ans pour les deux tests
- *Petrucci 2016*: Se IGRA 100% vs 57% TST si <2 ans (8 enfants)
>90% pour les deux tests si > 2 ans
- Meilleure Se quantiféron en néonatal?
Borgia 2011: TB pulm. chez IDE en maternité => 1340 nouveaux nés exposés, 9% IGRA+; parmi lesquels un seul TST+ = tuberculose maladie

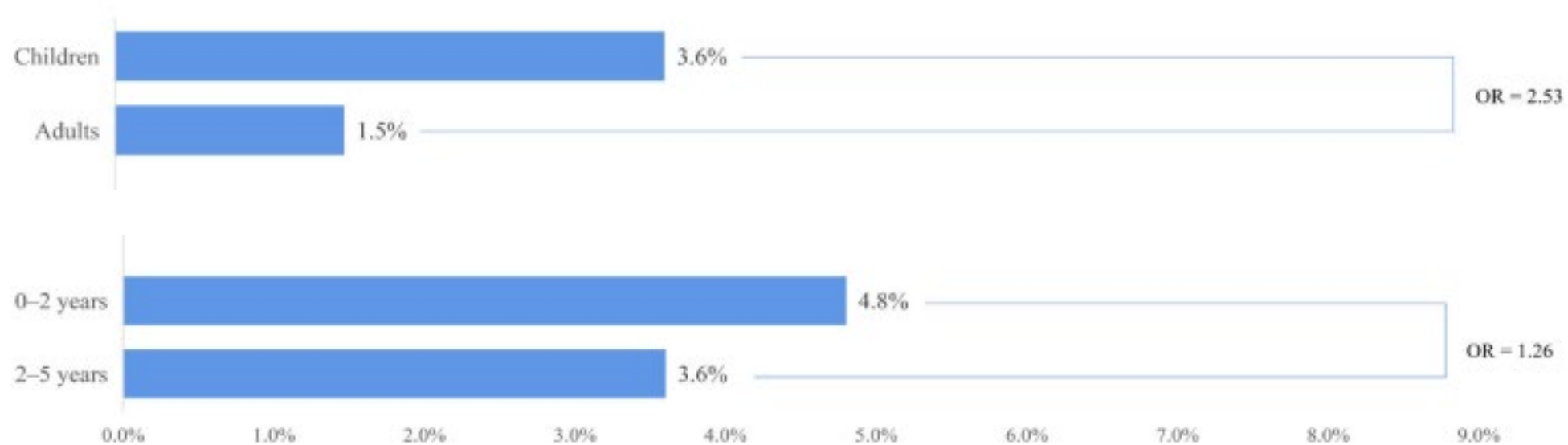
Spécificité du quantiféron:

- 146 enfants TST+/IGRA- non traités (8 cas contact): 0 cas de TB à 5,7 ans de suivi - *Grinsdale 2016*
- 533 enfants TST+/IGRA- (10%<2a) non traités: 0 cas de Tb, suivi moyen 4,3a - *Ahmed 2020*

➔ Intérêt du quantiféron dans une population vaccinée par le BCG **ET** à faible risque

Quantiféron et résultat indéterminé?

- Méta-analyse 403 études, 39 études pédiatriques:



Au total: tous sont validés à partir de la naissance

- Choix de la méthode dépend de la faisabilité localement avant tout

	Quantiféron / Elispot TB	IDR
avantage	Une seule consultation Meilleure spécificité (faible risque)	Faisabilité en consult Peu couteux
Inconvénients	Prise de sang enfant: expérience Résultats indéterminés Cher Rendu parfois long	Geste technique Faux positifs (BCG) Anergie chez Nné fréquente 2 consultations

Traitement

Indication des traitements préventifs: PATIENTS LES PLUS A RISQUE DE FORME GRAVE

TOUTE ITL AVANT 18 ANS

TOUT CONTAGE SIGNIFICATIF AVANT 2 ANS*

* jusqu'à obtention du contrôle à S12 du contage

Expérience Robert Debré:

- 261 enfants, 70% <2 ans
 - Dépistage n°1 ≈ 4sem après contage
 - Dépistage n°2 ≈ 14 sem
- Au total:
 - TB active = 9 (3%), toutes au D1
 - 14,5% ITL (14,5%), dont 30% au D2
 - **0 cas si risque faible interm dont 26 enfants <2 ans non traités**

Type of contact		
Low risk	3	1.2
Intermediate risk	39	14.9
High risk		
Regular or casual contact	77	29.5
Household or close contact	142	54.4

- Haut risque: même toit ou contact quotidien; ou durée >8h (EM+) / 40h (M-/C+)
- Intermédiaire: contact intermittent <8h (EM+) ou 8-40h (M-/C+)
- Faible: contact <8h ET M-/C+

Dépistage précoce++
Importance de stratifier le risque
Nouveau dépistage à S12 contage

Traitement et suivi des ITL:

FRANCE	<u>OPTION 1</u>: rifampicine + isoniazide 3 mois AUTRES: - Rifampicine 4 mois - Isoniazide 6 mois <i>Rifapentine non disp. !!</i>
OMS	- Rifampicine 4 mois - Isoniazide 6 ou 9 mois - Rifampicine + iso 3 mois - Rifapentine + iso /semaine 3 mois - Rifapentine + iso /semaine 1 mois

Posologies:

Rifampicine: 15mg/kg/j (10-20)

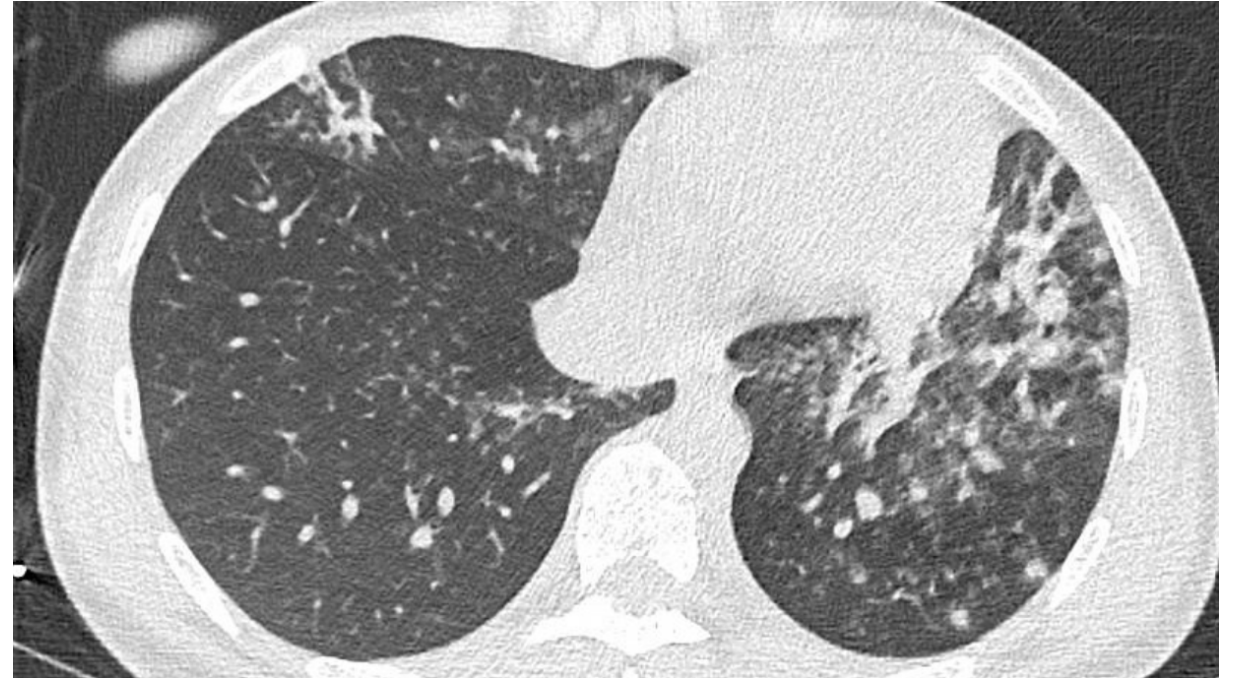
Isoniazide 10mg/kg/j (5-15)

Galéniques et suivi:

- Sirop rifampicine 2%
 - 20mg/ml => posologie **en mg et en ml sur l'ordonnance**
- Isoniazide:
 - Comprimés 50mg : à diluer dans un peu d'eau
 - Ou sirop 10mg/ml : **ATU à prévoir**
- Prescrire les seringues, attention aux parents non lettrés
- Suivi:
 - Tolérance: bio J15 (NFS, ASAT, ALAT) => cytolyse, neutropénie
 - Clinique: rendez-vous mensuel
 - Radio à M3 (+ contrôle IDR/ quantif si contage simple)

Cas clinique n°2

- Mme F.K 39 ans,
accouchement à 37sa
- hospitalisée pour
tuberculose maladie
pulmonaire depuis 10 jours
 - BK crachats: 10-100BAAR/
champ
 - Pcr RpoB négative
- Enfant: L; 2,7kg
 - Cri immédiat, examen clinique
sans particularité



Quel bilan proposez vous?

A) radiographie de thorax

B) Scanner thoracique

C) Biopsie placentaire et examen mycobactériologique du liquide amniotique

D) Echographie abdominale

E) Ponction lombaire

F) BK tubage

Quel bilan proposez-vous?

A) radiographie de thorax

B) Scanner thoracique

C) Biopsie placentaire et examen mycobactériologique du liquide amniotique

D) Echographie abdominale

E) Ponction lombaire

F) BK tubages

Cas clinique 2 (suite)

- L'examen clinique pédiatrique est normal. Le bilan est le suivant: Hb 16,2g/dl, leucocytes 7000/mm³, plaquettes 330 000/mm³; ASAT 18UI/L ALAT 25 UI/L, bilirubine totale 25µg/L. Le quantiféron est en cours.
- La radiographie de thorax et l'échographie hépatique sont normales.
- Les 3 BK-tubages sont négatifs au direct.
- Quelle prise en charge proposez vous?
 - A) Quadrithérapie antituBK
 - B) Trithérapie antiBK
 - C) Rifampicine + isoniazide
 - D) Isoniazide
 - E) Abstention thérapeutique

Cas clinique 2 (suite)

- L'examen clinique pédiatrique est normal. Le bilan est le suivant: Hb 16,2g/dl, leucocytes 7000/mm³, plaquettes 330 000/mm³; ASAT 18UI/L ALAT 25 UI/L, bilirubine totale 25µg/L. Le quantiféron est en cours.
 - La radiographie de thorax et l'échographie hépatique sont normales.
 - Les 3 BK-tubages sont négatifs au direct.
 - Quelle prise en charge proposez-vous?
- A) Quadrithérapie antituBK
 - B) Trithérapie antiBK
 - C) Rifampicine + isoniazide
 - D) Isoniazide
 - E) Abstention thérapeutique

Cas clinique 2 (suite)

- A J15, les prélèvements de contrôle de la mère sont négatifs et son isolement est levé. Elle souhaite allaiter.
- Que répondez-vous?
 - A) Contre-indication car toxicité potentielle pour l'enfant
 - B) Contre-indication car risque infectieux pour l'enfant
 - C) Absence de contre-indication

Cas clinique 2 (suite)

- A J15, les prélèvements de contrôle de la mère sont négatifs et son isolement est levé. Elle souhaite allaiter.
- Que répondez-vous?
 - A) Contre-indication car toxicité potentielle pour l'enfant
 - B) Contre-indication car risque infectieux pour l'enfant
 - C) Absence de contre-indication

Tuberculose congénitale ou
périnatale

Physiopathologie:

Voie hématogène anténatale

1. Dissémination hématogène maternelle



4. Miliaire foetale

3. Complexe primaire hépatique

2. Infection placentaire

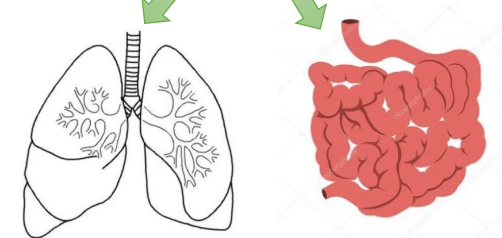
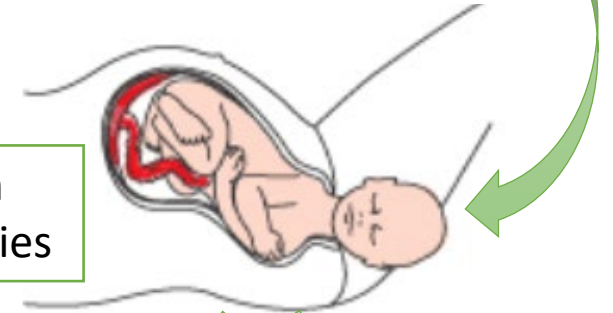
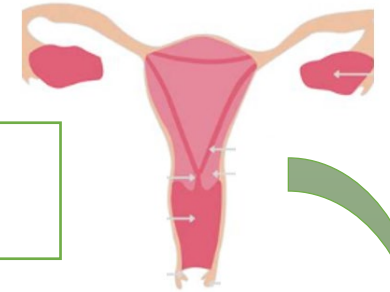
Placenta

Voie pulmonaire perpartum

1. Infection localisée placentaire ou génitale

2. Inhalation/ingestion lors du passage des voies

3. Infection pulmonaire/digestive initiale



Critères diagnostics (Cantwell 1994)

tuberculose confirmée microbiologique chez nouveau-né ET

- apparition des symptômes la 1ere semaine de vie
- Ou complexe primaire ou granulome caseiforme dans le foie
- Ou infection du placenta ou du tractus genital maternel
- Ou exclusion de la transmission postnatale après dépistage exhaustif de l'entourage (incluant personnel de maternité)

=> diagnostic très rare

Clinique:

TABLE 4—Signs and Symptoms Noted in 166 Cases of Congenital Tuberculosis

Sign or Symptom	No. of Cases	Percentage (%)	Percentage (%) ¹	Percentage (%) ²
Fever	107	64.4	69.6	53.7*
Respiratory distress	106	63.8	69.6	51.8*
Hepatic and/or splenic enlargement	108	65.6	64.2	66.6
Hepatomegaly	28			
Splenomegaly	4			
Lethargy and/or irritability	66	39.7	40.1	38.8
Poor feeding	65	39.1	35.7	46.2
Cough	59	35.5	41.9	22.2*
Rale of lungs	55	33.1	35.7	27.7
Failure to thrive	42	25.3	25.8	24
Pale	41	24.7	23.2	27.7
Cyanopathy	39	23.4	22.3	25.9
Abdominal distention	37	22.2	21.4	24
Lymphadenopathy	34	20.4	14.2	33.3*
Jaundice	23	13.8	14.2	6.2
Skin lesions	17	10.2	9.8	11.1
Ear discharge	14	8.4	5.3	14.8
Vomiting	14	8.4	8	9.2
Facial paralysis	14	8.4	6.2	12.9
Wheeze	12	7.2	6.2	9.2
Seizures	6	3.6	4.4	1.8

En moyenne: diagnostic à S2-S3 de vie

Radio: anormale dans 93% des cas
 Echo abdo: anormale dans 90% des cas (mais seulement ¼ des patients l'ont eu)

Conduite à tenir en cas d'infection maternelle*

1) Évaluer le risque pour le nouveau-né:

- Découverte anténatale: Prise en charge maternelle et durée depuis l'accouchement? Observance de la mère?
- Découverte postnatale:
 - Contagiosité de la mère et temps de contact avec le nouveau-né?
 - Forme extra-pulmonaire uniquement => rechercher une atteinte génitale associée (biopsie endométriale / placenta)

2) Si risque: dépistage néonatal

- Clinique
- Bio: NFS, bilan hépatique, quantiféron
- BK tubages
- Radiographie de thorax +/- échographie abdominale, TDM thoracique

3) Si non malade: prise en charge préventive

- Isoniazide 6-9 mois ou R+I 3 mois + pyridoxine 1-2mg/kg/j
- Contrôle radio + quantiféron et /ou IDR M3 M6

Abstention thérapeutique possible
si : mère avec TB pulm
correctement traitée+ au moins 1
culture neg, dépistage entourage
fait

En conclusion:

- Dépister d'autant plus vite que l'enfant est jeune (et le contage significatif)
- Radio de thorax chez le moins de 2 ans:
 - Associer systématiquement un profil
 - Relecture radio expérimenté si doute +/- scanner
- Examen de dépistage: IDR ou quantiféron
- Difficultés liées à la galénique
- TB congénitale hématogène exceptionnelle
 - Plutôt passage voie génitale => recherche placentaire+ traitement préventif rapide si risque
 - Suivi idem autres enfants

Merci de votre attention!