

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1627

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2017

par

**Haude COGO**

**SÉVÉRITÉ DE LA TUBERCULOSE EN PÉDIATRIE :**  
**Étude rétrospective descriptive en Ile-de-France 1992-2015**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie POMMELET

Co-Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Albert FAYE

**JURY**

Monsieur le Professeur Yves CHAIX	Président
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL	Assesseur
Monsieur le Professeur Albert FAYE	Assesseur
Monsieur le Docteur François BRÉMONT	Assesseur
Madame le Docteur Marie MITTAINE	Suppléant
Monsieur le Docteur Jean LE GRUSSE	Invité

## REMERCIEMENTS

---

A ma Directrice de thèse,

**Madame le Docteur Virginie POMMELET**, enfin Virginie quoi !

Ancienne Assistante spécialisée de Pédiatrie générale, médecin référent tuberculose, CHU Robert Debré, Paris. Epidémiologiste à l'Institut Pasteur du Laos.

Merci.

De m'avoir transmis le « virus » de la tuberculose. Je l'avais déjà un peu côtoyé à Toulouse, mais maintenant je l'ai à vie ! Grâce à toutes ces consults BK, le dépistage de la crèche, Véro, ces relectures de radio impossibles, ces lectures d'IDR le dimanche, les familles, ceux qui ne viennent pas, ceux qui viennent à 6, leurs cultures, les cultures BK à récupérer, les histoires de vie rocambolesques...

Et parce qu'on a fini par y arriver ! Malgré 4 déménagements, des centaines de contractions, des bras trop courts qui n'arrivent plus au clavier, 2 accouchements, 2 p'tits mecs pleins de vie, 2 grandes filles en plus pour toi, et combien de nuits blanches ? une entorse de la cheville, la canicule (1 semaine à Toulouse, des mois au Laos), la distance (Toulouse-Paris ? Noon ! Toulouse-Vientiane), les problèmes de réseau, Epidata, le recueil papier, les archives de Robert Debré, ton clavier QWERTY, les appels loupés à cause du décalage horaire, des tétés, du réseau.

A la TB. A ta vie à 200%. Et à Augustin.

A mon Co-Directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Albert FAYE,**

PU-PH et Chef de service de Pédiatrie générale, CHU Robert Debré, Paris.

Merci d'avoir accepté sans hésitation de siéger à mon jury de thèse, malgré la distance qui vous sépare du lieu de soutenance et votre emploi du temps.

Merci d'avoir entendu ma motivation il y a de ça quelques années, de m'avoir aidée à surmonter les obstacles administratifs pour pouvoir m'accueillir en inter-CHU dans votre service.

Merci pour ce semestre au cours duquel j'ai tant appris, toujours dans la bonne humeur, et si bien entourée. Par votre gentillesse, votre diplomatie, votre sérénité, vous m'avez apporté tant sur le plan médical que sur le plan humain.

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse, lorsque je vous ai demandé de travailler sur la tuberculose, cela m'a permis d'approfondir mes connaissances sur un sujet qui me passionne, et de ne jamais me lasser de travailler dessus. Merci pour vos conseils et vos remarques tout au long de ce travail.

Merci de me faire confiance en m'offrant un poste de CCA dans votre service, certes parisien, mais c'est bien là à mon sens son seul défaut.

Merci !

Au Président du Jury,

**Monsieur le Professeur Yves CHAIX,**

PU-PH dans le service de Neurologie et Infectiologie pédiatriques, CHU Purpan, Toulouse.

Coordonnateur du DES de Pédiatrie.

Je vous remercie avant tout pour votre écoute et votre compréhension en tant que coordinateur de DES, qualités sans lesquelles je n'aurais pu faire cet internat. Vous avez su répondre à ma motivation, à mes souhaits de hors filière, d'inter-CHU, et à les faire rentrer dans le moule du DES. J'espère que ce travail vous confortera dans ces décisions.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Aux membres du Jury,

**A Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL,**

PU-PH, Chef de service du Service de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Purpan,  
Toulouse.

Je te remercie d'avoir accepté et d'avoir eu la possibilité de siéger à ce jury de thèse.

Au cours de mon hors-filière au SMIT, je te remercie d'avoir rendu le « monde des adultes » un peu moins obscur pour mon esprit de pédiatre, par tes enseignements, ta disponibilité, ton accessibilité.

**A Monsieur le Docteur François BRÉMONT,**

PH et Chef de service du Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, CHU Purpan,  
Toulouse.

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Merci de nous faire partager votre expérience unique dans ce domaine, au sein de l'Hôpital des Enfants de Toulouse.

**A Madame le Docteur Marie MITTAINÉ,**

PH dans le Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, CHU Purpan, Toulouse.

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

C'est avec toi que j'ai vu mon premier cas de tuberculose chez l'enfant, en premier semestre. Premier semestre au cours duquel j'ai beaucoup appris (et beaucoup ri) à tes côtés. C'est donc une jolie boucle que de finir mes études en ta présence.

Merci de nous faire partager ton expérience pédiatrique et adulte dans ce domaine.

**A Monsieur le Docteur Jean LE GRUSSE,**

Pneumo-phtisiologue et Responsable du Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse 31

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence au sein de ce jury de thèse, en tant que membre invité.

Merci de nous faire partager votre regard d'expert sur ce travail, qui je l'espère, vous donnera satisfaction.

Merci également pour votre manière unique de raconter la tuberculose.

Merci pour toutes ces petites choses qui m'ont sorti la tête de mes études...

A **Jérémie**, pour la bataille d'eau, le diadème, Presque-plus-Hulk, le jager, le plateau de fromage, la belle-sœur de Tautavel, les chaussures d'eau vive et le sac étanche, Deluxe et Kitty, Daisy & Lewis, Sucker Punch, « Les sorcières »...« El horror en el lago », Noël dans le 13<sup>ème</sup>, le marchepied, Okabé, Gauthier, les p'tits poissons, les Beuah, les Billy, « coller la petite », le tancarville, le kirithon, notre « Notre père » (Ramen !), les tags de Villejuif... Et quand il a fallu...les cocktayyyls sans alcool, la mimolette pasteurisée, les soirées sans GP, Ha ani couni, Et puis St Malo...Enfin St Milo. Ah oui et les tabulations...Le bonheur quoi !

A **mon père**, pour les carottes râpées et les carne de porc, les retours brecouille de la pêtche à Bidarte, la côte du Rivalet à vélo les veilles de concours, les cadeaux pleins d'acariens, les oies sauvages, Lisboa Gallate (Gaya te ?), Kate Bush et Supertramp...PPCQA.

A **la madre**, pour « les paranoïaques » et les grands battements, Ska-P sur la terrasse et Ayo dans le salon, Karamboladge, les aiguilles dans les costumes et les paillettes dans les cheveux, les « BerTon », les repas sur la terrasse au mois de novembre, les talons sur le carrelage, au pire... Y'a du jambon !

Au **frère**, pour le « pépent », Korben Dallas et Kirikou, pour la X-Box à côté de mon bureau et le skate sur la terrasse, le chapitre 7 d'Harry Potter III et Wingardium Leviosa, Central Perk, les fajitas croates, les frère et sœur tonto du village... Enfin de MontrabeEEEEe.

A **ma grand-mère**, pour le foie au vinaigre/purée et les pâtes aux boulettes au milieu de mes révisions...Et la livraison gratuite ! Les parties de Rummikub au bord de l'eau...Et pour être toujours collectée !

A **Coco**, pour rater si merveilleusement bien ses tartes tatin, pour les histoires de foires et de comptabilité. Et pour être toujours là quand la batterie est à plat !

A mes couzaines,

**Juju**, pour les bêtises (que des bêtises) sur le tableau noir du garage, le caramel raté, nos spectacles : de la lambada à « waka waka » en passant par la danse des canards tecktonik et nos performances « content pour rienne s ». Les poiocats et les carottes multicolores. Pour me faire marrer comme jamais !

**Laure** pour les Monopoly's jamais finis, les yoga's pré-spectacles, les ronds de jambes et les répèt's sous 40°... Et **Lucie** pour St Lary, les salades de riz au sable, les confidences sur l'oreiller, me faire croire que je peux rentrer dans une robe « The Kooples »...

A **Aires, Régine, Lulu et Robin, Jean-Paul, Marie-José, Mamie Annie**...qui (quand je venais) m'ont attendue après l'apéro, fait bien rire pendant le plat et vue repartir avant le dessert...

A **Nathalie**, pour les petitsbattementssurlecoupedepied infaisables...Pour la sirène, le printemps, Guernica, Mozart l'égyptien, Vivaldi et Bohemian Rhapsodi, pour l'odeur de laque et les confettis, pour la rigueur et les rigolades, et pour tous ces mardis-bols d'airs !



Aux anciens,

**Malo**, pour l'appareil photo en carton, le store de St Sernin, ta stringlefire à la vie scolaire ?  
Le cerisier de Montrabe, les Cafés à la Une... Et pour les rosés-piscine, la soirée ratée au Carnaval (pour toi !)...

**Stef**, pour InterMachy et tous les autres Machy's, la piste rouge de Peyragudes, les femmes de Cro-Magnon, les devoirs maisons au Pan'Club, les 14 juillet à la garde, -M- en concert et Linda Lemay à tue-tête... Et pour m'avoir pardonnée pour le sucrier !

**Hugo**, pour tes joues élastiques, les jeux de mots dans l'agenda, les cocktails de l'allée des Pins, les « A vos marques », Jean-Louis Aubert, les allers-retours (mais surtout les retours)... Vous voulez pas un whisky d'abord ?

**Juls**, pour tes dreads et ton skate, tes vans devenues clarks, ta chaîne en or qui brille et ta chevalière.

**Pedric**, pour ton humour plein de finesse, une pensée pour l'Alien-Durex, et tes bains de minuit.

**Nico**, pour tes (enfin ton) coup(s) de boule inattendus, ce concert de Zebda que je n'ai pas vu, et pour avoir abandonné mon surnom à temps !

Et à toutes vos pièces rapportées.

A mes drôles de dames,

**Margaux**, pour Dragonneau, Tinder, les 3P, le commando-matelas au Ciep, tes poum-poum-shorts et ton fer à défriser, Orion et les constellations, la physique quantique et la théorie du chaos, ta vie à la vitesse de la lumière, et pour ton sms à Fabrice B.

**Sarah**, pour les barres du Traider, les Mojitos maison et les Margaritas du Tex Mex, les Kouign-Amann de Quiberon et les poèmes dans le train, Barbie SM, Charlie, les confs et les repas à l'arrache, tes yeux de biches les soirs de gala et les clous sur tes chaussures.

A ma première chef, **Elodie**, pour tous ces « sacrifices » à faire le plein de potins. Et à tous ces chefs qui savent enseigner différemment.

Aux bacalhausss,

**Ambre**, pour les ananas et têtes de mort, ta mèche en vrac, pour les ondulations sur le dance floor (faudra qu'on revoie ça)...

**Emilie** (« La femme »), pour tes secrets, tes performances, tes délires, et pour le fish-sitting !

**Charloose**, pour le doux et le pastel. Les soirées pyjama à KB.

A mes co-internes,

**Pauline**, pour ta patate, ton tableau Excel « Bronchiolite », et pour ce fameux week-end...

**Marie Gaga** et **Le gros Monsieur**, pour notre trio castrais infernal, la bétadine sur le pyjama...Et à **Ariane** et **Delphine** qui s'en souviennent encore !

**Marie** et **Marie-Julie**, pour les soirées sushis-courriers, et les décompressions au Déli.

« Les adultes » : **Elvire**, **Jimmy**, **Benoît** et les autres...Merci pour mon passage du côté obscur, tout en douceur grâce à vous !

Les parisiens : **Juliette**, **Sarah**, **Claire**, **Zoé**, **Paul...** et les libanaises **Dima** et **Yendi**...Paris n'est pas si gris avec vous !

**Virginie**, **Agnès**, **Marie** et **Anthony**, qui m'ont soutenue (et supportée) pendant ce dernier semestre.

Aux parisiens,

**Simaaaaaaaaaaaaaan**, ce crétan de Simaaaaan ; pour les saladiers de soupe et la java, pour les bouddhas et le bristol, et ton canapé-lit ! ; **PG** pour les photos des Jean-Machin's, « mushroom mushroom » et les fientes de chauves-souris...pieds nus. Les pétasses à vernis : **Alice**, pour les roues sur la plage de Leucate, les amoureuses à jamayyyyys ; **Laurie**, pour les tartelettes en bas de chez Simon, le cerf sur mon mur, les essais de cheesecake ; **Zes** pour l'Australian café et la Salsa du démon ; **Toad** pour Shakira et Beyonce, et toute sa troupe ; **Elo** et **Jean-Michel Paoli** ; **Adi** et **Pauline** et ses airs de violons ; **Laurène** et **Fabio**... ; **Gueuss** et ses pasti'glace...Et à tout le **BDM-crew** pour m'avoir si bien intégré.

Et **Pâtisseries** et **François**, enfin Papou et Mamou ! Ma famille de Paris.

A **Cathy** et **Christine**, qui m'ont fait aimer l'école. Vous avez écrit « Ma première page », voici ma dernière.

A **Milo**, Pour ses sourires...qui rendent tout le reste dérisoire.

Et surtout à **mon grand-père**...Alors...On la garde ?

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1627

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2017

par

**Haude COGO**

**SÉVÉRITÉ DE LA TUBERCULOSE EN PÉDIATRIE**  
**Étude rétrospective descriptive en Ile-de-France 1992-2015**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie POMMELET

Co-Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Albert FAYE

**JURY**

Monsieur le Professeur Yves CHAIX	Président
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL	Assesseur
Monsieur le Professeur Albert FAYE	Assesseur
Monsieur le Docteur François BRÉMONT	Assesseur
Madame le Docteur Marie MITTAINE	Suppléant
Monsieur le Docteur Jean LE GRUSSE	Invité



## SOMMAIRE

---

RÉSUMÉ.....	3
RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....	4
ABRÉVIATIONS .....	5
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX .....	6
1. INTRODUCTION.....	7
2. MÉTHODES .....	11
3. RÉSULTATS .....	13
3.1. Population.....	13
3.2. Localisations et sévérité de la tuberculose .....	15
3.3. Facteurs associés à la sévérité .....	17
3.4. Présentation et évolution clinique et paraclinique en fonction de la sévérité.....	18
3.5. Évolution de la sévérité de 1992 à 2015.....	20
4. DISCUSSION .....	21
5. CONCLUSION .....	26
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	27
ANNEXE : Classification de <i>Wiseman</i> et al. ....	29

## RÉSUMÉ

---

### SÉVÉRITÉ DE LA TUBERCULOSE EN PÉDIATRIE :

#### Étude rétrospective descriptive en Ile-de-France 1992-2015

Il est admis historiquement que les nourrissons sont plus à risque de tuberculoses méningées et disséminées. Peu d'études récentes décrivent la présentation de la tuberculose en fonction de l'âge et leurs résultats sont discordants. Notre objectif était de caractériser la sévérité de la tuberculose maladie des enfants hospitalisés au CHU Robert Debré, Paris, de 1992 à 2015. Les cas étaient classés en catégories de sévérité suivant la classification originale proposée par *Wiseman* et al. Nous avons dénombré 168 cas (60%) de tuberculoses sévères et 112 cas (40%) de non sévères. L'âge supérieur à 10 ans ( $p=0,002$ ), la naissance hors France ( $p=0,034$ ) et indépendamment le diagnostic au stade symptomatique (OR 7,8 ; IC95% 4,2-14,5), étaient associés à la sévérité. La sévérité impactait l'évolution à M12. Grâce à une nouvelle classification, nous décrivons un spectre clinique de la tuberculose pédiatrique qui place les adolescents comme les plus vulnérables face au risque de tuberculose sévère.

---

**MOTS-CLÉS :** Tuberculose, Pédiatrie, Sévérité, Classification

---

## RÉSUMÉ EN ANGLAIS

---

### SEVERITY OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN:

#### Descriptive retrospective study in Ile-de-France 1992-2015

Infants are historically considered more at risk of meningeal or disseminated tuberculosis. Only a few recent studies depict the differences in clinical expression of tuberculosis according to childhood age and their results are discordant. Our aim was to characterize childhood tuberculosis disease severity, in patients admitted to Robert Debré Hospital, Paris, between 1992 and 2015. We sorted the cases by severity based on *Wiseman* and al. original classification. We described 168 (60%) severe and 112 (40%) non-severe tuberculosis cases. Being above 10 years old ( $p=0,002$ ), born abroad ( $p=0,034$ ) and independently, displaying a symptomatic disease (OR 7,8 ; IC95% 4,2-14,5) were statistically linked to severity. This severity affected the clinical course at 12 months follow-up. Thanks to this classification, we were able to describe a clinical spectrum of childhood tuberculosis, which are making adolescents more at risk to develop severe tuberculosis.

---

**KEY WORDS :** Tuberculosis, Children, Severity, Classification

---



## ABRÉVIATIONS

---

ATS .....	American Thoracic Society
BCG.....	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
CHU .....	Centre Hospitalier Universitaire
CLAT .....	Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse
ICD .....	International Classification of Diseases
IDR .....	IntraDermo-Réaction à la tuberculine
IDSA.....	Infectious Diseases Society of America
InVS .....	Institut de Veille Sanitaire
NIH.....	National Institute of Health
NS.....	Non significatif
OMS .....	Organisation Mondiale de la Santé
ORL .....	Oto-Rhino-Laryngologie
PCR .....	Réaction en chaîne par polymérase
SNC .....	Système Nerveux Central
TNF .....	Tumor Necrosis Factor
VIH.....	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

---

### **FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux.....	13
Figure 2 : Sévérité de la tuberculose par année et par âge.....	20

### **TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	14
Tableau 2 : Tuberculose chez les immunocompétents : localisation(s), sévérité, type et contagiosité.....	16
Tableau 3 : Caractéristiques des patients et circonstances diagnostiques par catégorie de sévérité.....	18
Tableau 4 : Présentation clinique et paraclinique, traitement et évolution par catégorie de sévérité.....	19

## 1. INTRODUCTION

---

La tuberculose est un enjeu majeur de santé publique, en particulier dans les pays en développement, mais également en France et notamment dans la région Ile-de-France. L'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté (1). En France en 2015, selon l'InVS, l'incidence globale était de 7,1 pour 100 000 habitants. Il existe une disparité inter-régionale majeure avec une incidence qui atteint 14,5 pour 100 000 habitants en Ile-de-France, troisième région la plus touchée après Mayotte et la Guyane. La majorité des tuberculoses déclarées en France concerne actuellement les personnes nées à l'étranger (59%), avec un taux 10 fois plus important que dans la population née en France.

L'objectif premier des programmes de lutte anti-tuberculose étant de limiter l'apparition de nouveaux cas, la priorité a été donnée dans un premier temps à la prise en charge des patients bacillifères. La population pédiatrique, rarement contagieuse, a donc été initialement relativement négligée par ces programmes de santé publique. En conséquence, les données sont limitées concernant la surveillance et l'évolution de cette pathologie en pédiatrie. En 2015, l'OMS estime que 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie dans le monde, dont 1 million d'enfants, avec une proportion qui varie en fonction de l'incidence (15-20% dans les pays de haute incidence, 5% dans les pays de faible incidence) (1). En France, selon l'InVS, le taux de tuberculose déclarée diminue depuis 2001 dans toutes les catégories d'âge étudiées, excepté dans les groupes de 0 à 4 et de 5 à 9 ans. La proportion représentée par les tuberculoses de l'enfant de 0 à 14 ans est de 5%. L'enfant est vulnérable et particulièrement à risque dans la région Ile-de-France où l'incidence de la tuberculose peut atteindre 46 /100 000 habitants dans certains départements dans lesquels il présente un risque majeur de contact avec un adulte bacillifère. Dans les pays du nord, la plupart des tuberculoses de l'enfant sont diagnostiquées au cours d'une enquête autour d'un cas index et le taux de mortalité est moins élevé que dans les pays en développement. Dans les pays en développement, les enfants sont le plus souvent

diagnostiqués devant une symptomatologie évocatrice, laquelle s'inscrit plus fréquemment dans un contexte de malnutrition et de conditions socio-économiques défavorables (2).

La description de l'histoire naturelle de la tuberculose, avant l'ère des traitements anti-tuberculeux (1950), a permis la stratification du risque évolutif en fonction de l'âge de l'enfant après une infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Alors que l'enfant de 5 à 10 ans présente un risque de développer une tuberculose maladie de 2%, l'enfant de moins de 1 an a jusqu'à 50% de risque d'évolution vers la maladie, avec 10 à 20% de dissémination. Ce risque décroît ensuite avec l'âge (10-20% et 2-5% de dissémination entre 1 et 2 ans, 5% dont 0,5% de formes disséminées entre 2 et 5 ans) (3,4). Il est donc admis que les enfants de moins de 5 ans et plus particulièrement les nourrissons de moins de 2 ans, sont plus à risque de tuberculose disséminée. Enfin, dans les formes pulmonaires, les complications bronchiques sont classiquement plus fréquentes avec un risque important de fistulisation ganglionnaire pouvant réaliser un tableau asphyxique (5,6).

Depuis ces descriptions historiques, peu de données ont été publiées dans la littérature relative à la tuberculose de l'enfant et très peu d'études décrivent la présentation clinique et la sévérité en fonction de l'âge. En ce qui concerne les tuberculoses disséminées avec atteinte du système nerveux central et/ou miliaire, les formes de tuberculose grave les plus décrites, les études sont discordantes. L'atteinte du système nerveux central semble effectivement être plus fréquente chez le jeune enfant, mais la fréquence des tuberculoses disséminées apparaît dans certaines études comme plus importante chez l'enfant plus âgé, dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement (7-9). Dans la cohorte italienne de 4234 enfants de *Galli et al.*, les tuberculoses disséminées, ou avec atteintes abdominale, oculaire ou cardiaque atteignaient 35 enfants, parmi lesquels 20% avaient moins de 4 ans, et 80% plus de 4 ans ( $p=0,02$ ), alors que *Folquet et al.* décrivait 89 cas de miliaries tuberculeuses en Côte d'Ivoire, avec une majorité de patients entre 6 et 11 ans (7,10). Une étude préliminaire menée par *Perrillat S.* sur la cohorte d'enfants suivis au CHU Robert Debré, à Paris, pour une tuberculose

maladie entre 1992 et 2007 suggérait que les formes graves étaient plus fréquentes chez l'enfant de plus de 2 ans (29,2% vs 10% p=0,03), avec notamment une augmentation de la proportion d'infections disséminées après 2 ans. L'ensemble de ces résultats récents va à l'encontre de la stratification historique du risque évolutif de la tuberculose selon l'âge, et suggère que des facteurs environnementaux tels que l'émergence du VIH, notamment dans les pays en développement, ou encore les politiques de lutte contre la tuberculose, ont pu modifier la présentation clinique de cette pathologie en pédiatrie. En France, la politique de prévention et de dépistage contre la tuberculose en pédiatrie consiste entre autres en une prise en charge thérapeutique systématique des infections tuberculeuses latentes de tous les moins de 15 ans. Pour les enfants de moins de 2 ans, considérés comme plus à risque de tuberculose maladie et de formes graves, le dépistage autour d'un cas est fait plus précocement après le contact et un traitement préventif par bithérapie est proposé systématiquement lorsque ce contact est rapproché. Ce système de dépistage et de traitement systématique pourrait réduire la vulnérabilité de cette tranche d'âge en intervenant avant l'évolution vers une forme grave.

Par ailleurs, la notion de gravité de la tuberculose n'est pas clairement définie. Les tuberculoses peuvent être classées selon qu'elles sont pulmonaires ou extra-pulmonaires, principalement dans le but d'évaluer le risque de transmission, grâce notamment à la classification « American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America » (classification ATS/IDSA) qui s'applique aux adultes et aux enfants (11). La classification ICD-10 permet quant à elle une classification plus précise selon l'organe atteint et la confirmation bactériologique ou histologique. Le « National Institute of Health » (NIH) a proposé une classification pédiatrique spécifique pour les tuberculoses intra-thoraciques selon que celles-ci sont confirmées, probables ou possibles (12). Alors que les formes disséminées comme les méningites tuberculeuses et les miliaires sont indéniablement considérées comme des formes graves de tuberculoses pédiatriques, ces classifications officielles ne permettent pas de discriminer les formes de tuberculoses pédiatriques selon leur sévérité. Par exemple, dans la

tuberculose médiastinale, fréquente chez le jeune enfant, la notion de compression bronchique, qui impacte le risque évolutif et modifie dans certains cas le traitement, n'est habituellement pas individualisée dans les études épidémiologiques portant sur la tuberculose pédiatrique. Une classification, à ce jour peu utilisée, décrit le spectre radiologique des tuberculoses pédiatriques intra-thoraciques, en introduisant une notion de complications en fonction des lésions radiologiques observées (13). *Wiseman* et al. a plus récemment proposé une classification originale déterminant la sévérité de la tuberculose pédiatrique par organe, intra ou extra-thoracique. Elle se base sur une sélection de 25 articles publiés sur le sujet, la littérature de l'ère pré-thérapeutique, ainsi que des ouvrages de référence. La sévérité est définie par le dépassement des capacités de contrôle immunitaire de l'hôte par la maladie, soit parce qu'elle infiltre ou comprime les structures adjacentes (neurologique, vasculaire, bronchique, cardiaque ou osseuse) entraînant un potentiel déficit fonctionnel, soit lorsque sa localisation implique de manière évidente une dissémination par voie hématogène (miliaire, méningite, atteinte de la moelle osseuse, atteinte rénale, hépatique ou splénique) (14).

L'objectif principal de cette étude était de caractériser la sévérité de la tuberculose maladie dans la cohorte de patients pris en charge au CHU Robert Debré, Paris, entre 1992 et 2015, en s'appuyant sur la classification originale de *Wiseman* et al. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les facteurs associés à la sévérité de la tuberculose, l'évolution de la sévérité en fonction de la date de prise en charge et l'intérêt de la classification pour déterminer la gravité de la tuberculose. Grâce à cette étude, une meilleure connaissance de la maladie pourrait permettre en pratique de mieux appréhender chaque situation clinique et d'adapter de manière plus rationnelle les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et le suivi de l'enfant en fonction de l'évaluation du risque évolutif.

## 2. MÉTHODES

---

Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant l'ensemble des patients de moins de 18 ans hospitalisés dans le service de Pédiatrie générale de l'hôpital Robert Debré, Paris, entre janvier 1992 et décembre 2015 pour une tuberculose maladie. L'hôpital Robert Debré est, de par sa capacité, un des plus grands hôpitaux pédiatriques français, au sein duquel le service de Pédiatrie générale est référent pour la prise en charge des cas de tuberculoses pédiatriques.

Les cas étaient sélectionnés à partir de la base de données informatique de l'hôpital (PMSI) parmi les dossiers dont le diagnostic principal ou associé contenait le mot « tuberculose ». Le diagnostic de tuberculose maladie était retenu selon les critères nationaux de déclaration obligatoire (15). Ceci incluait les cas confirmés microbiologiquement (par culture et/ou par PCR), et les cas probables. Les cas probables comprenaient les patients ayant présenté des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et pour lesquels la décision avait été prise par les praticiens de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard, au minimum une trithérapie antituberculeuse. Ont été exclus les patients dont la culture bactériologique avait mis en évidence un *Mycobacterium bovis*.

Les données sociodémographiques, cliniques, paracliniques étaient recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés et/ou papiers à l'aide d'un formulaire standardisé et anonymisé. Le niveau de sévérité de la tuberculose maladie était établi selon la classification de *Wiseman* et al (Annexe 1). Pour les complications intra-thoraciques, la sévérité était définie par la présence d'opacités alvéolaires multi-lobaires, de cavités parenchymateuses, d'une atteinte bronchique (compression extrinsèque ou lésion endo-bronchique à type de caséum, granulome, polype, ulcération, fistulisation), ou la présence d'un empyème pleural ou d'une péricardite. Pour les complications extra-thoraciques, elle l'était par la présence d'un envahissement des structures nerveuses, vasculaires ou osseuses par une adénite périphérique, d'une tuberculose abdominale exceptées les tuberculoses ganglionnaires isolées, d'une atteinte

ostéo-articulaire en dehors des arthrites réactionnelles, de toute atteinte du système nerveux central, d'une tuberculose oculaire en dehors des conjonctivites phlycténulaires ou d'une tuberculose disséminée. Nous avons également classé les tuberculoses selon leur localisation intra ou extra-thoracique.

L'ensemble des données a été colligé dans le logiciel Epidata®, et les analyses statistiques effectuées à partir du logiciel BioStat TGV® et Stata® (version 11.0). Les comparaisons des caractéristiques dans les groupes de sévérité ont été effectuées à l'aide du test de chi<sup>2</sup> ou du test exact de Fischer pour les variables qualitatives et du test de Wilcoxon ou du test de Kriskall-Wallis pour les variables continues. L'analyse de l'évolution des caractéristiques a été réalisée en utilisant un test de tendance.  $P < 0,05$  était considéré comme significatif. L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique pas-à-pas descendant en incluant les variables ayant un  $p < 0.25$  en analyse univariée.

L'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique local (Comité de l'Evaluation de l'Ethique des projets de Recherche Biomédicale de Robert Debré N° 2017/362-2) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).



### 3. RESULTATS

#### 3.1. Population

Sur la période 1992 à 2015, 479 dossiers dont le diagnostic contenait le mot « tuberculose » ont été sélectionnés à partir de la base informatique de l'hôpital. Trois cas de BCGites confirmées ont été exclus. Les 172 autres dossiers exclus correspondaient à des tuberculoses latentes ou des suivis de contagés tuberculeux, des erreurs de codage, et à des dossiers non informatifs. Au total, 304 cas de tuberculoses maladies ont été retenus (Figure 1).

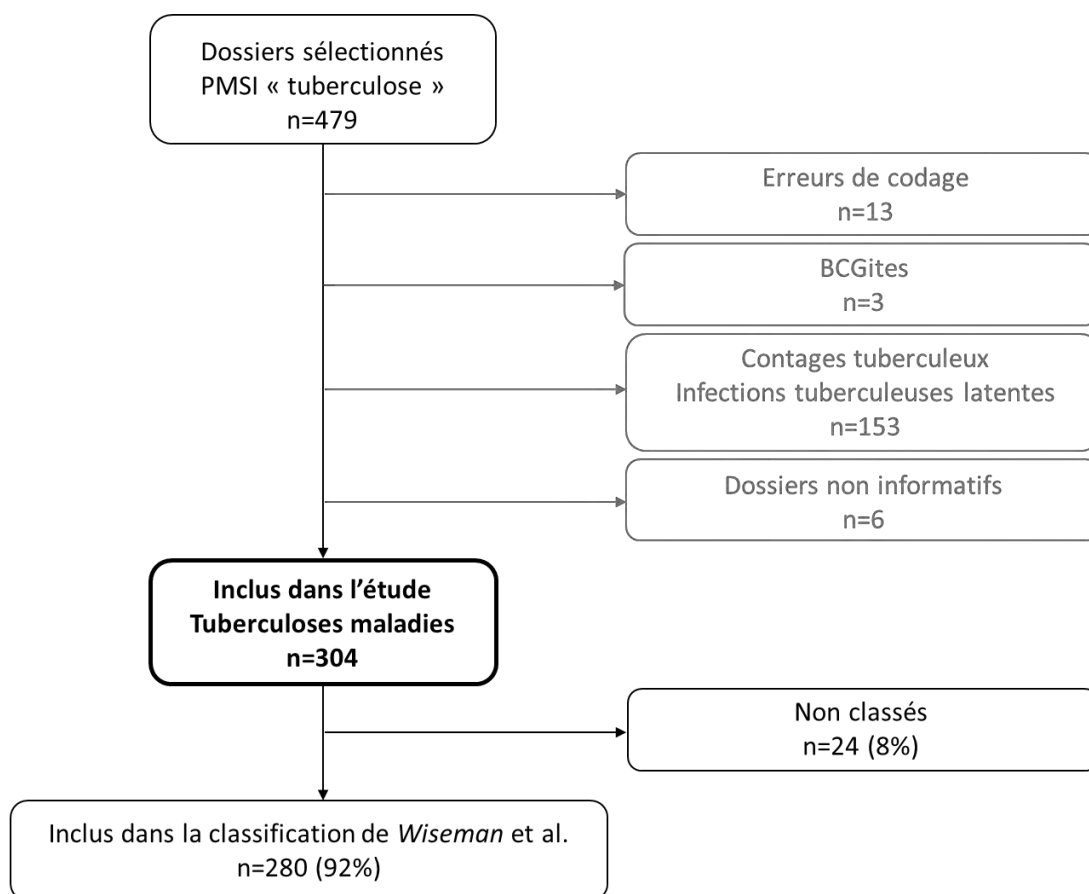


Figure 1 : Diagramme de flux.

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population.

	<2 ans n=56 (18%)	2-5 ans n=47 (15%)	5-10 ans n=50 (16%)	≥10 ans n=151 (50%)	Total n=304 (100%)
<b>Sexe</b>					
Féminin	20 (36%)	24 (51%)	24 (48%)	81 (54%)	149 (49%)
Masculin	36 (64%)	23 (49%)	26 (52%)	70 (46%)	155 (51%)
<b>BCG</b>					
Vaccinés	38 (68%)	38 (81%)	43 (86%)	99 (66%)	218 (72%)
Non vaccinés	15 (27%)	3 (6%)	1 (2%)	16 (11%)	35 (12%)
Inconnu	3 (5%)	6 (13%)	6 (12%)	36 (24%)	51 (17%)
<b>Immunodépression</b>					
VIH	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	11 (7%)	17 (6%)
Autre*	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	3 (2%)	4 (1%)
<b>Pays de naissance</b>					
France	52 (93%)	35 (74%)	40 (80%)	73 (48%)	200 (66%)
Hors France	1 (2%)	10 (21%)	8 (16%)	73 (48%)	92 (30%)
<i>Afrique subsaharienne</i>	0 (0%)	8 (17%)	7 (14%)	50 (33%)	65 (21%)
<i>Asie</i>	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	10 (7%)	12 (4%)
<i>Afrique du nord</i>	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (3%)	6 (2%)
<i>Autre</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (5%)	9 (3%)
Inconnu	3 (5%)	2 (4%)	2 (4%)	5 (3%)	12 (4%)
<b>Pays de naissance père</b>					
France	6 (11%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (1%)	10 (3%)
Hors France	37 (66%)	39 (83%)	37 (74%)	119 (79%)	232 (76%)
Inconnu	13 (23%)	8 (17%)	11 (22%)	30 (20%)	62 (20%)
<b>Pays de naissance mère</b>					
France	6 (11%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (1%)	10 (3%)
Hors France	37 (66%)	39 (83%)	38 (76%)	121 (80%)	235 (77%)
Inconnu	13 (23%)	8 (17%)	10 (20%)	28 (19%)	59 (19%)
<b>Prise en charge sociale</b>					
Aucune	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)	14 (9%)	17 (6%)
Inconnu	21 (38%)	14 (30%)	26 (52%)	78 (52%)	139 (46%)
<b>Antécédent tuberculose</b>					
Tuberculose maladie	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	4 (3%)	6 (2%)
Infection latente	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)	2 (1%)	7 (2%)
<b>Circonstances diagnostiques</b>					
Dépistage	34 (61%)	25 (53%)	21 (42%)	37 (25%)	117 (38%)
<i>Enquête autour d'un cas</i>	26 (46%)	21 (45%)	17 (34%)	22 (15%)	86 (28%)
<i>Dépistage systématique</i>	8 (14%)	4 (9%)	4 (8%)	15 (10%)	31 (10%)
Symptomatique	22 (39%)	22 (47%)	29 (58%)	114 (75%)	187 (62%)

BCG = vaccin bacille Calmette et Guérin ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine

\* traitement immunosuppresseur (n=2), lymphopénie chronique idiopathique (n=1), leucémie aigüe lymphoblastique (n=1)

Les principales caractéristiques de la population sont représentées dans le tableau 1. L'âge médian était de 9,95 ans (3,32-13,33). Le sex-ratio était de 1,04. Parmi les 4 patients présentant un facteur d'immunodépression autre qu'une infection rétrovirale, 2 patients étaient traités par immunosuppresseurs, 1 patient avait une lymphopénie chronique idiopathique, et 1 patient était atteint d'une leucémie aigüe lymphoblastique. Parmi les 200 patients nés en France, 164 (82%) avaient au moins un de leurs parents né(s) à l'étranger, et on retrouvait la notion de

voyage en pays d'endémie dans 54 (27%) cas. Les enfants nés à l'étranger pour lesquels la date d'arrivée en France était renseignée (n=86, 93%) étaient pour 54 (63%) d'entre eux arrivés dans les 2 ans précédant le diagnostic. Les nourrissons de moins de 2 ans étaient plus fréquemment nés en France ( $p<0,001$ ), alors que les enfants de plus de 10 ans étaient plus souvent nés à l'étranger ( $p<0,001$ ) que le reste de la population. Concernant les 14 patients avec un antécédent de tuberculose, dans un cas le dossier ne permettait pas de trancher entre tuberculose maladie ou infection tuberculeuse latente, 5 patients avaient reçu un traitement, dans 2 cas le traitement reçu était dit complet. Enfin, les patients de moins de 5 ans étaient plus souvent diagnostiqués au cours d'un dépistage que ne l'étaient les plus âgés ( $p<0,001$ ), alors que le diagnostic au stade symptomatique était plus fréquent chez les patients de plus de 10 ans ( $p<0,001$ ).

### **3.2. Localisations et sévérité de la tuberculose**

Le tableau 2 présente les patients immunocompétents (n=283, 93%) en fonction de la localisation intra ou extra-thoracique de la tuberculose. Quarante-trois (15%) de ces patients avaient une atteinte intra et extra-thoracique, dont 6 (14%) chez les nourrissons de moins de 2 ans, 4 (9%) parmi les enfants de 2 à 5 ans, 7 (15%) parmi les enfants de 5 à 10 ans, et 26 (19%) parmi les enfants de plus de 10 ans. Les localisations extra-thoraciques étaient plus fréquentes chez les enfants de plus de 10 ans que chez les enfants de moins de 10 ans ( $p=0,002$ ), avec une tendance à l'augmentation du nombre de localisations ostéoarticulaires ( $p=0,068$ ) et de tuberculoses abdominales ( $p=0,053$ ) dans cette tranche d'âge. L'atteinte du système nerveux central était plus fréquente chez les nourrissons de moins de 2 ans comparés aux enfants plus âgés ( $p=0,024$ ). Le caractère disséminé n'était pas plus représenté dans une tranche d'âge (<2 ans vs autres : NS ; 2-5 ans vs autres : NS ; 5-10 ans vs autres : NS ;  $\geq 10$  ans vs autres : NS).

**Tableau 2** : Tuberculose chez les immunocompétents : localisation(s), sévérité, type et contagiosité.

	<2 ans n=54	2-5 ans n=44	5-10 ans n=48	≥10 ans n=137	Total n=283
<b>Localisations<sup>a</sup></b>					
<b>Intra-thoracique</b>	52 (96%)	42 (95%)	40 (83%)	113 (82%)	247 (87%)
Pulmonaire	6 (11%)	3 (7%)	4 (8%)	20 (15%)	33 (12%)
Pulmonaire et ganglionnaire médiastinale	39 (72%)	29 (66%)	22 (46%)	67 (49%)	157 (55%)
Ganglionnaire médiastinale	5 (9%)	10 (23%)	12 (25%)	23 (17%)	50 (18%)
Atteinte pleurale	1 (2%)	2 (5%)	5 (10%)	20 (15%)	28 (10%)
Péricardite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (3%)	4 (1%)
<b>Extra-thoracique</b>	8 (15%)	6 (11%)	15 (31%)	50 (36%)	79 (28%)
Ostéo-articulaire	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	10 (7%)	13 (5%)
Abdominale	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	12 (9%)	16 (6%)
Atteinte SNC [dont méningite]	5 (9%) [2]	2 (5%) [2]	1 (2%) [1]	2 (1%) [1]	10 (4%) [6]
Disséminée	5 (9%)	3 (7%)	5 (10%)	21 (15%)	34 (12%)
Lymphadénites périphériques	2 (4%)	2 (5%)	5 (10%)	17 (12%)	26 (9%)
Autres (cutanée, oculaire, urinaire)	2 (4%)	2 (5%)	3 (6%)	5 (4%)	12 (4%)
<b>Tuberculose sévère<sup>b</sup></b>	27 (54%)	16 (44%)	22 (47%)	89 (71%)	154 (59%)
Atteinte parenchymateuse sévère	5 (11%)	2 (6%)	4 (9%)	36 (28%)	47 (19%)
Expansion alvéolaire >1 lobe	3 (7%)	2 (6%)	2 (4%)	15 (12%)	22 (9%)
Cavité(s) intra-parenchymateuse(s)	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)	32 (23%)	38 (13%)
Atteinte bronchique sévère	22 (41%)	12 (28%)	14 (29%)	45 (33%)	93 (33%)
Atteinte extra-thoracique sévère	6 (11%)	4 (9%)	8 (17%)	34 (26%)	52 (19%)
<b>Tuberculose confirmée</b>	20 (37%)	13 (30%)	11 (23%)	75 (55%)	119 (42%)
<b>Tuberculose bacillifère</b>	15 (28%)	2 (5%)	3 (6%)	43 (31%)	63 (22%)

SNC = système nerveux central

<sup>a</sup> Chaque cas peut être décrit dans plusieurs catégories sauf dans les 3 premières (pulmonaire, pulmonaire et ganglionnaire médiastinale et ganglionnaire médiastinale) qui sont exclusives.

<sup>b</sup> 24 (8%) cas n'ayant pu être classés selon leur sévérité ont été exclus pour les calculs de pourcentage.

Le tableau 2 décrit également les atteintes ayant conduit au diagnostic de sévérité et leurs fréquences chez les patients immunocompétents. Pour 24 (8%) cas (16 cas de tuberculoses pulmonaires et/ou ganglionnaires médiastinales dont 15 avec atteinte alvéolaire et 1 avec atteinte bronchique, 5 cas d'adénites périphériques et 3 tuberculoses pleurales), la classification de Wiseman et al. n'a pu être appliquée, le caractère sévère n'ayant pu être exclu par manque de données (Figure 1). La proportion de tuberculoses sévères était plus importante chez les enfants de plus de 10 ans par rapport aux enfants plus jeunes ( $p < 0,001$ ), alors que le caractère sévère n'était pas plus fréquent chez les patients de moins de 2 ans par rapport au plus de 2 ans (NS), ou chez les enfants de 2 à 5 ans ( $p = 0,072$ ), ou de 5 à 10 ans ( $p = 0,073$ ) par rapport aux autres tranches d'âge. L'atteinte parenchymateuse sévère était plus fréquente chez les enfants de plus de 10 ans que chez les plus jeunes ( $p < 0,001$ ), ainsi que les atteintes extra-thoraciques sévères ( $p = 0,008$ ), alors qu'il n'y avait pas de différence statistique entre les tranches d'âge concernant l'atteinte bronchique sévère. Les cas de tuberculoses chez les patients de plus de 10

ans immunocompétents étaient plus fréquemment bactériologiquement confirmées ( $p < 0,001$ ) et bacillifères ( $p < 0,001$ ) que chez les patients de moins de 10 ans. Il n'y avait aucune autre différence significative entre les autres tranches d'âge concernant ces 2 caractères.

Concernant les 21 (7%) patients immunodéprimés, 17 (81%) avaient une atteinte intra-thoracique, parmi lesquels 13 (62%) avaient une atteinte pulmonaire et ganglionnaire médiastinale et 4 (19%) une atteinte pleurale. Une atteinte extra-thoracique était retrouvée chez 10 patients (48%) et 7 (33%) avaient une tuberculose disséminée, fréquence plus élevée que chez les patients immunocompétents [vs 34 (12%) ;  $p = 0,013$ ]. La tuberculose avait été classée comme sévère dans 14 cas (67%), dont 9 (43%) en lien avec une atteinte extra-thoracique sévère, alors qu'une telle atteinte était présente chez 52 (19%) patients immunocompétents ( $p = 0,02$ ).

### **3.3. Facteurs associés à la sévérité**

Le tableau 3 décrit la répartition des tuberculoses non sévères et sévères en fonction de l'âge, du sexe, du statut vaccinal BCG, de la présence ou non d'un facteur d'immunodépression, de facteurs socio-démographiques tels que le pays de naissance de l'enfant et de ses parents, la couverture sociale, d'un antécédent éventuel de tuberculose ou encore des circonstances ayant conduit au diagnostic. Il présente également les résultats des analyses statistiques ayant étudié l'influence de chacun de ces facteurs sur la répartition des tuberculoses non sévères et sévères. En analyse multivariée, seul le fait d'être diagnostiqué à un stade symptomatique était indépendamment associé à la sévérité (Odds-ratio 7,8 ; IC95% 4,2-14,5).

**Tableau 3 :** Caractéristiques des patients et circonstances diagnostiques par catégorie de sévérité.

	Tuberculoses non sévères n=112	Tuberculoses sévères n=168	p-valeur
<b>Age*</b>			
<2 ans	23 (21%)	29 (17%)	NS
2-5 ans	21 (19%)	18 (11%)	NS
5-10 ans	25 (22%)	24 (14%)	NS
>= 10 ans	43 (38%)	97 (58%)	p=0,002
<b>Sexe</b>			
Féminin	53 (47%)	83 (49%)	NS
Masculin	59 (53%)	85 (51%)	
<b>BCG</b>			
Vaccinés	88 (79%)	111 (66%)	p=0,057
Non vaccinés	9 (8%)	26 (15%)	
Inconnu	15 (13%)	31 (18%)	
<b>Immunodépression</b>			
Aucune	7 (6%)	14 (8%)	NS
Aucune	105 (94%)	154 (92%)	
VIH	5 (4%)	12 (7%)	
Autre	2 (2%)	2 (1%)	
<b>Pays de naissance</b>			
France	81 (72%)	99 (59%)	p=0,034
Hors France	26 (23%)	63 (38%)	
<i>Afrique subsaharienne</i>	17 (15%)	45 (27%)	
<i>Asie</i>	3 (3%)	9 (5%)	
<i>Afrique du nord</i>	3 (3%)	3 (2%)	
<i>Autre</i>	3 (3%)	6 (4%)	
Inconnu	5 (4%)	6 (4%)	
<b>Pays de naissance père</b>			
France	4 (4%)	5 (3%)	NS
Hors France	87 (78%)	128 (76%)	
Inconnu	21 (19%)	35 (21%)	
<b>Pays de naissance mère</b>			
France	4 (4%)	5 (3%)	NS
Hors France	87 (78%)	131 (78%)	
Inconnu	21 (19%)	32 (19%)	
<b>Prise en charge sociale</b>			
Aucune	59 (53%)	75 (45%)	NS
Aucune	4 (4%)	13 (8%)	
Inconnu	49 (44%)	80 (48%)	
<b>Antécédent tuberculose</b>			
Aucun	5 (4%)	7 (4%)	NS
Aucun	107 (96%)	161 (96%)	
Tuberculose maladie	1 (0%)	4 (2%)	
Infection latente	4 (4%)	2 (1%)	
<b>Circonstances diagnostiques</b>			
Symptomatique	38 (34%)	132 (79%)	p<0,001
Dépistage	74 (66%)	36 (21%)	
<i>Enquête autour d'un cas</i>	57 (51%)	25 (15%)	
<i>Dépistage systématique</i>	17 (15%)	11 (7%)	

BCG = vaccin bacille Calmette et Guérin ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine

\* Les comparaisons ont été faites entre une catégorie d'âge et le reste de la population.

### 3.4. Présentation et évolution clinique et paraclinique en fonction de la sévérité

Le tableau 4 expose les caractéristiques cliniques, paracliniques, le traitement et le devenir à 12 mois du début du traitement en fonction de la sévérité de la tuberculose. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient la toux (n=134 ; 45%), la fièvre (n=118 ;

39%) et une altération de l'état général (asthénie, anorexie ou amaigrissement) était notée chez 130 (43%) patients.

**Tableau 4 :** Présentation clinique et paraclinique, traitement et évolution par catégorie de sévérité.

	Tuberculoses non sévères n=112	Tuberculoses sévères n=168	p-valeur	Total <sup>a</sup> n=304
<b>Clinique</b>				
Symptomatique <sup>b</sup>	63 (56%)	147 (88%)	p<0,001	229 (76%)
Anomalies à l'examen physique <sup>c</sup>	37 (33%)	116 (70%)	p<0,001	166 (55%)
<b>IDR</b>				
>10 et/ou phlycténaire	77 (69%)	91 (54%)	p=0,04	179 (59%)
≤10	7 (6%)	19 (11%)		29 (10%)
Inconnue	28 (25%)	58 (35%)		96 (32%)
<b>Quantiferon®</b>				
Positif	57 (51%)	61 (36%)	p=0,01	118 (39%)
Négatif ou douteux	16 (14%)	20 (12%)		36 (12%)
Inconnu	39 (35%)	87 (52%)		150 (49%)
<b>Microbiologie</b>				
Tuberculose confirmée	16 (14%)	96 (57%)	p<0,001	126 (41%)
Tuberculose bacillifère	9 (8%)	55 (33%)	p<0,001	70 (23%)
Tuberculose résistante <sup>d</sup>	2 (15%)	6 (7%)	NS	9 (8%)
<b>Traitement</b>				
Durée médiane de traitement <sup>e</sup>	6,2 (6,0-7,1)	7,2 (6,1-11,1)	p<0,001	6,3 (6,0-9,0)
Corticothérapie	2 (2%)	82 (49%)	p<0,001	87 (29%)
Effets indésirables avec arrêt de traitement <sup>f</sup>	6 (6%)	7 (5%)	NS	13 (5%)
Défaut d'observance	16 (15%)	29 (19%)	NS	45 (16%)
<b>Evaluation à M12</b>	63 (58%)	96 (64%)	NS	168 (59%)
<b>Clinique<sup>g</sup></b>				
Symptomatique	2 (3%)	15 (16%)	p<0,001	17 (10%)
Asymptomatique	51 (81%)	44 (46%)		95 (57%)
Inconnue	10 (16%)	37 (39%)		56 (33%)
<b>Imagerie thoracique<sup>g</sup></b>				
Pathologique	18 (29%)	37 (39%)	p<0,001	55 (33%)
Normale	33 (52%)	20 (21%)		53 (32%)
Inconnue	12 (19%)	39 (41%)		60 (36%)

IDR = Intra Dermo Réaction à la tuberculine ; à M12 = 12 mois après le début du traitement

<sup>a</sup> Comprenant 24 (8%) cas de tuberculoses non classées

<sup>b</sup> Les données étaient manquantes pour 1 cas de tuberculose sévère.

<sup>c</sup> Les données étaient manquantes pour 1 cas de tuberculose non sévère et 2 (1%) cas de tuberculoses sévères.

<sup>d</sup> Les pourcentages de sont représentés en fonction du nombre de cas (n=13 (12%) pour les tuberculoses non sévères, n=89 (53%) pour les tuberculoses sévères) pour lesquels l'antibiogramme était renseigné.

<sup>e</sup> Durée médiane (25ème-75ème percentile)

<sup>f</sup> Les données étaient manquantes pour 6 (5%) cas de tuberculoses non sévères et 18 (11%) cas de tuberculoses sévères.

<sup>g</sup> Les pourcentages étaient calculés sur le nombre de cas évalués à M12.

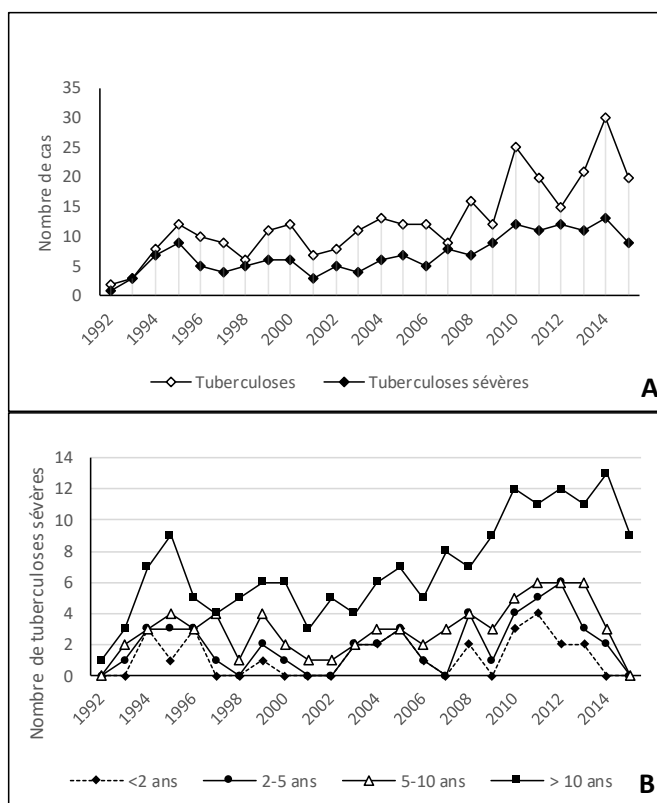
Les principales anomalies à l'examen physique étaient une auscultation pulmonaire anormale (n=78 ; 26%), suivie de la présence d'adénopathies périphériques (n=56 ; 18%). Le résultat de l'IDR n'était pas renseigné pour 208 (32%) cas, inférieur à 5 mm pour 17 patients

(8%) et anergique pour 10 (5%) cas. Le Quantiferon® n'était pas réalisé dans 150 cas (49%), dont 140 cas pris en charge avant 2008.

Parmi les 9 cas de tuberculoses résistantes, on dénombrait 5 tuberculoses multi-résistantes, 3 résistances isolées à l'isoniazide, et 1 résistance à l'isoniazide et à l'ethambutol. La durée moyenne de traitement était de  $7,8 \pm 3,0$  mois (1,6 ; 28,7),  $6,9 \pm 1,7$  mois (1,6 ; 12,9) dans le groupe des tuberculoses non sévères et  $8,7 \pm 3,6$  mois (3,0 ; 28,7) dans celui des tuberculoses sévères. L'interprétation de l'imagerie thoracique à M12 était disponible uniquement pour les cas pris en charge après 2007.

### 3.5. Évolution de la sévérité de 1992 à 2015

La figure 1 représente l'évolution de 1992 à 2015 du nombre de cas de tuberculoses et de tuberculoses sévères par âge pris en charge à l'hôpital Robert Debré, Paris.



**Figure 2 :** Sévérité de la tuberculose par année et par âge. A : Tuberculoses et tuberculoses sévères par année. B : Tuberculoses sévères par âge et par année.



## 4. DISCUSSION

---

Dans les pays de faible endémie, peu d'études récentes décrivent les caractéristiques cliniques et évolutives de la tuberculose chez l'enfant. Par ailleurs, jusqu'à présent, aucune étude n'avait évalué la classification de *Wiseman* et al. pour caractériser la sévérité des tuberculoses maladies intra et extra-thoraciques pédiatriques. Dans notre grande série de 304 cas, 280 ont pu être classés selon le critère de jugement principal, avec 168 cas (60%) de tuberculoses sévères et 112 cas (40%) de non sévères. Les principaux facteurs associés à la sévérité étaient l'âge supérieur à 10 ans, le pays de naissance hors de France et le diagnostic à un stade symptomatique. Une évolution clinique et paraclinique à 1 an du début de traitement plus souvent défavorable lorsque la tuberculose était sévère, confirmait l'intérêt de cette classification. La description de cette cohorte incluant les enfants de 10 à 18 ans, permet, grâce à une description détaillée des atteintes tuberculeuses et de leur sévérité, une remise en question, dans un pays de faible endémie, du spectre clinique décrit historiquement de la tuberculose en pédiatrie. Même si les nourrissons de moins de 2 ans semblent rester les plus à risque d'une atteinte du système nerveux central, les adolescents de 10 à 18 ans ont globalement un risque accru de tuberculose sévère.

Le taux de tuberculoses sévères (60%) peut paraître élevé dans notre étude. Il y a à ce jour peu de comparaisons possibles dans la littérature, puisque les quelques équipes ayant utilisé cette classification l'ont appliquée sur des populations très différentes de la nôtre, et aucune sur l'ensemble des localisations tuberculeuses intra et extra-thoraciques. Dans l'étude princeps appliquant la classification sur une série issue d'une zone de forte incidence tuberculeuse (Afrique du Sud), le taux s'élevait à 77,5% de tuberculoses sévères parmi 160 nourrissons de moins de 12 mois avec une tuberculose confirmée (14), alors que sur une cohorte de 86 enfants de 3 mois à 15 ans issue d'un suivi prospectif dans le même pays, le taux de tuberculoses sévères était de 28%, en considérant l'ensemble des tuberculoses confirmées, probables et possibles

(16). Une seule étude publiée à ce jour applique cette classification dans une série pédiatrique de 0 à 18 ans. Cette étude de 73 cas, en Roumanie, retrouvait jusqu'à 43% de tuberculoses sévères, uniquement parmi les tuberculoses pulmonaires (17).

Dans notre étude, les adolescents âgés de 10 à 18 ans étaient les plus à risque de tuberculose sévère. Ceci est en accord avec l'étude de *Buzan* et al., utilisant la même classification, dans laquelle l'âge médian des tuberculoses sévères était de 15 ans pour la cohorte de 2008-2013, bien que celle-ci ne concernait que les tuberculoses pulmonaires (17). Peu de données sont disponibles dans cette tranche d'âge car la définition OMS de la tuberculose pédiatrique, utilisée dans la plupart des publications, inclut les enfants jusqu'à l'âge de 14 ans seulement. Il est décrit qu'après un nadir entre 5 et 10 ans, le risque de développer une tuberculose pulmonaire après un contage réaugmente avec la puberté, avec l'apparition de formes caverneuses comparables à celles des adultes (3,18). L'hypothèse d'une vulnérabilité immunitaire particulière des enfants dans cette tranche d'âge face au risque d'atteintes parenchymateuses sévères est avancée par plusieurs équipes (19–21). Elle pourrait être liée à un excès de nécrose par l'intermédiaire d'une augmentation du taux de Déhydroépiandrostérone (DHEA) au moment de la puberté, qui modifierait la balance immunitaire Th1/Th2 (18). La modification du métabolisme de la vitamine D a également été incriminée, un excès de 1,25-dihydroxycholécalférol à l'adolescence favoriserait la sécrétion de TNF alpha et donc la nécrose (19,22). L'autre hypothèse est celle d'un risque d'atteinte parenchymateuse sévère corrélé à celui de la population adulte. Dans notre étude, le risque accru de formes parenchymateuses sévères chez les adolescents s'accompagnait d'une augmentation du taux de tuberculoses extra-thoraciques, y compris sévères, par rapport aux enfants plus jeunes, elles concernaient 36% des enfants de 10 à 18 ans immunocompétents (26% pour les formes sévères). Dans l'étude de *de Pontual* et al. incluant 52 adolescents de 12 à 18 ans en Ile-de-France, le taux d'atteintes extra-thoraciques atteignait 48% (20). Cette étude suggérait l'existence d'une vulnérabilité des adolescents face au risque non seulement d'atteintes

parenchymateuses sévères mais également de formes extra-thoraciques, nous apportons un argument supplémentaire en ce sens grâce à la comparaison avec les enfants plus jeunes. Dans notre étude, l'âge supérieur à 10 ans n'apparaît pas comme un facteur indépendamment associé à la sévérité. Bien que la question d'une susceptibilité immunitaire particulière des adolescents face au risque de tuberculose sévère demeure, ce sont probablement les caractéristiques socio-démographiques de cette population qui expliquent en grande partie sa fragilité. En effet, il s'agit d'une population majoritairement immigrée, en provenance de pays de forte incidence tuberculeuse, diagnostiquée le plus souvent à un stade symptomatique.

L'absence d'augmentation de la proportion des tuberculoses sévères chez les nourrissons de moins de 2 ans, en particulier les formes disséminées, pourrait être un reflet indirect de l'efficacité de l'organisation du dépistage en Ile-de-France. Dans cette région, un circuit spécifique a été mis en place pour les enfants de moins de 2 ans identifiés lors d'une enquête autour d'un cas index. Ils sont adressés par le CLAT 75 ou le CLAT 93 vers deux centres pédiatriques spécialisés, dont l'hôpital Robert Debré, pour la suite de la prise en charge. La proportion limitée de tuberculoses sévères chez les nourrissons n'est cependant pas un phénomène propre à la France. Ceci a déjà été décrit dans une cohorte pédiatrique sud-africaine qui concluait à l'absence de différence significative entre la proportion de tuberculoses sévères chez les moins de 2 ans par rapport aux enfants de plus de 2 ans [27% vs 22% ( $p=0,88$ )] (16). Toutefois, la proportion de formes sévères reste élevée et il est essentiel de maintenir une vigilance accrue chez les nourrissons, ce d'autant plus que l'atteinte du système nerveux central semble plus fréquente, sous réserve du peu d'effectif, et peut être associée à des séquelles neurologiques lourdes chez le nourrisson.

Le principal facteur associé à la sévérité étant le diagnostic au stade symptomatique, les efforts de dépistage devraient être maintenus pour les enfants de moins de 2 ans, et probablement accentués chez les adolescents. Certains pays européens à faible taux d'incidence proposent déjà une surveillance accrue de cette tranche d'âge, allant jusqu'au dépistage

systématique entre 11 et 18 ans. Certains pays proposent systématiquement le traitement des infections tuberculeuses latentes jusqu'à 18 ans (et non pas 15 ans comme en France), voire de l'ensemble des contagés à l'adolescence, comme pour les moins de 2 ans (23).

Nous rapportons un taux de tuberculoses sévères plus élevé dans la population migrante, celle-ci provenant largement de zones de forte incidence tuberculeuse. Dans les pays européens comme la France où l'incidence globale de la tuberculose maladie est en diminution, ce sous-groupe est considéré comme étant à haut risque de développer une tuberculose maladie, particulièrement dans les 2 ans après leur arrivée. La vulnérabilité des migrants est liée à la fois à l'incidence de la tuberculose dans leur pays d'origine, mais également à leurs conditions de vie à leur arrivée. Le fait que la présentation clinique soit différente dans cette population est moins décrit, bien qu'il ait déjà été évoqué une fréquence accrue d'atteintes extra-pulmonaires dans la population migrante en Europe, y compris, par certaines équipes, dans la population migrante pédiatrique (24,25).

Dans notre étude, l'absence de vaccination BCG n'influence pas de manière significative le niveau de sévérité de la tuberculose. Ce résultat est possiblement lié à un manque de puissance. En effet, son bénéfice est validé sur le développement des formes méningées et disséminées. Son efficacité a été démontrée sur le développement des formes pulmonaires dans une moindre mesure, mais son effet sur l'évolution vers une forme intra-thoracique sévère, atteintes parenchymateuses ou bronchiques sévères, n'est pas connu (26).

Certainement du fait d'un manque d'effectif dans le sous-groupe de patients immunodéprimés (n=21), nous ne démontrons pas de lien entre ce facteur et la sévérité de la tuberculose, bien qu'on note plus d'atteintes extra-thoraciques sévères et de formes disséminées. Ce résultat est discordant avec ceux de l'étude prospective de *Wiseman* et al. dans laquelle les enfants infectés par le VIH (n=169) étaient plus sujets aux formes sévères que les enfants non infectés (n=924) (Odds-ratio 3,87 ; 95%CI 1,26–11,81) (16).

Notre étude présente un certain nombre de limites. Le caractère monocentrique est responsable d'un biais de recrutement, du fait notamment de l'organisation particulière de notre centre avec les CLAT 75 et 93 pour les enfants de moins de 2 ans. Le caractère rétrospectif limite l'interprétation des résultats, notamment pour l'évolution à 1 an. Nous n'avons pu classer 8% des cas selon le critère de jugement principal, par manque de données accessibles pour les patients pris en charge avant 2008. De plus, pour plus de rigueur scientifique, ce classement aurait dû être fait par plusieurs investigateurs, et un radiologue. Enfin, un manque de puissance explique probablement l'absence d'influence de la vaccination BCG et de l'immunodépression sur la sévérité.

D'autres limites sont associées à l'utilisation de la classification de *Wiseman* et al. En cas de tuberculose pleurale notamment, le degré d'atteinte parenchymateuse est difficile à évaluer en présence d'un épanchement pleural abondant, et le liquide pleural n'est pas toujours analysé. Deux autres limites de cette classification nous semblent importantes à souligner. Le taux de sévérité dans une cohorte peut probablement être majoré par le degré d'investigation paraclinique, par exemple la réalisation d'un scanner thoracique ou d'une endoscopie bronchique peut mettre en évidence certains éléments de sévérité non visibles sur une radiographie thoracique standard. Enfin, l'absence de critère clinique de la classification, qui est un choix des auteurs pour en limiter la subjectivité, est discutable lorsqu'il s'agit d'une situation ayant mis en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient. Une étude prospective reste nécessaire pour valider cette classification, avec analyse de l'évolution à moyen et long terme en fonction de la sévérité.

## 5. CONCLUSION

---

Grâce à l'utilisation de la classification de *Wiseman* et al., nous décrivons un nouveau spectre clinique de la tuberculose pédiatrique qui place les adolescents comme les plus vulnérables face au risque de tuberculose sévère. Le diagnostic est trop souvent fait à un stade symptomatique dans cette population, il paraît donc nécessaire d'accentuer les efforts de dépistage dans cette tranche d'âge, en particulier dans la population migrante, afin de limiter les retards diagnostiques. La vigilance devrait être maintenue chez les nourrissons de moins de 2 ans, pour favoriser le diagnostic à un stade précoce, au regard du risque d'atteinte du système nerveux central. Une étude prospective du risque de séquelles en fonction de la sévérité reste nécessaire pour valider l'intérêt de la classification de *Wiseman* et al.

*Vu permis d'imprimer*  
*Le Doyen de la Faculté.*  
*de Médecine Toulouse - Purpan*

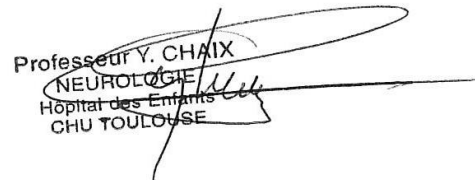


**Didier CARRIÉ**

*Le président du jury .*

*PR - YVES CHAIX*

Professeur Y. CHAIX  
NEUROLOGIE  
Hôpital des Enfants  
CHU TOULOUSE



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. World Health Organization. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016.
2. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2010;50 Suppl 3:S184-194.
3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* avr 2004;8(4):392-402.
4. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* août 2008;8(8):498-510.
5. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 2006;173(10):1078-90.
6. Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Van Zyl S, Talent JM, Nel ED, et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* févr 1997;1(1):38-43.
7. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
8. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics.* juill 1994;94(1):1-7.
9. Gulec SG, Telhan L, Koçkaya T, Erdem E, Bayraktar B, Palanduz A. Description of Pediatric Tuberculosis Evaluated in a Referral Center in Istanbul Turkey. *Yonsei Med J.* nov 2012;53(6):1176-82.
10. Folquet Amorissani M, Gauze JC, Kouakou Kouamé C, Dainguy ME, Diomandé D, Houénou-Agbo Y, et al. [Miliary tuberculosis in children. Report of 89 cases in the pediatric department, Abidjan ]. *Mali Med.* 2006;21(3):15-8.
11. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2000;161(4 Pt 1):1376-95.
12. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 2:S199-208.

13. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselning AC, Donald PR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol.* nov 2004;34(11):886-94.
14. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF, et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2012;31(4):347-52.
15. Institut Nationale de Veille Sanitaire, éditeur. Fiche de déclaration obligatoire des issues de traitement antituberculeux (tuberculose maladie uniquement) - Cerfa N°13351\*02.
16. Wiseman CA, Mandalakas AM, Kirchner HL, Gie RP, Schaaf HS, Walters E, et al. Novel application of NIH case definitions in a paediatric tuberculosis contact investigation study. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* avr 2015;19(4):446-53.
17. Buzan MTA, Pop CM, Raduta M, Eichinger M, Heussel CP. Respiratory tuberculosis in children and adolescents: Assessment of radiological severity pattern and age-related changes within two decades. *Pneumol Buchar Rom.* déc 2015;64(4):8-12.
18. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol Spectr.* avr 2017;5(2).
19. Weber HC, Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Fish T, Donald PR. The clinical and radiological features of tuberculosis in adolescents. *Ann Trop Paediatr.* mars 2000;20(1):5-10.
20. de Pontual L, Balu L, Ovetchkine P, Maury-Tisseron B, Lachassinne E, Cruaud P, et al. Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases. *Pediatr Infect Dis J.* oct 2006;25(10):930-2.
21. Mahomed H, Ehrlich R, Hawkrigde T, Hatherill M, Geiter L, Kafaar F, et al. TB Incidence in an Adolescent Cohort in South Africa. *PLoS ONE* mars 2013 8(3).
22. Rook GA, Taverne J, Leveton C, Steele J. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumour necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology.* oct 1987;62(2):229-34.
23. Blok N, van den Boom M, Erkens C, Dara M, van den Hof S. Variation in policy and practice of adolescent tuberculosis management in the WHO European Region. *Eur Respir J.* sept 2016;48(3):943-6.
24. Odone A, Tillmann T, Sandgren A, Williams G, Rechel B, Ingleby D, et al. Tuberculosis among migrant populations in the European Union and the European Economic Area. *Eur J Public Health.* juin 2015;25(3):506-12.
25. Rahman N, Pedersen KK, Rosenfeldt V, Johansen IS. Challenges in diagnosing tuberculosis in children. *Dan Med J.* juill 2012;59(7):A4463.
26. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 2014;58(4):470-80.



# ANNEXE

**Annexe 1 :** Classification de Wiseman et al.

<b>Atteinte tuberculeuse</b>	<b>Non sévère</b>	<b>Sévère</b>
Pulmonaire et/ou ganglionnaire médiastinale	<p>Parenchymateuse non sévère :</p> <p><i>Lésion primaire</i></p> <p><i>Atteinte alvéolaire (1 seul lobe)</i></p> <p>Adénopathie(s) médiastinale(s) non compliquée(s)</p>	<p>Atteinte parenchymateuse sévère :</p> <p><i>Expansion alvéolaire &gt;1 lobe</i></p> <p><i>Cavité(s) intra-parenchymateuse(s)</i></p> <p>Atteinte bronchique :</p> <p><i>Compression extrinsèque</i></p> <p><i>Lésion endobronchique (caséum, granulome, polype, ulcération, fistulisation)</i></p> <p>Empyème</p> <p>Péricardite</p>
Pleurale Péricardique Ganglionnaire périphérique Abdominale ORL Ostéo-articulaire Neurologique Oculaire Cutanée Génito-urinaire Disséminée	<p>Effusion pleurale</p> <p>Lymphadénite(s) périphérique(s) non compliquée(s)</p> <p>Atteinte abdominale ganglionnaire isolée</p> <p>Otite</p> <p>Arthrite réactionnelle</p> <p>Conjonctivite phlycténulaire</p> <p>Atteinte cutanée</p>	<p>Lymphadénite(s) périphérique(s) compliquée(s) :</p> <p><i>Infiltration ou compression vasculaire, nerveuse et/ou osseuse</i></p> <p>Toute atteinte abdominale (hors atteinte ganglionnaire isolée)</p> <p>Mastoidite</p> <p>Toute atteinte ostéo-articulaire (hors arthrite réactionnelle)</p> <p>Toute atteinte du système nerveux central</p> <p>Toute atteinte oculaire (hors conjonctivite phlycténulaire)</p> <p>Toute atteinte génito-urinaire</p> <p>Atteinte disséminée</p>

## RÉSUMÉ EN ANGLAIS

---

### SEVERITY OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN:

#### Descriptive retrospective study in Ile-de-France 1992-2015

Infants are historically considered more at risk of meningeal or disseminated tuberculosis. Only a few recent studies depict the differences in clinical expression of tuberculosis according to childhood age and their results are discordant. Our aim was to characterize childhood tuberculosis disease severity, in patients admitted to Robert Debré Hospital, Paris, between 1992 and 2015. We sorted the cases by severity based on *Wiseman* and al. original classification. We described 168 (60%) severe and 112 (40%) non-severe tuberculosis cases. Being above 10 years old ( $p=0,002$ ), born abroad ( $p=0,034$ ) and independently, displaying a symptomatic disease (OR 7,8 ; IC95% 4,2-14,5) were statistically linked to severity. This severity affected the clinical course at 12 months follow-up. Thanks to this classification, we were able to describe a clinical spectrum of childhood tuberculosis, which are making adolescents more at risk to develop severe tuberculosis.

---

**KEY WORDS :** Tuberculosis, Children, Severity, Classification

---

# **SÉVÉRITÉ DE LA TUBERCULOSE EN PÉDIATRIE : Étude rétrospective descriptive en Ile-de-France 1992-2015**

Toulouse, le 12 octobre 2017

---

## **RESUMÉ**

Il est admis historiquement que les nourrissons sont plus à risque de tuberculoses méningées et disséminées. Peu d'études récentes décrivent la présentation de la tuberculose en fonction de l'âge et leurs résultats sont discordants. Notre objectif était de caractériser la sévérité de la tuberculose maladie des enfants hospitalisés au CHU Robert Debré, Paris, de 1992 à 2015. Les cas étaient classés en catégories de sévérité suivant la classification originale proposée par *Wiseman* et al. Nous avons dénombré 168 cas (60%) de tuberculoses sévères et 112 cas (40%) de non sévères. L'âge supérieur à 10 ans ( $p=0,002$ ), la naissance hors France ( $p=0,034$ ) et indépendamment le diagnostic au stade symptomatique (OR 7,8 ; IC95% 4,2-14,5), étaient associés à la sévérité. La sévérité impactait l'évolution à M12. Grâce à une nouvelle classification, nous décrivons un spectre clinique de la tuberculose pédiatrique qui place les adolescents comme les plus vulnérables face au risque de tuberculose sévère.

---

SEVERITY OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN:  
Descriptive retrospective study in Ile-de-France 1992-2015

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

---

**MOTS-CLÉS :** Tuberculose, Pédiatrie, Sévérité, Classification

---

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER**

Faculté de médecine Toulouse - Purpan  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie POMMELET

Co-Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Albert FAYE