

Master en Médecine Tropicale et Santé Internationale

Mémoire de fin d'études

IFMT-AUF-Université Nationale du Laos

12^{ème} Promotion 2010-2012

**TENTATIVE D'APPLICATION DE LA MÉTHODE
DU CRACHAT INDUIT AU DÉPISTAGE DE
LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHEZ L'ENFANT
AU LAOS.**

Présenté par **Dr. Phoutmany THAMMAVONG**

Tuteur: Pr. Yves BUISSON

Co-tuteur: Dr. Nathalie POSCHUNG, Ph.D

Rapporteur: Pr. YANG Qiuping

Titre du mémoire :

**TENTATIVE D'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU CRACHAT
INDUIT AU DÉPISTAGE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHEZ
L'ENFANT AU LAOS.**

Présenté par : Dr. Phoutmany THAMMAVONG

Le 27 Septembre 2012 à Vientiane, RDP Lao

MEMBRE DU JURY:

- Président : Monsieur le Professeur François DENIS
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Chef du Service de bactériologie - virologie - hygiène
Hôpital Universitaire Dupuytren
- Membre : Madame le Professeur Bounnong BOUPHA
Vice-Présidente de la Commission des Affaires Étrangères à
l'Assemblée Nationale
Présidente du Conseil d'administration de l'IFMT, Vientiane, RDP Lao
- Membre : Monsieur le Professeur Rado RAMANAMPAMONJY
Vice-doyen de la Faculté de Médecine
Antananarivo, Madagascar
- Membre : Madame le Professeur YANG Qiuping
Adjoint au Chef du service d'endocrinologie de l'Hôpital N°1
Université de Médecine de Kunming
Yunnan, République Populaire de Chine
- Membre : Monsieur le Professeur Phetsamone KHOUNSAVATH
Vice-Président de l'Université Nationale du Laos
Vientiane, RDP Lao
- Membre : Monsieur le Docteur Marc GRANDADAM
Chef du Laboratoire des Arbovirus et des maladies virales
émergentes. Institut Pasteur du Laos, Vientiane, RDP Lao
- Membre : Monsieur le Professeur Yves BUISSON
Membre de l'Académie nationale de médecine
Directeur de l'IFMT, Vientiane, RDP Lao

REMERCIEMENTS

J'ai l'honneur de remercier :

L'Agence Universitaire de la francophonie (AUF) pour la formation de deux ans reçue à l'IFMT.

Pr. Yves BUISSON, Directeur de l'IFMT pour votre direction paternelle, votre enseignement, et aussi pour votre tutorat dans la réalisation de mon mémoire. Je voudrais vous exprimer ma sincère gratitude pour votre gentillesse.

Dr. Nathalie Poschung, Ph.D, Chef du projet tuberculose de SFE à Sékong pour votre soutien lors des travaux pratiques dans le terrain et l'aide dans la réalisation de mon mémoire.

Pr. Michel STROBEL, Consultant de l'IFMT pour votre enseignement durant mes études à l'IFMT, pour votre tutorat, vos conseils et vos commentaires dans la réalisation de mon mémoire.

Je remercie aussi très sincèrement :

Les enseignants et les personnels de l'IFMT

Monsieur le Dr. Philaysack NAPHAYVONG, Vice-Directeur de l'IFMT.

Monsieur le Dr. Fabrice Quet, coordinateur de formation de l'IFMT

Monsieur le Dr. Hubert BARENNEs, excoordonateur de formation de l'IFMT.

Madame le Dr. Valy, Enseignante à l'IFMT.

Monsieur le Dr. Prasith, Enseignant à l'IFMT.

Madame Aline SEBIE, enseignante de français de l'IFMT.

Tous les intervenants et personnels de l'IFMT.

Grâce à vos enseignements, à vos encadrements et à vos encouragements, j'ai bénéficié d'une bonne formation en Médecine Tropicale à l'IFMT. Veuillez recevoir mes sentiments les plus distingués.

Mes collègues laotiens, chinoises, et malgaches avec qui j'ai partagé ces deux années d'étude au sein de cet institut.

Je remercie également les personnes avec qui j'ai travaillé :

Le Service Fraternel d'Entraide (SFE) à Sékong: Dr. Nathalie Poschung, Chef de projet tuberculose, M. Christian Poschung, coordinateur du projet et tous les personnels qui m'a beaucoup aidé pour travailler dans les dispensaires, les villages, pour leur accueil chaleureux et tous les bons moments passés ensemble.

Les personnels de SFE à Vientiane qui ont assuré le recueil et le transport des crachats au laboratoire.

Ainsi que les personnels au dispensaire, les volontaires de santé qui ont donné la collaboration de travailler avec nous.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux à mes parents qui m'ont soutenu tout au long de mes études et sans qui je n'aurais pu arriver où j'en suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRE

BIBLIOGRAPHIE.....	Erreur ! Signet non défini.
ABRÉVIATIONS.....	v
RÉSUMÉ.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ບົດຂັດຫຍໍ້.....	viii
I. INTRODUCTION.....	1
1. Rappel sur la tuberculose de l'enfant.....	1
2. Le BCG.....	2
3. Le diagnostic de TB pulmonaire chez l'enfant.....	2
II. JUSTIFICATION.....	3
III. QUESTION DE RECHERCHE.....	3
IV. OBJECTIFS.....	4
V. PATIENTS ET METHODES.....	4
1. Type d'étude.....	4
2. Lieu et durée de l'étude.....	4
3. Population étudiée.....	4
4. Taille d'échantillon et échantillonnage.....	4
5. Définition des cas.....	4
6. Critères d'inclusion.....	5
7. Critères d'exclusion.....	5
8. Plan d'analyse.....	5
9. Aspect éthique.....	5
10. Procédure suivie.....	6
VI. RÉSULTATS.....	8
1. Population étudiée.....	8
2. Caractéristiques des patients adultes (cas index).....	9
3. Caractéristiques des enfants.....	9
4. Exposition à une source de contamination.....	10
5. Signes et symptômes des enfants.....	11
6. Crachats induits.....	12
7. Résultats de l'IDR.....	14
VII. DISCUSSION.....	17
VIII. CONCLUSION.....	19
RÉFÉRENCES.....	20
ANNEXES.....	22
ANNEXE 1: QUESTIONNAIRE.....	22
ANNEXE 2: PROCEDURE D'EXPECTORATION INDUITE (EI).....	25
ANNEXE 3: LIEU DE TRAVAIL.....	27
ANNEXE 4 : CURRICULUM VITAE.....	Erreur ! Signet non défini.

ABRÉVIATIONS

TB	Tuberculose
TBP	Tuberculose Pulmonaire
TBIL	Tuberculose Infection Latente
BAAR	Bacilles Acido-Alcool Résistants
bK	Bacille de Koch
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine
TCT	Test Cutané Tuberculinique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIH+	Séropositivité pour le VIH
RDP Lao	République Démocratique Populaire Lao
IMC	Indice de Masse Corporelle
BCG	Bacille de Calmette-Guérin
UICTMR	Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
SFE	Service Fraternel d'Entraide

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Le Laos est un pays de haute prévalence de tuberculose (TB). Chez l'enfant, la maladie est sous-diagnostiquée car l'obtention de crachat est difficile et l'enfant est souvent asymptomatique. Les enfants vivant au contact d'un patient tuberculeux sont à haut risque d'être infectés. La méthode du crachat induit, réalisable chez l'enfant, pourrait augmenter le rendement diagnostique de la TB pulmonaire.

OBJECTIFS : Évaluer les performances, la faisabilité et la sécurité de la méthode du crachat induit chez l'enfant dans les formations périphériques et les centres de santé.

MÉTHODES : Étude prospective transversale conduite de mars à juin 2012 dans la province de Sékong. Tous les enfants (≥ 1 mois et ≤ 15 ans) vivant au contact d'un adulte atteint de TB bacillifère récente confirmée ont été inclus, à l'exception des enfants asthmatiques.

RÉSULTATS : Les 92 enfants inclus étaient âgés en moyenne de 7,6 ans, 78 (85%) vivant en contact avec un cas index fortement bacillifère (BAAR+++), la durée moyenne de contact était de 14 mois [IC95% : 12,52-16,52], 61 (66%) avaient une cicatrice de BCG et 7 (7,6%) avaient reçu un traitement préventif par l'isoniazide. À l'examen, 10 enfants toussaient, 4 avaient des signes d'inflammation bronchique à l'auscultation et un seul était fébrile. Avec la méthode du crachat induit, une expectoration a pu être obtenue chez 21 enfants (23%), mais 51 (55%) n'ont pas réagi. Sur les 31 échantillons de crachats obtenus, aucun frottis examiné au Ziehl Neelsen ni aucune culture n'ont été positifs. L'IDR à la tuberculine était positive chez 27/90 enfants (30%), signant une infection TB latente. Le diamètre moyen d'induration était de 8,25 mm, [IC95% : 6,98-9,52]. Le taux d'IDR positives était significativement plus élevé chez les enfants non vaccinés par le BCG (45%) que chez les vaccinés (23%) ($p=0,03$). L'infection TB latente chez l'enfant n'était pas significativement associée à la charge de BAAR du cas index, ni avec le fait de jouer ou de dormir dans la même chambre que lui.

CONCLUSION : Les enfants vivant dans l'entourage d'un patient TB dans la province de Sékong ont un risque très élevé de développer une infection TB latente. Ceci résulte de la non application des mesures de prévention de la TB. La chimioprophylaxie des enfants exposés est une mesure indispensable pour prévenir l'évolution vers la TB maladie. La méthode du crachat induit est facile à mettre en œuvre hors de l'hôpital et est bien acceptée, même chez le jeune enfant. Mais elle ne présente aucun intérêt pour le dépistage de la TB chez les sujets asymptomatiques non suspects de TB.

Mots-clés : Tuberculose pulmonaire ; Enfant ; Crachat induit ; Infection tuberculeuse latente ; Test cutané tuberculinique

ABSTRACT

INTRODUCTION: Laos is a country with a high prevalence of tuberculosis (TB). In children, the disease is underdiagnosed because obtaining sputum is difficult and the child is often asymptomatic. Children living in contact with a TB patient are at high risk of becoming infected. The method of sputum induced feasible in children, may increase the diagnostic yield of pulmonary TB.

OBJECTIVES: To evaluate the performance, feasibility and safety of the method of induced sputum in children at the peripheral formations and the health centers.

METHODS: Prospective study from March to June 2012 in the province of Sekong. All children (≥ 1 month and ≤ 15 years) living in contact with an adult with TB sputum recently confirmed were included, with the exception of children with asthma.

RESULTS: 92 children were included, mean age 7.6 years, 78 (85%) living in contact with an index case strongly sputum (AFB +++), the average contact time was 14 months [95% CI: 12.52 -16.52], 61 (66%) had a BCG scar and 7 (7.6%) received preventive treatment with isoniazid. On examination, 10 children coughing, 4 had signs of bronchic inflammation on lung auscultation and one had fever. With the method of induced sputum, sputum was obtained in 21 children (23%), but 51 (55%) did not respond. Of the 31 sputum samples obtained, no smears examined Ziehl Neelsen or culture were positive. The tuberculin was positive in 27/90 children (30%), signing a latent TB infection. The average diameter of induration was 8.25 mm [95% CI 6.98 to 9.52]. The rate of positive TST was significantly higher among children not vaccinated with BCG (45%) than among vaccinated (23%) ($p = 0.03$). The latent TB infection in children was not significantly associated with the burden of AFB index case or with the act of playing or sleeping in the same room as him.

CONCLUSION: Children living in the neighborhood of a TB patient in Sekong province have a very high risk of developing a latent TB infection. This is due to the non-implementation of prevention of TB. Chemoprophylaxis of exposed children is a necessary measure to prevent progression to TB disease. Induced sputum method is easy to implement out of the hospital and is well accepted, even in young children. But the method has no interest in TB screening in asymptomatic non TB suspects.

Keywords: Pulmonary Tuberculosis; Children; Induce sputum; Latent tuberculosis infection; Tuberculin skin test

ບົດຂັດຫຍໍ້

ບົດນຳ : ປະເທດລາວເປັນປະເທດທີ່ມີອັດຕາຊຸກຊຸມຂອງພະຍາດວັນນະໂລກສູງ. ວັນນະໂລກໃນເດັກແມ່ນບໍ່ໄດ້ຮັບການ ບົ່ງມະຕິຢ່າງກວ້າງຂວາງ ຍ້ອນວ່າ ການເກັບຕົວຢ່າງຂີ້ກະເທົ້ໃນເດັກແມ່ນຄວາມຍາກ ແລະ ສ່ວນຫຼາຍເດັກນ້ອຍຈະບໍ່ມີ ອາການສະແດງ, ເດັກທີ່ອາໄສຢູ່ໃກ້ຊິດກັບຄົນເຈັບແມ່ນມີຄວາມສ່ຽງສູງໃນການຕິດເຊື້ອ. ການຊັກນຳຂີ້ກະເທົ້ເປັນວິທີທີ່ ເປັນໄປໄດ້ໃນເດັກ ແລະ ອາດເພີ່ມປະສິດທິພາບໃນການບົ່ງມະຕິພະຍາດວັນນະໂລກ.

ຈຸດປະສົງ: ເພື່ອປະເມີນປະສິດທິພາບ, ຄວາມເປັນໄປໄດ້ ແລະ ຄວາມປອດໄພ ຂອງວິທີການຊັກນຳຂີ້ກະເທົ້ crachat induit ແລະ ກຳນົດອັດຕາຊຸກຊຸມຂອງການຕິດເຊື້ອວັນນະໂລກແບບ latent ໃນເດັກນ້ອຍຢູ່ເຂດຫ່າງໄກ ແລະ ຂັ້ນສູກສາລາ.

ວິທີການສຶກສາ : ການສຶກສາໄປທາງໜ້ານະຈຸດເວລາໃດໜຶ່ງໄດ້ດຳເນີນການຕັ້ງແຕ່ເດືອນມີນາ ເຖິງ ເດືອນມິຖຸນາ 2012. ເດັກນ້ອຍທຸກຄົນ (≥ 1 ເດືອນ ແລະ ≤ 15 ປີ) ທີ່ອາໄສຢູ່ແຂວງເຊກອງ ທີ່ໃກ້ຊິດກັບຄົນເຈັບທີ່ຖືກບົ່ງມະຕິເປັນພະຍາດວັນນະ ໂລກ ແມ່ນໄດ້ນຳເອົາມາສຶກສາ, ເດັກທີ່ເປັນພະຍາດຫົດແມ່ນຈະບໍ່ເອົາເຂົ້າຮ່ວມໃນການສຶກສາ.

ຜົນຂອງການສຶກສາ : ໃນບັນດາເດັກນ້ອຍ 92 ຄົນທີ່ເຂົ້າຮ່ວມໃນການສຶກສາ ແມ່ນມີອາຍຸສະເລ່ຍ 7,6 ປີ, 78 ຄົນ (84,8%) ອາໄສຢູ່ນຳກໍລະນີທີ່ມີເຊື້ອຫຼາຍ (BAAR+++), ໄລຍະເວລາສະເລ່ຍໃນການຕິດຕໍ່ແມ່ນ 14 ເດືອນ [IC95% : 12,52-16,52], 61 ຄົນ (66,3%) ມີແປ້ວຂອງການສັກວັກແຊັງBCG ແລະ 7 ຄົນ (7,6%) ໄດ້ຮັບຢາປ້ອງກັນດ້ວຍ Isoniazide. ຜ່ານການກວດກາຕົວຈິງ, ເດັກ 10 ຄົນມີອາການໄອ, 4 ຄົນມີອາການຫຼອດລົມອັກເສບຈາກການຟັງປອດ ແລະ ມີພຽງໜຶ່ງຄົນທີ່ມີອາການໄຂ້. ຈາກການນຳໃຊ້ວິທີການຊັກນຳຂີ້ກະເທົ້, 21 ຄົນ (22,8%) ສາມາດມີຂີ້ກະເທົ້, 51 (55,4%) ແມ່ນບໍ່ມີປະຕິກິລິຍາໃດໆເລີຍ. ໃນບັນດາ 31 ຕົວຢ່າງຂີ້ກະເທົ້ທີ່ໄດ້, ການຍ້ອມສີແຜ່ນລາມດ້ວຍZeihl Neelson ແລະ ການປູກຂີ້ກະເທົ້ແມ່ນໃຫ້ຜົນລົບທັງໝົດ. ການທົດສອບIDRແມ່ນໃຫ້ຜົນບວກໃນ 27/90 ຄົນ ສະແດງ ວ່າມີເຖິງ 30% ທີ່ຕິດເຊື້ອວັນນະໂລກແບບlatent. ຄວາມກວ້າງສະເລ່ຍແມ່ນ 8,25 mm, [IC95% : 6,98-9,52]. ອັດຕາ ຂອງ IDR+ ໃນບັນດາເດັກທີ່ບໍ່ໄດ້ສັກວັກແຊັງ BCG (44,8%) ແມ່ນມີຫຼາຍກວ່າເດັກທີ່ໄດ້ສັກ BCG (23%) ຢ່າງມີ ຄວາມໝາຍທາງດ້ານສະຖິຕິ ($p=0,03$). ການຕິດເຊື້ອວັນນະໂລກແບບlatentໃນເດັກບໍ່ມີຄວາມສຳພັນທາງດ້ານສະຖິຕິ ກັບຈຳນວນເຊື້ອຂອງຄົນເຈັບ, ການຫຼິ້ນນຳກັນຫຼືການນອນໃນຫ້ອງດຽວກັນກັບຄົນເຈັບ.

ສະຫຼຸບ : ເດັກທີ່ໃກ້ຊິດກັບຄົນເຈັບວັນນະໂລກຢູ່ແຂວງເຊກອງແມ່ນມີຄວາມສ່ຽງສູງທີ່ຈະຕິດເຊື້ອແບບ latent. ສິ່ງນີ້ ໄດ້ສະທ້ອນໃຫ້ເຫັນເຖິງການບໍ່ນຳໃຊ້ມາດຕະການໃນການປ້ອງກັນພະຍາດວັນນະໂລກ. ການກິນຢາປ້ອງກັນໃນເດັກ ນ້ອຍ ເປັນມາດຕະການໜຶ່ງທີ່ມີຄວາມຈຳເປັນເພື່ອຕ້ານການວິວັດໄປເປັນພະຍາດວັນນະໂລກ. ວິທີການຊັກນຳຂີ້ກະເທົ້ crachat induit ແມ່ນງ່າຍໃນການປະຕິບັດຢູ່ນອກໂຮງໝໍ ແລະ ຖືກຍອມຮັບໄດ້ດີ, ແມ້ແຕ່ໃນເດັກນ້ອຍ. ແຕ່ວ່າ ວິທີນີ້ກໍບໍ່ໄດ້ສະ ແດງໃຫ້ເຫັນຜົນປະໂຫຍດສຳລັບການຊອກຫາພະຍາດວັນນະໂລກໃນເດັກທີ່ບໍ່ມີອາການສົງໄສ.

ຄຳສັບຫຼັກ : ພະຍາດວັນນະໂລກປອດ ; ເດັກນ້ອຍ ; ການຊັກນຳຂີ້ກະເທົ້ ; ການຕິດເຊື້ອວັນນະໂລກແບບ latent ; ການ ທົດສອບ IDR

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABEAUX

Tableau 1: Échelle semi-quantitative des résultats de bacilloscopie.....	7
Tableau 2: Caractéristiques des patients tuberculeux adultes.....	9
Tableau 3: Caractéristiques des enfants.....	10
Tableau 4: Lien familial avec le cas index et caractéristiques d'exposition des enfants	11
Tableau 5: Antécédents, signes et symptômes cliniques des enfants.....	12
Tableau 6: Recueil d'échantillons par la méthode du crachat induit.....	13
Tableau 7 : Résultats de l'expectoration induite sur 92 enfants testés.....	13
Tableau 8: Résultat de l'IDR.....	14
Tableau 9: Caractéristiques des enfants ayant une IDR positive.....	16

FIGURES

Figure 1 Population étudiée.....	8
Figure 2 Distribution des diamètres d'induration de l'IDR à la tuberculine chez 90 enfants.....	14
Figure 3 Distribution des diamètres d'induration de l'IDR selon les antécédents de vaccination par le BCG.....	15

I. INTRODUCTION

1. Rappel sur la tuberculose de l'enfant.

La tuberculose (TB) est une maladie contagieuse, due à *Mycobacterium tuberculosis*, appelé aussi bacille de Koch (bK). Cet agent infectieux est transmis par voie aérienne, via des gouttelettes contaminées par la bactérie en suspension dans l'air provenant des malades. La tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente (70-80%) et la plus répandue [OMS, 2009].

Actuellement, un tiers environ de la population mondiale est infecté par cette bactérie, environ 9 millions de personnes développent la TB et 2 millions de personnes en meurent chaque année, 95% des décès par tuberculose survenant dans les pays en développement. Parmi les 9 millions de cas de TB dans le monde, environ 1 million (11%) surviennent chez des enfants âgés de moins de 15 ans, en majorité dans des pays à forte endémicité tuberculeuse [OMS, 2006, 2010].

La TB est souvent sous-diagnostiquée chez les enfants en raison de leur manque d'accès aux services de santé ou parce que les agents de santé qui s'en occupent sont mal préparés pour reconnaître les signes et les symptômes de la TB dans cette tranche d'âge. La plupart des familles exposées à la TB vivent dans des conditions de pauvreté, connaissent mal la maladie et ne savent pas comment s'en prémunir. Souvent, lorsque la TB est diagnostiquée chez un adulte, il n'y a pas de dépistage chez les enfants de l'entourage familial [OMS, 2012]. Or c'est indispensable car la plupart des enfants contractent la tuberculose à la maison, auprès d'un parent ou d'un proche.

Les enfants peuvent être atteints de TB à tout âge, mais le plus souvent entre 1 et 4 ans. C'est en général une TB primaire (au niveau du parenchyme pulmonaire). Il peut s'agir d'une TB-infection ou d'une TB-maladie. La TB-infection (ou primo-infection latente) témoigne de la rencontre avec le bacille tuberculeux et se traduit par un simple virage des réactions tuberculiques avec un examen clinique normal, une radiographie thoracique normale et une bactériologie des crachats négative. La tuberculose-maladie (ou primo-infection patente) s'accompagne de signes cliniques et radiologiques avec bactériologie des crachats positive. Le risque de progression du stade infection vers le stade maladie est augmenté chez les enfants très jeunes (moins de 5 ans) et chez les enfants immunodéprimés [Gaudelus J, 2002]. Dans les pays de haute incidence, la TB maladie et la TB infection latente (TBIL) sont estimés de 7% et 40,4% respectivement chez les enfants < 15 ans vivant au contact de patients tuberculeux [Morrison J. et al., 2008]. Dans la plupart des cas, la source de l'infection est un adulte contagieux vivant dans leur environnement proche ou dans la famille. Or, les enfants tuberculeux sont eux-mêmes rarement contagieux. Les nourrissons et les plus jeunes enfants risquent de développer des formes graves et souvent mortelles de TB telles que la méningite tuberculeuse, qui peut laisser des sé-

quelles importantes (cécité, surdité, paralysies ou handicaps mentaux) et les formes disséminées (TB miliaire, TB des organes hématopoïétiques). La TB ganglionnaire est une forme extra-pulmonaire typique et la plus fréquente chez l'enfant, mais ce n'est pas une forme grave [OMS, 2005].

2. Le BCG.

La vaccination par le BCG administrée aux nouveau-nés dans de nombreux pays est la meilleure protection contre les formes graves telles que la TB miliaire ou la méningite tuberculeuse. Le BCG est plus efficace lorsqu'il est administré aux enfants d'âge scolaire mais, dans les collectivités où la TB est fréquente, c'est beaucoup trop tard pour protéger l'enfant de la maladie [OMS, 2005]. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et les tests cutanés tuberculiniques (TCT) sont actuellement les seuls moyens de dépister la TBIL malgré leur faible sensibilité et spécificité [FARES, 2003]. Il y a des résultats faux négatifs chez les très jeunes enfants, les nourrissons de moins de trois mois et les patient immunocompromis [Newton SM. et al., 2008], mais aussi des faux positifs chez des personnes non infectées qui ont été vaccinées par le BCG ou qui ont été infectées par des mycobactéries non tuberculeuses provenant de l'environnement.

3. Le diagnostic de TB pulmonaire chez l'enfant

Il est plus difficile que chez l'adulte du fait de l'absence de signes cliniques et radiologiques spécifiques. La TB pulmonaire à frottis négatif est la forme la plus courante : moins de 20% d'échantillons des crachats obtenus chez l'enfant tuberculeux sont en effet positifs à l'examen microscopique [Nakaoka H *et al.*, 2006]. Il est difficile d'avoir une expectoration de l'enfant, surtout avant l'âge de 6 à 8 ans, pour réaliser l'examen microscopique sur crachat qui est la méthode conventionnelle de diagnostic. Par ailleurs, les formes extra-pulmonaires sont fréquentes notamment la TB ganglionnaire.

Des études récentes ont toutefois montré que lorsque les programmes de santé se mettaient à dépister activement la TB des enfants, ils dénombraient des cas beaucoup plus nombreux que prévu. À Karachi (Pakistan) en 2011, l'utilisation d'une application électronique sur téléphone portable pour repérer les personnes qui devaient passer un test de dépistage de la TB et les accompagner ensuite à l'hôpital ou dans un dispensaire a eu pour résultat une augmentation de 600% de la détection de la TB pulmonaire chez les enfants [Aamir Khan, 2011].

Il est indispensable de dépister précocement la TB chez l'enfant, surtout chez les enfants en contact familial avec un patient tuberculeux. Les moyens pour obtenir des échantillons de crachat chez les enfants incluent le tubage gastrique, la méthode du crachat induit et le lavage broncho-alvéolaire.

La méthode du crachat induit est une technique simple et sans danger que l'on peut pratiquer dans les hôpitaux ou les centres de santé périphériques [Moore HA et

al.,2011]. Elle est indiquée chez les patients qui ne peuvent pas fournir une expectoration spontanée, surtout les enfants très jeunes (moins de 6-8 ans) [OMS, 2005] ou chez ceux qui produisent des crachats de mauvaise qualité (crachats salivaires). Cette méthode permet d'avoir plus d'échantillons de bonne qualité et un meilleur rendement du dépistage microscopique.

II. JUSTIFICATION

Au Laos, les taux d'incidence et de prévalence sont estimés respectivement à 90 et 130 pour 100.000 habitants en 2010, des chiffres qui sous estiment probablement la réalité. Seulement 1,5% de tous les nouveaux cas notifiés de crachats positifs sont des enfants de moins de 15 ans [OMS 2010]. Au nord du Laos, la prévalence de la TB primo-infection latente est de 26-36% chez les enfants vivant au contact de patients tuberculeux [Nguyen TH et *al.*, 2009].

La TB chez l'enfant est plus grave que chez l'adulte et doit être traitée précocement. Mais le diagnostic est difficile et le dépistage des enfants vivant au contact d'adultes tuberculeux n'est pas pratiqué systématiquement au Laos.

En septembre 2009, la culture des mycobactéries a été mise en place au laboratoire National de référence pour la TB à l'hôpital Mahosot ainsi que dans 2 laboratoires périphériques (provinces de Savannakhet et Luang Namtha) (PNLT, Laos, 2010).

La méthode du crachat induit.

Une étude réalisée à Cap Town en Afrique du Sud a montré que l'utilisation de cette méthode pour la confirmation microbiologique de la TB était faisable, sûre et efficace chez l'enfant. Cette méthode peut augmenter de 21,6% le rendement du diagnostic de la TB chez l'enfant [Moore HA et *al.*, 2011].

La méthode du crachat induit par une solution saline hypertonique nébulisée a été rapportée comme ayant un rendement supérieur à celui des lavages gastriques [Zar HJ et *al.*, 2000, 2005], mais la faisabilité de cette technique n'a pas été testée en dehors du milieu hospitalier.

III. QUESTION DE RECHERCHE

Est-ce que la méthode du crachat induit augmente le rendement du dépistage de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant ?

IV. OBJECTIFS

1. Objectif principal

Évaluer les performances de la méthode du crachat induit

2. Objectifs spécifiques

- Évaluer la faisabilité et la sécurité de la méthode crachat induit dans les hôpitaux périphériques et les centres de santé.
- Déterminer le pourcentage de TB dépistés par cette méthode chez les enfants vivant au contact d'un patient adulte connu pour avoir une TB à frottis positifs.
- Déterminer par la pratique simultanée de tests intradermiques à la tuberculine, la prévalence de la TB infection latente chez ces enfants.

V. PATIENTS ET METHODES

1. Type d'étude

Etude prospective transversale

2. Lieu et durée de l'étude

L'étude a durée 4 mois (mars - juin 2012) à l'hôpital provincial de Sékong et dans les districts de Lamam et Thatèng.

3. Population étudiée

Tous les enfants (âge <15 ans) vivant dans la province de Sékong, au contact d'un adulte porteur d'une TB bacillifère récente confirmée.

4. Taille d'échantillon et échantillonnage

La taille d'échantillon a été calculée à l'aide du logiciel nQuery Advisor 7.0. Avec un risque alpha de 5%, une précision de 9% et un taux de prévalence estimé à 31% de TB chez l'enfant en référence à l'étude à Louangnamtha en 2009, on obtient 102 patients en total [Dixon *et al.*, 1983].

Nous avons pris la liste des patients adulte avec TB bacillifère confirmée entre janvier 2010 et mars 2012 dans les registres de TB des districts de Lamam et Thatèng de la province de Sékong.

5. Définition des cas

- Patient TB adulte : cas diagnostiqué par le résultat positif de l'examen de crachat (présence de BAAR).
- TB-infection (ou primo-infection latente) : positivité isolée du test IDR à la tuberculine en l'absence de signes cliniques.

- TB-maladie (ou primo-infection patente) : présence de signes cliniques et radiologiques avec bactériologie des crachats positive. Elle peut s'accompagner d'une IDR négative, notamment chez les patients VIH+.
- Test de Mantoux (ou IDR à la tuberculine) positif : induration > 10 ou 15 mm selon vaccination antérieure par le BCG (voir ci dessous).

Il n'indique pas en soi la présence ou l'extension d'une TB-maladie. Il témoigne d'une hypersensibilité retardée à la tuberculine induite soit par la vaccination BCG, soit par un contact avec le bK.

- Durée de contact : temps des premiers symptômes jusqu'au traitement.

6. Critères d'inclusion

Enfant vivant au contact d'un adulte tuberculeux, qu'il présente ou non des symptômes évocateurs de TB.

7. Critères d'exclusion

- Enfants de moins de 1 mois.
- Enfants asthmatiques.

8. Plan d'analyse

Les données ont été saisies par le logiciel EpiData 3.1 et analysées par le logiciel Stata 8.0. Nous avons comparé les variables en utilisant le test de Chi2 ou Fisher exact, le test de Student et d'Anova (pour les variables quantitatives à la distribution normale) et le test de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis (pour celles à la distribution anormale). Le seuil de signification de 5% (<0.05) a été retenu.

9. Aspect éthique

Le protocole a reçu l'approbation du Comité d'Éthique National du Ministère de la santé du Laos (N° 031/NECHR du 3 avril 2012). Il a été soumis à l'autorisation du chef de Département Provincial de la Santé de Sékong, du Directeur de l'hôpital provincial, des 2 hôpitaux de district et les chefs de villages. Nous avons expliqué clairement à chaque famille les objectifs et le protocole de l'étude. Le questionnaire et les prélèvements ont été réalisés après obtention de leur consentement.

10. Procédure suivie

- Examen physique

Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un examen clinique complet. La présence d'une cicatrice de vaccination par le BCG, les antécédents, la notion de contact avec un tuberculeux, les signes et les symptômes évocateurs de TB ont été relevés et enregistrés sur une fiche-questionnaire standardisée.

- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

Tous les patients ont eu une injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine (TUBERTEST[®], Sanofi Pasteur SA, France) à la face antérieure de l'avant-bras gauche selon la méthode de Mantoux. Le résultat est lu 72 heures après : lorsque le diamètre de l'induration cutanée dépasse 10 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG, ou 5 mm en cas de séropositivité VIH, et 15 mm chez ceux qui ont été vaccinés par le BCG, on considère le résultat comme significatif ou positif [OMS, 2003].

- Crachats induits

Le recueil de crachats chez les enfants s'est fait par la méthode du crachat induit (expectoration provoquée). La mesure de SpO₂ est faite avant, durant et à la fin du protocole. On mélange le sérum salé hypertonique 3% avec de la ventoline 2,5 mg, 2 ml pour éviter le bronchospasme, puis on fait inhaler le nébulisat à l'enfant pendant 15-20 minutes au moyen d'un appareil à aérosol standard. Deux échantillons de crachats seront recueillis dans les boîtes stériles 2 jours consécutifs. Après le prélèvement, l'enfant est maintenu en observation pendant 30 minutes.

- Diagnostic microbiologique

Les échantillons de crachats ont été transportés au laboratoire Central de la TB de Vientiane le jour même ou ont été conservés dans le réfrigérateur pendant la nuit et transportés le lendemain pour le diagnostic microbiologique. Une partie des échantillons de crachat servait à préparer des frottis colorés au Ziehl-Neelsen pour l'examen microscopique. L'autre partie a été mise en culture sur milieu d'Ogawa au laboratoire Central de la TB de Vientiane. Les résultats étaient exprimés suivant l'échelle semi-quantitative recommandée par l'UICTMR (Tableau 1).

Tableau 1: Échelle semi-quantitative des résultats de bacilloscopie des expectorations recommandée par l'UICTMR

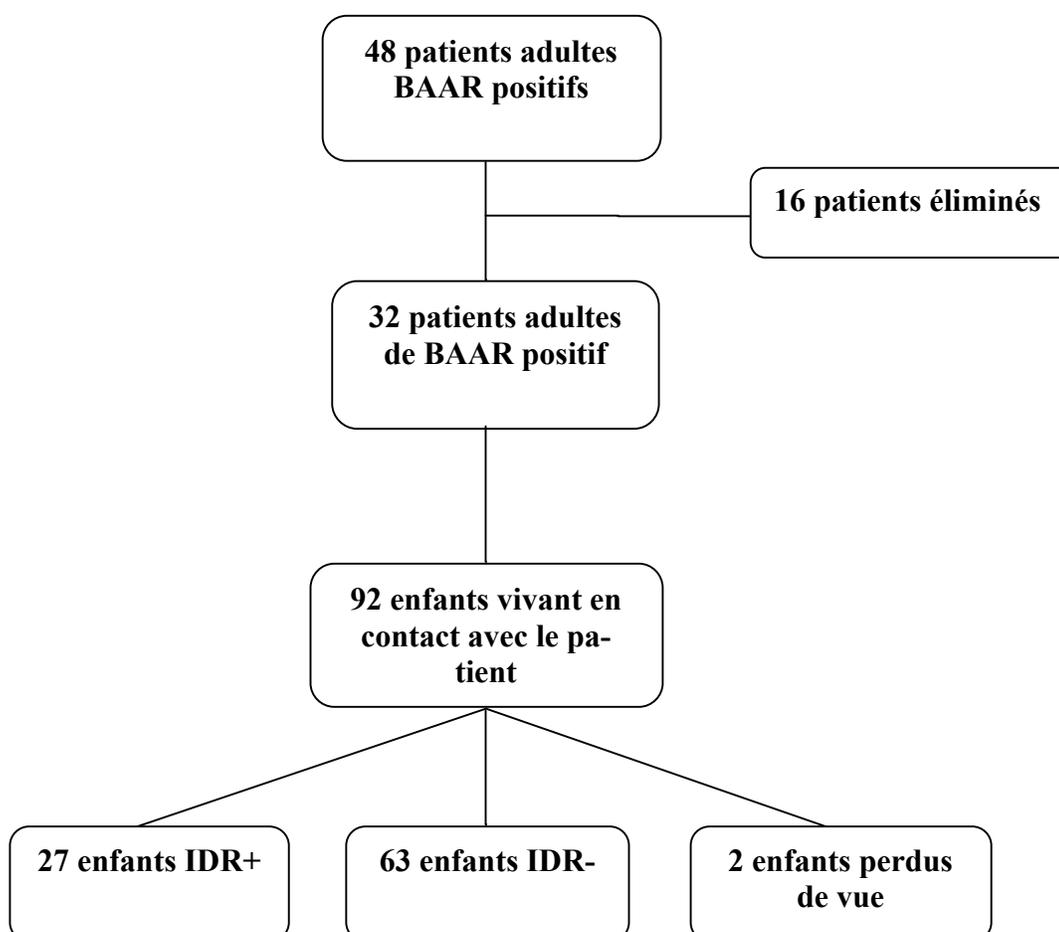
Nombre de BAAR	Résultat
Pas de BAAR sur au moins 100 champs	0
1 à 9 BAAR sur 100 champs	±
10 à 99 BAAR sur 100 champs	+
1 à 10 BAAR par champ sur au moins 50 champs	++
> 10 BAAR par champ sur au moins 20 champs	+++

VI. RÉSULTATS

1. Population étudiée

L'étude s'est déroulée de mars à juin 2012. Elle comportait une visite au domicile de 48 patients (cas index) ayant eu une TB déclarée avec BAAR positifs depuis 2010 dans 26 villages de 2 districts. Seize visites n'ont pu être effectuées : 4 fois pour absence du patient (8,3%), 5 fois par manque d'enfant de moins de 15 ans (10,4%), 3 fois pour adresse inexacte (6,3%) et 4 fois par défaut d'accessibilité au village (8,3%). Au total, l'étude a porté sur 32 cas index (66,7% de l'effectif attendu) et 92 enfants vivant à leur contact.

Figure 1 : Population étudiée



2. Caractéristiques des patients adultes (cas index)

Les 32 patients tuberculeux adultes avaient été dépistés par l'examen microscopique des crachats : 15 sujets (46,9%) en 2010, 13 (40,6%) en 2011 et 4 (12,5%) en 2012. Ils ont reçu 8 mois de traitement antituberculeux (2RHZE/6HE) selon les recommandations du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) du Laos.

Parmi ces patients, 25 (78%) avaient une bacilloscopie très positive (BAAR+++), 4 (12,5%) avaient une bacilloscopie moyenne (BAAR++). Neuf (28,1%) étaient en cours de traitement et 23 (71,9%) avaient terminé les 8 mois de traitement (tableau 2).

Tableau 2: Caractéristiques des patients tuberculeux adultes.

Variable	N	%
Total	32	100
Bacilloscopie		
- BAAR +	3	9,4
- BAAR ++	4	12,5
- BAAR +++	25	78,1
Traitement anti-TB		
- en cours	9	28,1
- terminé	23	71,9

3. Caractéristiques des enfants

Nous avons inclus 92 enfants dans les districts Lamam (50%) et Thateng (50%). Le sex ratio était égal à 0,84. L'âge moyen était de 7,6 ans (CI 95% : 6,71-8,52) avec des extrêmes de 3 mois à 15 ans. La plupart (40%) étaient d'ethnie Alack, les autres étant Lao loum (30%) ou Katu (28%). Onze enfants de plus de 6 ans (12%) n'étaient pas scolarisés (tableau 3).

Table 3: Caractéristiques des enfants

Variabiles	Nombre	Pourcentage
Total	92	100%
Sexe		
- masculin	42	45,65
- féminin	50	54,35
Age (années)		
- moyen	7,6	
- IC95%	6,71-8,52	
Groupe d'âge		
- ≤ 5 ans	31	33,7
- 6-10 ans	34	36,95
- 11-15 ans	27	29,35
District		
- Lamam	46	50
- Thateng	46	50
Ethnie		
- lao loum	28	30,4
- katu	26	28,3
- alack	37	40,2
- talieng	1	1,1
Éducation		
- avant l'âge scolaire (<6 ans)	28	30,4
- pas scolarisé	11	12
- primaire	43	46,7
- secondaire	10	10,8

4. Exposition à une source de contamination

Parmi les 92 enfants exposés, 45 (49%) vivaient au contact de parents infectés et 34 (37%) auprès de grands parents infectés. Pour 78 enfants exposés (84,8%), ces adultes étaient fortement bacillifères (BAAR \geq +++). La durée moyenne de contact était de 14,33 mois (IC95% : 12,52-16,13). Le nombre moyen de personnes vivant sous le même toit était de 9,26 (IC95% : 8,64-9,87). Quarante quatre enfants (47,8%) vivaient dans une maison n'ayant qu'une seule chambre et 52 (56,5%) dormaient dans la même chambre que le sujet tuberculeux (tableau 4).

Table 4: Lien familial avec le cas index et caractéristiques d'exposition des enfants

Variable	Nombre	%
Total	92	100
Lien familial		
- parents	45	48,9
- grands parents	34	37
- frère/sœur	2	2,2
- oncle/tante	8	8,7
- cousin/cousine	3	3,3
Durée de contact (mois)		
- moyenne	14,33	
- IC95%	12,52-16,13	
Bacilloscopie du cas index		
- BAAR +	6	6,5
- BAAR ++	8	8,7
- BAAR +++	78	84,8
Traitement anti-TB du cas index		
- en cours	21	22,8
- terminé	71	77,2
Nombre de personnes dans le foyer.		
- moyenne		
- IC95%	9,26 (3-15)	
Maison à une seule pièce	8,64-9,87	
Distance maison-centre de santé (km).		
- moyenne	5,62 (0,2-25)	47,8
- IC95%	4,40-6,83	
-Jouer avec le patient.	78	84,8
-Dormir dans la même pièce.	52	56,5
-Partager la cigarette	1	1,1

5. Signes et symptômes des enfants

Parmi les 92 enfants, 10 (10,9%) toussaient : la toux durait depuis moins de 15 jours pour 5 enfants et depuis plus de 15 jours pour les 5 autres (extrêmes : 4 à 30 jours). Un seul enfant était fébrile depuis 4 jours. Aucun cas d'amaigrissement n'a été révélé à l'interrogatoire des parents. À l'auscultation pulmonaire, 4 enfants avaient des râles crépitants et un des râles sibilants. Aucun enfant n'avait de ganglions. Une cicatrice de vaccination BCG était notée chez 61 enfants (66%). Seulement 7 (7,6%) avaient reçu un traitement préventif par l'isoniazide (tableau 5).

Table 5: Antécédents, signes et symptômes cliniques des enfants.

Variables	Nombre	Pourcentage
Total	92	100%
Symptômes		
- toux	10	10,9
- fièvre	1	1,1
- perte de poids	0	0
- sueurs nocturnes	0	0
Auscultation pulmonaire		
- râles crépitants	4	4,4
- râles sibilants	1	1,1
Vaccination de BCG		
- cicatrice	61	66,3
- carnet de vaccination	9	9,8
Traitement préventif par INH		
- oui	7	7,6
- non	80	92,4
Tabagisme	7	7,6

6. Crachats induits

En utilisant la méthode de crachat induit, nous avons pu obtenir une expectoration seulement chez 21 enfants (22,8%). Dix enfants (10,9%) ont pu fournir 2 échantillons et 11 enfants (11,9%) un échantillon. Au total, 31 échantillons de crachat ont pu être recueillis. Parmi les 21 enfants, ce sont les 10 enfants de la tranche d'âge 11-15 ans qui ont fourni le plus de crachats (37%). Sur les 10 enfants qui toussaient, 6 (60%) ont pu fournir des crachats (tableau 6).

Table 6: Recueil d'échantillons par la méthode du crachat induit.

Variables	Obtention de crachats		P
	Non 71	Oui 21	
Sexe			
- masculin	33 (78,6)	9 (21,4)	0,9
- féminin	38 (76)	12 (24)	
Groupe d'âge			
- ≤ 5 ans	30 (96,8)	1 (3,2)	0,008
- 6-10 ans	24 (70,6)	10 (29,4)	
- 11-15 ans	17 (63)	19 (37)	
Symptômes			
- Toux	4 (40)	6 (60)	0,007

Chez 51 enfants (55,4%), aucune réaction de toux n'a été obtenue. Une toux sèche a été induite chez 18 enfants et une toux grasse chez 2 enfants, mais ils n'ont pas pu cracher (tableau 7).

Table 7 : Résultats de l'expectoration induite sur 92 enfants testés

Réaction à l'induction	N de sujets	%
- toux sèche	18	19,6
- toux grasse mais ne peux pas cracher	2	2,2
- cracher avec toux	7	7,6
- cracher sans toux	14	15,2
- aucune réaction	51	55,4
Expectoration obtenue	21	22,8

(31 échantillons)

Parmi les enfants ayant réagi à la méthode de crachat induit, et sur 31 échantillons obtenus, aucun frottis examiné au Ziehl Neelsen ni aucune culture n'ont été positifs.

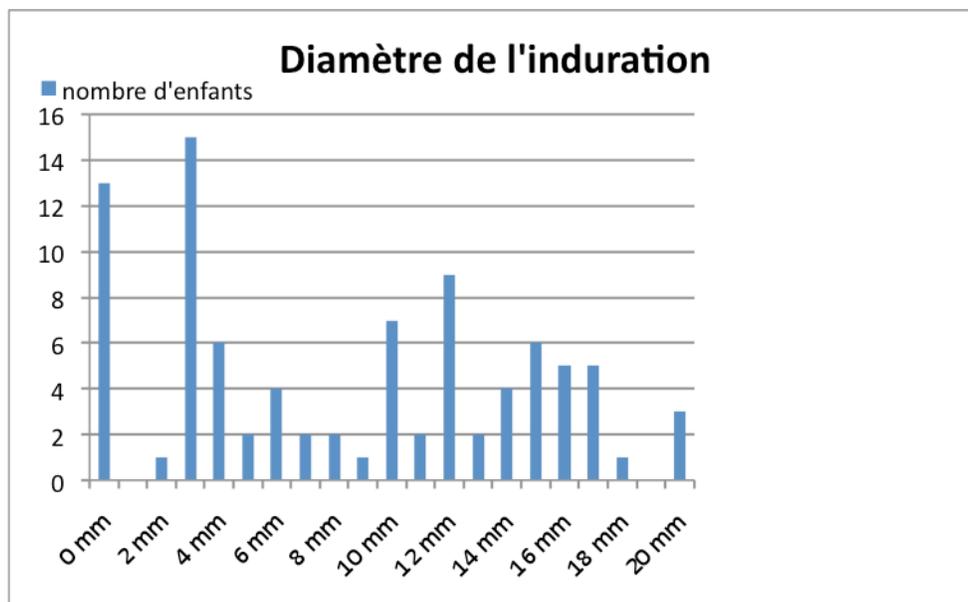
7. Résultats de l'IDR

Sur 92 enfants, nous avons pu faire le test IDR à 90 enfants (97,8%). Parmi ces 90 enfants, 44 (48,9%) étaient positifs (diamètre de l'induration ≥ 10 mm). Selon les références de l'OMS (diamètre de l'induration ≥ 10 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG et ≥ 15 mm chez les vaccinés), il y avait 27/90 (30%) enfants positifs (tableau 8).

Table 8: Résultat de l'IDR.

Variables	Nombre	Pourcentage
Test IDR		
- oui	90	97,8
- non (enfant perdu de vue)	2	2,2
Résultat		
- positif	27	30
- négatif	63	70

Figure 2 : Distribution des diamètres d'induration de l'IDR à la tuberculine chez 90 enfants.

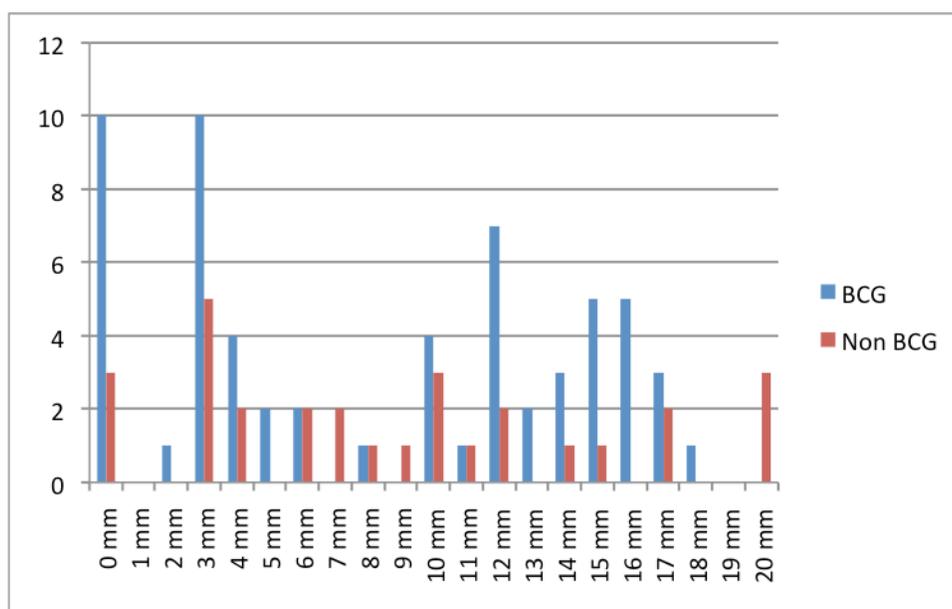


Le diamètre moyen d'induration était de 8,25 mm, IC95% : [6,98-9,52]. Le mode était 3 mm, la médiane était 8 mm, les valeurs extrêmes étant de 0 et 20 mm.

Le plus fort taux d'IDR positives (35,3%) était observé dans la tranche d'âge 6-10 ans.

Quatorze enfants vaccinés par le BCG (23%) avaient une IDR positive et 13 (44,8%) parmi les non vaccinés ($p=0,03$). Un seul des 7 enfants (14,3%) ayant reçu un traitement préventif par l'INH avait une IDR positive (tableau 9).

Figure 3 : Distribution des diamètres d'induration du test IDR selon les antécédents de vaccination par le BCG.



≥ 10mm = IDR positive chez les non vaccinés par BCG

≥ 15 mm = IDR positive chez les vaccinés

Treize enfants (44,8%) avaient une IDR positive (≥10 mm, donc considérée comme indiquant une tuberculose infection latente chez les non vaccinés par le BCG) et 14 enfants (22,95%) une IDR ≥ 15 mm (seuil de TB infection latente chez les vaccinés) (Figure 3).

Vingt-et-un (27,6%) enfants IDR positifs vivaient avec un sujet index fortement bacillifère (BAAR +++), 50% avec un patient moyennement bacillifère (BAAR ++). Seize (36,4%) vivaient dans une maison à une seule pièce et 11 (23,9%) dans une maison à plusieurs pièces. Vingt-six enfants (33,8%) jouaient avec le patient index. Dix huit (35,3%) dormaient dans la même chambre que le patient index. Un enfant (100%) partageait la cigarette avec le cas index (tableau 9).

Table 9: Caractéristiques des enfants ayant une IDR positive.

Variable	Total	IDR négative	IDR positive	p
	90 (100)	63 (70%)	27 (30%)	
Sexe				
- masculin	41	27 (65,85)	14 (34,15)	0,4
- féminin	49	36 (73,5)	13 (26,5)	
Groupe d'âge				
- ≤ 5 ans	31 (34,4)	23 (74,2)	8 (25,8)	0,6
- 6-10 ans	34 (37,8)	22 (64,7)	12 (35,3)	
- 11-15 ans	25 (27,8)	18 (72)	7 (28)	
Vaccination par BCG				
- vacciné	61 (67,8)	47 (77)	14 (23)	0,03
- non vacciné	29 (32,2)	16 (55,2)	13 (44,8)	
Traitement préventif	7 (7,8)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,8
Bacilloscopie du cas index				
- BAAR +	6 (6,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,4
- BAAR ++	8 (8,9)	4 (50)	4 (50)	
- BAAR +++	76 (84,4)	55 (72,4)	21 (27,6)	
Lien familial				
- parents	44 (48,9)	25 (56,8)	19 (43,2)	0,004
- grands parents	34 (37,8)	30 (88,2)	4 (11,8)	
- frère/sœur	2 (2,2)	2 (100)	0	
- oncle/tante	7 (7,8)	3 (42,9)	4 (57,1)	
- cousin/cousine	3 (3,3)	3 (100)	0	
Jouer avec l'adulte TB	77 (85,6)	51 (66,2)	26 (33,8)	0,05
Dormir dans la même chambre	51 (56,7)	33 (64,7)	18 (35,3)	0,2
Maison avec 1 seule pièce	44 (48,9)	28 (63,6)	16 (36,4)	0,2

VII. DISCUSSION

Il s'agit de la première étude de dépistage de la tuberculose chez l'enfant par la méthode du crachat induit réalisée au Laos. Elle avait pour but (i) d'évaluer les performances de cette méthode pour obtenir un crachat chez l'enfant et (ii) de déterminer par la pratique de tests tuberculiques la prévalence de la TB infection latente chez les enfants vivant en contact avec un patient bacillifère.

Cette étude, réalisée sur 92 enfants vivant dans la maison d'un patient tuberculeux, n'a permis d'obtenir un crachat que chez 22,8% des enfants, soit 31 échantillons. La mise en œuvre de la méthode du crachat induit n'a pas été difficile et n'a pas été suivie d'effets indésirables. Elle peut être réalisée au niveau périphérique comme dans les dispensaires. En prenant le temps d'expliquer la procédure, la méthode du crachat induit a été bien acceptée par les enfants et les parents. Malgré cela, la moitié des enfants n'a pas eu de réaction d'expectoration avec cette méthode. Parmi les échantillons de crachat recueillis, aucun n'était positif à l'examen microscopique et à la culture. Un tiers des enfants avaient une IDR positive.

Plusieurs travaux ont montré que la méthode du crachat induit pouvait être pratiquée chez l'enfant. Dans l'étude réalisée en Afrique du Sud, cette méthode a été appliquée avec succès chez 99% des enfants testés (268/270), le plus jeune ayant 3 mois [Moore HA *et al.*, 2011]. Dans notre expérience, la méthode n'a réussi que chez un enfant sur cinq, l'enfant le plus jeune qui a pu fournir le crachat ayant 5 ans. Dans une autre étude conduite en Afrique du Sud, le taux de réussite était de 95% et 48% des enfants avaient moins de un an [Zar *et al.*, 2000]. Dans notre étude, la majorité des crachats obtenus (37%) provenait des grands enfants (11-15 ans). La différence de rendement s'explique surtout par le fait que les enfants enrôlés dans les études sud-africaines étaient tous symptomatiques et suspects de TB pulmonaire alors que notre dépistage a porté sur des enfants en majorité asymptomatiques.

Malgré le succès du crachat induit, une étude réalisée au Canada en 2010 a montré que chez les patients suspects de TBP, un important pourcentage de médecins préfèrent commencer par une bronchoscopie fibre-optique (BFO) [Olsen *et al.*, 2010].

Notre étude n'a trouvé aucun échantillon positif à l'examen microscopique et en culture. Par contre, l'étude sud-africaine de 2011 a montré que 10,7% des échantillons obtenus par la méthode du crachat induit étaient positifs (12 cultures et 17 frot-tis), représentant 21,6% de rendement diagnostique supplémentaire [Moore *et al.*, 2011]. Une autre étude menée en 2005 a pu trouver jusqu'à 25% de positifs [Zar *et al.*, 2005]. Ici encore, l'absence de preuve bactériologique d'infection TB dans notre échantillon est à rapprocher du fait que ces enfants étaient des sujets contact asymptomatiques.

La couverture vaccinale par le BCG dans la province de Sékong en 2011 était de 72%. Dans notre étude, 66% des enfants ont été considérés comme "vaccinés" au vu d'une cicatrice sur l'épaule droite. Ce taux est un peu supérieur à celui relevé en 2006 (63%) dans la province de Louangnamtha au nord du Laos [Nguyen TH, 2009]. Cependant, l'absence de cicatrice sur l'épaule droite n'est pas la preuve de non vaccination. Les enfants sans cicatrice ont peut-être été vaccinés, mais cela ne peut pas être prouvé à cause de l'absence de document justificatif de vaccination.

Notre étude montre que 30% des enfants vivant en contact avec un patient tuberculeux ont une TB infection latente, similaire au taux de 31% observé en 2009 à Luangnamtha [Nguyen TH, 2009]. La proportion d'enfants ayant une TBIL était inférieure à celles rapportée dans d'autres études dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Des taux atteignant 47,8%, 55,6% et 69,2% ont été rapporté à Bangkok [Tornee S, 2004], Chiang Rai [Morrison J et al., 2008] et aux Philippines [Salazar GE et al., 2001], respectivement. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence : la faible densité de population et la faible prévalence du VIH du Laos. Mais on sait que l'IDR a une faible sensibilité pour détecter l'infection tuberculeuse en particulier chez les enfants co-infectés par le VIH.

Les enfants vivant en contact avec un cas index devraient recevoir une chimioprophylaxie. Un traitement de 6 mois par l'isoniazide est recommandé, suivi par une vaccination de BCG chez les enfants non vaccinés. Cette chimioprophylaxie réduit significativement la progression vers la TB maladie chez les enfants contact [Marris BJ et al., 2006]. Cependant, malgré les recommandations du PNLT, le taux de traitement préventif de la TB par l'isoniazide chez les enfants vivant au contact d'un sujet TB reste très insuffisant, seulement de 7,6% dans notre étude. Celui-ci traduit l'absence de recherche systématique des sujets contact autour des nouveaux cas de TB, la mauvaise gestion du stockage de l'isoniazide dans certaines provinces et la connaissance limitée des recommandations nationales.

Avec un seuil de positivité de 15 mm chez les enfants vaccinés par le BCG, on peut considérer que la vaccination BCG ne peut pas influencer le résultat du test IDR. Le taux d'IDR positives était d'ailleurs significativement plus élevé chez les enfants non vaccinés par le BCG que chez les vaccinés ($p=0,03$).

Il a été montré que 50% des nourrissons développent une TB maladie après 3 à 9 mois de TB infection, ainsi que 25% des enfants de 1-5 ans et 15% des adolescents après 1 à 2 années de TB infection [Salazar GE *et al.*, 2001]. L'évolution vers la TB maladie est corrélée avec la taille de l'IDR [Jurg B et al., 2007]. Ceci justifie une surveillance continue des enfants en contact avec les patients tuberculeux, en particulier chez les enfants avec une taille IDR élevée.

La TB infection latente chez l'enfant n'est pas significativement associée à la charge de BAAR du cas index, ni avec le fait de jouer ou de dormir dans la même chambre que lui. Ces paramètres sont probablement secondaires en comparaison avec la durée d'exposition.

Au total, cette étude permet de conclure que la méthode du crachat induit n'est pas une méthode appropriée pour le dépistage de la TB chez des enfants asymptomatiques. Il n'en reste pas moins que cette méthode occupe une place de choix parmi les moyens de sensibilisation du diagnostic de la TBP et qu'elle est souvent préférée au tubage gastrique, même chez l'enfant [Zar et al., 2005]. De plus, cette étude a montré que la méthode est applicable dans de bonnes conditions de sécurité en dehors du milieu hospitalier en la pratiquant selon une procédure standardisée (annexe 2).

Limites et biais

L'étude a été limitée par la petite taille d'échantillon. L'enquête n'a duré que 14 semaines et a été restreinte pour des raisons budgétaires. On ne connaissait pas le statut VIH des enfants examinés. L'enquête n'a pu être conduite qu'auprès des familles dans lesquelles un cas de TB avait été identifié. Il n'a pas été possible de recruter des enfants symptomatiques suspects de TB, ceux-ci n'étant pas adressés à l'hôpital provincial, mais aux Centres de santé. De plus, au moment de l'enquête, un certain nombre d'enfants n'étaient pas au village.

Perspectives

Le diagnostic de la TBP chez l'enfant demeure difficile et nécessite des méthodes performantes utilisables hors du milieu hospitalier. La méthode du crachat induit sera à évaluer dans une population d'enfants suspects de TB, éventuellement en comparaison avec d'autres techniques comme le string test qui semble aussi bien toléré chez l'enfant [Chow *et al.*, 2006].

VIII. CONCLUSION

Les enfants vivant dans l'entourage d'un patient TB ont un risque très élevé de développer une TBIL. Ceci témoigne de la non application des mesures de prévention de la TB. La chimioprophylaxie des enfants exposés est une mesure indispensable pour prévenir l'évolution vers la TB maladie.

Le méthode du crachat induit est facile à mettre en œuvre en dehors de l'hôpital et est bien acceptée, même chez le jeune enfant. Mais elle ne présente aucun intérêt pour le dépistage de la TB chez les sujets asymptomatiques non suspects de TB.

RÉFÉRENCES

- Barben J, Hammer J, Zellweger JP. Diagnostic et traitement de la tuberculose latente chez l'enfant. *Paediatrica*. 2007; 18 (3).
http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2009/2009-32/2009-32-367.PDF
- Chow F, Espiritu N, Gilman RH, Gutierrez R, Lopez S, Escombe AR, Evans Carlton AW and Moore David AJ. La cuerda dulce - a tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:67
- Dixon WJ, Massey, F. J. Introduction to Statistical Analysis. 4th Edition McGraw-Hill. 1983:105-7.
- Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Éducation à la Santé (FARES). Recommandations concernant le dépistage cible et le traitement de l'infection tuberculose latente. 2003.
<http://www.fares.be/documents/recomm.pdf>
- Gaudelus J. Tuberculose de l'enfant. *La revue du praticien*. 2002;52:2133-8.
- Khan A. Electronic Recording and reporting at Indus Hospital, Karachi, Pakistan. 2011.
http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/presentation_pakistan_khan.pdf.
- Marais BJ, van Zyl S, Schaaf HS, van Aardt M, Gie RP, Beyers N: Adherence to isoniazid preventive chemotherapy: a prospective community based study. *Arch Dis Child* 2006, 91:762-765.
- Moore HA, Apolles P, de Villiers PJT, Zar HJ. Sputum induction for microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in a community setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1185-90.
- Morrison J, Pai M, Phillip J, Hopewell C. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income country : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:259-68.
- Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(6):1383-8.
- Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E and Kampmann B. Paediatric Tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510.
- Nguyen TH, Odermatt P, Slesak G, Barennes H. Risk of latent tuberculosis infection in children living in households with tuberculosis patients: a cross

- sectional survey in remote northern Lao People's Democratic Republic. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9(96):1471-2334-9-96.
- Olsen SR, Long R, Tyrrell GJ, Kunimoto D. Induced sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: Is it useful in clinical practice? *Can Respir J*. 2010; 17(4):e81-e84.
- OMS. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant. TB/HIV: Manuel clinique. 2005.
- OMS. Global Tuberculosis Control. WHO report 2011
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf.
- OMS. La tuberculose de l'enfant reste négligée bien que les remèdes existent. 2012.
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/tb_20120321/fr/index.html.
- OMS. Recommandations pour les Programmes Nationaux de Tuberculose sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants. Chapitre 1 : Introduction et diagnostic de la tuberculose chez les enfants. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1091-7.
- OMS. Treatment of Tuberculosis : Guidelines for National Programmes, 3rd edition. 2003. WHO/CDS/TB/2003.313.
- OMS. Tuberculosis Profile. Lao People's Democratic Republic. 2010.
- Salazar GE, Schmitz TL, Cama R, Sheen P, Franchi LM, Centeno G, Valera C, Leyva M, Montenegro James S, Oberhelman R, *et al.*: Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. *Pediatrics* 2001, 108:448-453.
- Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P: Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004, 35:375-383.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *The Lancet*. 2005;365:130-4.
- Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, Roux P, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child*. 2000;82(4):305-8.

ANNEXES

ANNEXE 1: QUESTIONNAIRE

ID : _____

Code du 1^{er} crachat : _____

Date de l'enquête: ___/___/___

Code du 2^e crachat : _____

I. Information du patient (Enfant)

Nom : _____

Téléphone : _____

Age : _____ ans, _____ mois

Sexe : 1=Garçon, 2=Fille

Village : _____ District : _____ Province : _____

Ethnie : 1=Lao loum, 2=Lao song, 3=Lao theung _____

Religion : 1=Bouddhiste, 2=Chrétien, 3=Animiste, 4=Autre

Education : 0=pas en âge scolaire < 6 ans, 1=pas scolarisé, 2=primaire, 3=secondaire

Poids : _____ kg

Taille : _____ , _____ m

II. Histoire de la maladie

01	Toux	0=Non, 1=Oui
02	Durée	_____ mois / _____ jours
03	Caractéristique de la toux	1=Toux sèche, 2=Toux productive
04	Fièvre	0=Non, 1=Oui
05	Durée	_____ mois, _____ jours
06	Indice de masse corporelle	_____
07	Perte de poids	0=Non, 1=Oui
08	si oui, de combien de kgs ?	_____ kg
09	Sueurs nocturnes	0=Non, 1=Oui
10	Vaccination de BCG	0=Non, 1=Oui
11	Carnet de vaccination	0=Non, 1=Oui
12	Cicatrice de BCG	0=Non, 1=Oui
13	Traitement préventif de TB	0=Non, 1=Non (>5ans), 2=Oui
14	Auscultation pulmonaire	0=Normal, 1=Anormal _____
15	Ganglions	0=Non, 1=Oui
16	Fumer	0=Non, 1=Oui

III. Exposition à une source de contamination

17	Contact avec un tuberculeux	0=Non, 1=Oui
18	Lien familial avec le tuberculeux	1=Parents, 2=Grands-parents 3=Frère/Sœur, 4=Oncle/Tante 5=Cousin/cousine 6=voisin
19	Durée de contact	_____ jours, _____ mois, _____ années
20	Résultat de l'examen de crachat du patient tuberculeux	0=Non fait 1=bK+ 2=bK++ 3=bK+++ 4=Négatif
21	Traitement du patient tuberculeux	0=Non, 1=Oui (terminé) 3 = Oui (en cours) _____ mois
22	Jouer avec le patient	0=Non, 1=Oui
23	Partager couverts, assiettes, bols, verres, etc. avec le patient	0=Non, 1=Oui
24	Dormir dans la même chambre que le patient	0=Non, 1=Oui
25	Partager la cigarette avec le patient	0=Non, 1=Oui

IV. Caractéristiques de la maison et du foyer

26	Nombre de personnes dans la famille	_____ personnes
27	La maison ayant une seule chambre	0=Non, 1=Oui
28	La maison ayant des chambres bien distinguées	0=Non, 1=Oui
29	Distance entre la maison et le centre de santé	_____ km

V. Examens complémentaires

30	Test IDR à la tuberculine	0=Négatif, 1=Positif, 9=pas fait
31	Diamètre de l'induration cutanée	_____ mm
32	Rx pulmonaire	0=Anormal, 1=Normal, 9=pas fait
33	Crachat induit	0=Non, 1=Oui, 9=pas fait
34	Obtention d'une expectoration	0=Non, 1=Oui
35	Caractéristique de l'expectoration	1=Salive 2=Mucoïde 3=Muco-purulent 4=Traces de sang 5=Autres _____
36	Réaction après le crachat induit	0=Rien 1=Toux sèche 2=Toux productive 3=l'enfant tousse mais ne peut pas cracher dans la boîte 4=Autre _____
37	Effet indésirable de l'induction	0=Rien, 1=Nausée, 2=Vomissement 3=Autres _____
38	Résultat de l'examen microscopique	0=Négatif, 1=Positif 9=pas fait/pas de crachat
39	Résultat de la culture	0=Négatif, 1=Positif, 9=pas fait/pas de crachat

ANNEXE 2: PROCEDURE D'EXPECTORATION INDUITE (EI)

- **Indications :**
 - pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez le patient séropositif pour le VIH.
 - tuberculose lorsque le patient ne parvient pas à expectorer ou BK crachats négatifs.
 - diagnostic des pneumonies bactériennes et fongiques
- **Précautions :**
 - Contre-indiquée quand hémoptysie importante (> 100 ml) ou pneumothorax
 - Surveillance de la saturation en oxygène (SpO₂) pendant et 10 minutes après l'EI
 - Chez un patient asthmatique, elle peut déclencher une crise. Si l'EI est absolument nécessaire : faire 2 à 4 bouffées de β -2-mimétiques de courte durée d'action avant l'EI, arrêt au moindre signe d'intolérance.
 - Attention si SpO₂ est inférieure à 90%. Si l'EI est absolument nécessaire : sous surveillance stricte et arrêt au moindre signe d'intolérance.
- **Réalisation :**
 1. à l'écart des autres patients et du passage du personnel soignant et des familles, endroit isolé très bien ventilé car risque de dissémination d'agents infectieux dans l'environnement.
 2. explication de la procédure au patient
 3. Son utilité et son déroulement
 4. Le sérum salé hypertonique a un goût salé et l'EI provoque la toux
 5. L'inhalation doit se faire par la bouche, et le patient est encouragé à respirer profondément
 6. Comment appeler en cas de problème
 7. s'éloigner et laisser le patient seul effectuer la procédure. Si le patient doit être surveillé de façon rapprochée (SpO₂ basse par exemple), le soignant doit porter un masque, si possible FFP2, se mettre derrière le patient et s'éloigner d'au moins un mètre, au mieux de plus de trois mètres.
- **Matériel nécessaire :**
 - 2 pots stériles.
 - 1 ampoule de 10 ml d'eau stérile ppi.
 - 1 ampoule de sérum salé à 20%.
 - 1 nébuliseur
- **Faire une nébulisation de sérum salé hypertonique à 3% :**
 - mélanger 1,5 ml d'une ampoule de NaCl à 20% avec 8 ml d'eau ppi
 - nébuliser pendant 20 minutes, (noter FC, FR, TA, SpO₂ au début et à la fin de l'EI).
- **Recueil :**

8. recueillir la 1^e expectoration dans un 1^{er} pot stérile, et les suivantes dans un 2^e pot stérile ; évaluer l'abondance des expectorations dans le 2^e pot (il faut environ 10 ml) :
 - si l'expectoration est suffisamment abondante :
 - jeter la première expectoration (qui est salivaire) recueillie dans le 1^{er} pot
 - et ne garder que les suivantes (recueillies dans un 2^e pot).
 - si l'expectoration n'est pas satisfaisante, l'attitude dépend de la tolérance de la nébulisation :
 - si la nébulisation a été bien tolérée : répéter la procédure
 - si la nébulisation a été mal tolérée (FR > 30/min, FC > 120/min ou SpO2 < 90%) : ne pas répéter la procédure et envoyer au(x) laboratoire(s) ce qui a pu être recueilli.
 - A envoyer au laboratoire pour bactériologie standard, mycologie (*Pneumocystis jirovecii*, autres champignons), recherche de BK.

ANNEXE 3: LIEU DE TRAVAIL

