

1

Mémoire de Maîtrise en médecine 3430

2

Les normes suisses de lecture du Mantoux conviennent-elles au dépistage des enfants migrants?

3

4

5

Etudiante

6

Myriam Hemma

7

Tuteur

8

Dr Mario Gehri

9

DMCP, HEL

10

Co-tuteur

11

Dr Pierre-Alex Crisinel

12

DMCP, CHUV

13

Expert

14

Dr Gaudenz Hafen

15

DMCP, CHUV

16

Lausanne, novembre 2016

17 Contenu

18	1 Résumé	3
19	1.1 Contexte	3
20	1.2 Objectifs	3
21	1.3 Méthode	3
22	1.4 Résultats escomptés	3
23	1.5 Résultats	4
24	1.5.1 Caractéristiques de base de la population	4
25	1.5.2 Mantoux positifs	4
26	1.5.3 BCG et risque de Mantoux faux positif	4
27	1.6 Discussion	4
28	1.7 Mots-clés	5
29	2 Mise en perspective de l'étude	6
30	2.1 Etat des connaissances	6
31	2.1.1 Le test de Mantoux (tuberculosis skin test <TST>)	7
32	2.1.2 Les tests à l'interféron (IGRA)	8
33	2.1.3 BCG, Mycobactéries atypiques et Mantoux	9
34	2.1.4 Le dépistage de la tuberculose chez les enfants migrants	9
35	2.2 Objectifs de l'étude	11
36	2.2.1 Objectif principal	11
37	2.2.2 Objectif secondaire	11
38	2.3 Justification de l'étude	11
39	2.4 Hypothèse testée	11
40	3 Méthode	11
41	4 Rapport bénéfices/risques et considérations éthiques	13
42	5 Résultats	13
43	5.1 Caractéristiques de base de la population	13
44	5.2 Mantoux positifs	15
45	5.3 BCG et risque de Mantoux faux positif	16
46	6 Discussion	16
47	7 Conclusion	18
48	8 Remerciements	19
49	9 Bibliographie	19
50	10 Annexes	21
51	10.1 Questionnaire de recherche	21

52 1 Résumé

53 1.1 Contexte

54 Lors de leur arrivée en Suisse, les enfants migrants bénéficient d'une consultation médicale nommée
55 « bilan d'entrée », au cours de laquelle un dépistage de la tuberculose leur est proposé au moyen du
56 test du Mantoux. Les recommandations suisses pour ce dépistage ont été récemment actualisées. A
57 l'Hôpital de l'enfance nous procédons selon les directives du manuel de la tuberculose de 2011 (3).

58 Le Mantoux est estimé positif si une induration de ≥ 5 mm est mesurée 48 à 72h après son injection.
59 Dans ce cas si l'enfant a > 5 ans, nous effectuons un second test, le TB-Spot. Ce test étant plus
60 spécifique du bacille de Koch de la tuberculose, il permettra d'affirmer ou d'infirmer le résultat du
61 Mantoux. Le Mantoux risque plus que le TB-Spot de donner des résultats faussements positifs liés à
62 une exposition à une bactérie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* autre que le bacille de Koch.
63 Ce risque est augmenté chez les enfants migrants, car ils bénéficient souvent d'une vaccination BCG
64 dans leurs premières années de vie, et sont plus facilement en contact avec d'autres mycobactéries.
65 Tenant compte de ces considérations, nous nous demandons si, pour la population pédiatrique
66 migrante, une limite du Mantoux plus élevée que 5 mm permettrait d'éviter les conséquences
67 négatives des faux positifs, notamment un usage exagéré des soins médicaux et coûts en découlant?

68 1.2 Objectifs

- 69 1. Déterminer si l'application, à la population pédiatrique migrante, des recommandations de lecture
70 du Mantoux du Manuel de la tuberculose (3) est adéquate.
- 71 2. Constituer un registre prospectif de la prévalence de la tuberculose latente chez les enfants
72 migrants nouvellement arrivés en Suisse romande.

73 1.3 Méthode

74 Lors du bilan d'entrée, les assistants de la polyclinique de l'Hôpital de l'Enfance proposent aux enfants
75 et à leurs parents de participer à l'étude, après avoir vérifier les critères d'inclusion (tout enfant de 6
76 mois à 18 ans bénéficiant d'un dépistage de la tuberculose) et d'exclusion (immunodéficience,
77 tuberculose active, refus des parents). Après signature d'une feuille de consentement, un
78 questionnaire relatant leurs origines, scolarité, conditions de migration et état de santé est rempli au
79 moyen d'informations anamnétiques. Ensuite, un examen clinique complet est proposé à la
80 recherche de symptômes tuberculeux et d'une cicatrice du BCG notamment.

81 Dans un second temps, une injection de tuberculine au niveau de l'avant-bras de l'enfant est
82 effectuée.

83 Nous mesurons la réaction provoquée par la tuberculine 48-72h après puis nous procédons au TB-
84 Spot chez les patients avec un Mantoux ≥ 5 mm, au moyen d'une prise de sang, chez les patients de
85 plus de 5 ans. Une radiographie de thorax est réalisée chez les patients symptomatiques et ceux
86 présentant un Mantoux ≥ 5 mm. Un traitement antimycobactérien approprié est prescrit en cas de
87 diagnostic de tuberculose latente ou de tuberculose maladie.

88 Nous recherchons ensuite les liens éventuels entre les résultats des Mantoux, ceux du TB-spot et les
89 différents items du questionnaire et de l'examen clinique.

90 1.4 Résultats escomptés

91 En une année, nous pensions inclure 250 patients dans l'étude dont 10 patients atteints d'une
92 tuberculose latente. Nous pensions trouver des résultats de Mantoux de ≥ 10 mm pour la majorité
93 des enfants atteints de tuberculose latente, ainsi que des résultats de Mantoux entre 5-9 mm pour

94 les enfants sans tuberculose, mais ayant reçu une vaccination BCG et/ou ayant été exposés à des
95 mycobactéries atypiques.

96 1.5 Résultats

97 1.5.1 Caractéristiques de base de la population

98 La période d'inclusion prévue est de 2 ans. Nous présentons donc ici des résultats intermédiaires
99 correspondant à la première année d'inclusion.

100 En une année (31.08.15-31.08.16) 230 patients ont bénéficié d'un bilan d'entrée à l'Hôpital de
101 l'Enfance de Lausanne. Parmi ces 230 patients, 106 patients ont été inclus (46%) dans l'étude. Avec
102 seulement 5 patients diagnostiqués avec une tuberculose latente, une approche analytique des
103 résultats n'était pas possible, nous les avons donc traités de manière descriptive. Ce sont des
104 analyses intermédiaires, sujettes, donc, à des changements futurs.

105 L'âge médian de ces enfants est de 6 ans (IQR: 3.55-10.92) et soixante patients sont des
106 garçons (56%). La majorité des patients est originaire des régions OMS « Méditerranée orientale » (74
107 patients, 70%) et « Afrique » (16 patients, 15%). Le temps de migration médian (depuis le départ du
108 pays d'origine jusqu'à l'arrivée en Suisse) est de 0.8 an (IQR: 0.5-1.18) avec un nombre médian de 4
109 pays de transit pour arriver en Suisse (IQR: 2-6).

110 1.5.2 Mantoux positifs

111 Sur 106 patients, 9 ont eu un résultat Mantoux positif (8.5%). Parmi eux, 3 enfants ont présenté un
112 Mantoux entre 5-9 mm, 5 enfants des Mantoux ≥ 10 mm et 1 enfant un Mantoux ≥ 5 mm mais de
113 mesure exacte inconnue. Aucun de ces patients n'avait de signe radiologique ou clinique évocateur
114 de tuberculose active. Nous avons conclu à une tuberculose latente chez 5 (4.7%) de ces 9 enfants.
115 Les 4 autres patients ont eu un TB-spot négatif, permettant d'exclure une tuberculose latente. Trois
116 de ces patients avec un résultat faux positif avaient des Mantoux entre 5 et 9 mm qui pouvaient être
117 expliqués par une vaccination BCG. Nous expliquons le 4^{ème} cas (Mantoux à 11 mm) par une possible
118 exposition à des mycobactéries atypiques. Des 5 enfants avec une tuberculose latente, 4 étaient
119 originaires d'Afghanistan et 1 d'Erythrée (né au Soudan).

120 1.5.3 BCG et risque de Mantoux faux positif

121 Trente-quatre de nos patients ont été vaccinés par le BCG (32%). Sept de ces patients ont eu un
122 Mantoux positif (20.6%) dont trois avec un Mantoux entre 5 et 9 mm et un TB-spot négatif. On peut
123 ainsi calculer un taux de faux positifs de 9% (3/34) possiblement dû à cette vaccination. Les quatre
124 autres patients vaccinés avaient un Mantoux positif à ≥ 10 mm confirmé par un TB-spot positif.

125 1.6 Discussion

126 Si les prochains résultats de cette étude suivent la direction de nos résultats intermédiaires, une
127 augmentation de la limite du Mantoux à ≥ 10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG, pourraient
128 être proposée. Elle devrait être maintenue à ≥ 5 mm pour les enfants non vaccinés par le BCG. En
129 effet, les 4 patients avec Mantoux et TB Spot positifs, avaient un Mantoux ≥ 10 mm. Pour rappel, le
130 5^{ème} patient avec un diagnostic de tuberculose latente avait moins de 5 ans (et n'a donc pas eu de TB
131 Spot), était non vacciné par le BCG et avait un Mantoux mesuré à 9 mm.

132 Nos résultats montrent également que l'on pourrait tenir compte de l'incidence de tuberculose dans
133 le pays d'origine pour poser l'indication à un dépistage. C'est d'ailleurs ce qui est recommandé dans

134 d'autre pays, comme le Royaume-Uni (dès incidence $\geq 40/100'000/\text{an}$) ou les Etats-Unis (dès
135 incidence $\geq 20/100'000/\text{an}$)(29).

136 En résumé, si les prochains résultats suivent la même tendance, nous pourrions proposer un
137 dépistage systématique de la tuberculose latente de tout enfant migrant en Suisse de :

- 138 - < 5 ans (en raison des risques de complication)
- 139 - ≥ 5 ans et contact avec un cas index et/ou de symptômes tuberculeux et/ou présentant un
140 déficit immunitaire
- 141 - ≥ 5 ans issu d'un pays avec une incidence de > 100 cas / 100'000 habitants
142 → limite du Mantoux à ≥ 5 mm si absence de vaccination BCG et à ≥ 10 mm si vaccination
143 par BCG

144 1.7 Mots-clés

145 Tuberculose latente – migrant – Mantoux (TST) – TB-Spot (IGRA) – BCG

146 2 Mise en perspective de l'étude

147 2.1 Etat des connaissances

148 En 2015, 39'523 réfugiés sont arrivés en Suisse, soit plus du double du nombre de réfugiés relevé en
149 2014 (15'758) (15). La majorité de ces réfugiés était originaire d'Erythrée (9'966), d'Afghanistan
150 (7'831), de Syrie (4'745) et d'Irak (2'338) (15). En 2014, plus de 66% des réfugiés étaient des enfants
151 de <7 ans (16) et 6,9 % étaient des mineurs non accompagnés (19).

152 Dans ce contexte de flux migratoires grandissants la question de la lutte contre la tuberculose
153 reprend une grande importance en Suisse et ce, malgré une diminution mondiale de cette maladie.
154 En effet, en dépit d'un abaissement de 1.5% par année de son incidence, la tuberculose demeure
155 l'une des maladies transmissibles les plus meurtrières (1). Elle figure actuellement au même titre que
156 le VIH parmi les principales causes de décès dans le monde (12).

157 L'OMS estimait son incidence à 9.0 millions de personnes en 2013, dont 1.5 millions de décès (1) et à
158 9.6 millions de personnes en 2014, dont 1.5 millions de décès également (12). Sur ces 9.6 millions, 1
159 million étaient des enfants parmi lesquels 140'000 sont décédés.

160 En Suisse environ 550 personnes présentent une tuberculose active chaque année, la majorité (74%)
161 étant des personnes nées dans un pays étranger à haute prévalence de tuberculose et/ou d'origine
162 étrangère (13). Nous constatons une légère hausse du nombre de personnes présentant une
163 tuberculose active depuis 2007 en lien avec l'augmentation de migrants issus de la corne de l'Afrique
164 (13).

165 Concernant la tuberculose latente, sa déclaration n'étant pas obligatoire en Suisse, nous ne
166 connaissons pas le nombre exact de cas par année. L'OMS estime qu'un tiers de la population
167 mondiale serait porteuse d'une tuberculose latente et que celle-ci représenterait la majorité des cas
168 de tuberculose dans les pays à basse incidence de tuberculose et contribuerait significativement à la
169 contagion lors de sa réactivation dans les pays à haute incidence (20, 24). A titre de référence, une
170 thèse menée aux Etats-Unis sur la population pédiatrique migrante entre 2008 et 2012 a estimé à
171 6.3% la prévalence de tuberculose latente au sein de cette population (23).

172 En Suisse, les enfants de moins de 18 ans représentent 6% des personnes étrangères touchées par
173 cette maladie (3,5). Entre 2005 et 2009 47 enfants de moins de 5 ans ont été atteints de maladie
174 tuberculeuse, dont 35 de nationalité étrangère (3,5).

175 Les enfants de moins de 5 ans ainsi que les personnes immuno-supprimées sont beaucoup plus à
176 risques de développer des formes très sévères de la maladie. On redoute particulièrement la
177 méningite tuberculeuse et la tuberculose milliaire (3).

178 Les symptômes peu spécifiques de la tuberculose, les difficultés d'accès à la santé et de
179 communication (barrière de la langue, différences culturelles, etc...) rendent le diagnostic de cette
180 maladie difficile pour les migrants (13).

181 L'infection passe par différents stades : (3)

- 182 1. Exposition
- 183 2. Primo-infection
- 184 3. Tuberculose latente (aucun signe clinique)
- 185 4. Réactivation pulmonaire/extra pulmonaire
- 186 5. Séquelles

187 La primo-infection tuberculeuse est généralement asymptomatique sauf chez les enfants de moins de
188 5 ans et les patients VIH positifs. (3)

189 Lorsque les défenses immunitaires contrôlent l'infection, celle-ci reste latente, asymptomatique et
190 non transmissible (3).

191 Environ 10 % des patients adultes infectés souffriront d'une tuberculose active au cours de leur vie
192 (3). Cette proportion est plus importante chez l'enfant. Selon une étude récemment menée à
193 Amsterdam, 33% des enfants de < 5 ans et 19% des 5-14 ans atteints d'une infection tuberculeuse
194 latente ont développé une maladie tuberculeuse dans les 5 ans. Le risque de progression vers une
195 maladie active est principalement présent durant les 6 premiers mois suivant l'infection (16).

196 Les symptômes de la tuberculose varient selon l'organe touché (3). La réactivation pulmonaire se
197 présente par une toux progressant dans le temps, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de
198 poids (3). Le diagnostic de la maladie active basé sur des éléments cliniques et radiologiques est
199 confirmé par la mise en évidence des mycobactéries du complexe tuberculosis dans les prélèvements
200 (expectorations, tubages gastriques) (3).

201 Malheureusement, ces prélèvements sont rarement positifs chez l'enfant. La mise en évidence d'une
202 immunité cellulaire par le biais d'un test de Mantoux ou d'un test à l'interféron gamma (Interferon
203 Gamma Releasing essay – IGRA, *deux tests sur le marché : Quantiferon-TB Gold/In Tube et T-SPOT.TB*)
204 (3) peuvent constituer une aide au diagnostic mais ne permettent pas de distinguer la maladie active
205 de l'infection latente. Ils sont également utilisés pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente.

206 2.1.1 Le test de Mantoux (tuberculosis skin test <TST>)

207 Ce test se fait par l'injection intradermique de 0,1ml de solution correspondant à 2 unités d'une
208 protéine, la tuberculine PPD RT23 (*Purified Protein Derivative du Statens Serum Institut de*
209 *Copenhague*) (3), suivie 48 à 72h après de la lecture de l'induration ainsi provoquée.

210 Si la personne a été infectée par *M. Tuberculosis*, ses lymphocytes T sensibilisés relâcheront de
211 l'interféron gamma, ce qui produira une induration de la peau.

212 En Suisse quelle que soit l'origine de la personne, les dernières recommandations édictées par le
213 manuel de la tuberculose depuis 2011 (3), fixent la limite de positivité du test à 5 mm. Alors que ce
214 seuil n'était appliqué qu'à certaines situations particulières (séropositivité pour le VIH ou autre
215 immunosuppression, contact avec un patient atteint de tuberculose, suspicion clinique...), il constitue
216 désormais la limite pour toutes les situations, y compris celles de dépistage des patients migrants.
217 Cette limite est motivée par une incidence faible de la tuberculose en Suisse et une vaccination BCG
218 en nette diminution. Cependant, dans certaines populations étrangères, il peut être faussement
219 positif en cas d'infection par une autre mycobactérie ou, surtout, en cas de vaccination BCG
220 antérieure.

221 Le Mantoux peut aussi être faussement négatif en cas de déficience de l'immunité cellulaire ou d'un
222 délai trop court après l'exposition à la tuberculose.

2.1.2 Les tests à l'interféron (IGRA)

Ces tests mesurent in vitro, à partir d'une prise de sang veineuse du patient, la production d'interféron gamma par ses lymphocytes T mis au contact d'antigènes spécifiques du *Mycobacterium tuberculosis*.

Leur sensibilité est comparable à celle du Mantoux mais leur spécificité est supérieure notamment pour les personnes vaccinées par le BCG.

Ces tests doivent être utilisés prudemment chez les jeunes enfants, car leur immunité cellulaire n'est pas suffisamment développée et nous n'avons à ce jour pas assez de données sur l'utilisation de ces tests chez les enfants de moins de 5 ans. Une étude récente montre cependant une performance acceptable du QuantiFERON-TB Gold- in-tube (QFT-IT) chez l'enfant de moins de 2 ans (10). Par contre, dans le cadre du dépistage de la tuberculose latente, les auteurs rapportent un nombre significatif de résultats discordants entre les résultats QFT-IT et le Mantoux. Ils considèrent, dans leur conclusion, que les performances du Mantoux et du QFT-IT sont similaires et qu'il est raisonnable, au vu du moindre coût, d'opter pour l'utilisation du Mantoux en première intention, les IGRAs pouvant, par ailleurs, être utilisés de manière complémentaire de cas en cas.

Au vu de l'expérience limitée et du coût plus élevé de ces tests, il est donc recommandé en Suisse d'utiliser en première intention le test de Mantoux, puis en deuxième intention les tests à l'IGRA. Les recommandations du Manuel suisse de la tuberculose réservent ces derniers normalement aux enfants de plus de 12 ans (3), mais ils peuvent également être réalisés avec parcimonie chez les enfants plus jeunes avec un résultat positif de Mantoux, leur spécificité étant supérieure au TST. A l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne, similairement aux recommandations du Royaume-Uni (4), nous avons fixé à 5 ans la limite d'âge pour l'utilisation des tests à l'interféron, en l'absence de données plus probantes sur l'utilisation de ces tests chez le jeune enfant.

Une étude récente (21) démontre clairement la meilleure spécificité des tests à l'interféron par rapport au Mantoux. Utilisés en première ligne, ces tests permettraient de limiter les traitements (lorsque un test de Mantoux positif n'est pas suivi par un test à l'interféron) et examens radiologiques inutiles. Dans cette étude, 26% des enfants avaient un Mantoux positif lors du bilan pré-immigratoire, alors que, dans seulement environ un cas sur 5, ce résultat était confirmé par un test IGRA positif. Les auteurs de cette étude estiment que ces résultats faux positifs pourraient conduire à un nombre considérable (~14'000/année) de radiographies thoraciques et traitement inutiles aux Etats-Unis (21). Alors que l'on pourrait craindre une sensibilité diminuée des tests à l'interféron dans les populations issues de pays en voie de développement, on a de bonnes évidences d'une excellente sensibilité de ceux-ci dans le cadre du dépistage de populations migrantes (27). Ainsi, dans une étude longitudinale menée à San Francisco, aucun des 943 enfants asymptomatiques (sur une population totale de 1092 enfants) avec un IGRA négatif (dont 254 enfants < 5 ans et 146 avec un Mantoux + / IGRA -) n'a déclaré de tuberculose maladie dans les 5-7 ans suivant le dépistage (25).

Une limitation persistente à l'utilisation des tests à l'interféron reste l'âge des enfants. Dans la plupart des recommandations, leur utilisation se limite aux enfants de plus de 5 ans. Les raisons de cette limitation sont un risque plus élevé de résultats indéterminés et la possibilité d'une sensibilité plus faible chez les enfants de moins de 5 ans. Cependant, des études récentes ont montré que le risque de résultats indéterminés est probablement plus faible qu'initialement craint. Une étude européenne multicentrique a rapporté 3.6% de résultats indéterminés chez les moins de 5 ans, contre 1% chez les plus de 5 ans (35). Une autre étude menée en Italie s'est intéressée à la performance des IGRA dans le diagnostic de la tuberculose chez des enfants de moins de 2 ans (10). La sensibilité rapportée (environ 90%) pour le diagnostic de tuberculose active n'était pas différente de celle du Mantoux. D'autres études sont certainement encore nécessaires pour pouvoir étendre l'indication des IGRA aux enfants de moins de 5 ans (21).

270 2.1.3 BCG, Mycobactéries atypiques et Mantoux

271 Le vaccin BCG, souche atténuée du bacille tuberculeux bovin (*Mycobacterium bovis*), permet de
272 protéger le nourrisson et l'enfant en bas âge des formes de tuberculose disséminée (milliaire et
273 méningée) qui peuvent être fatales (3).

274 Ces cas étant très rares en Suisse, la vaccination BCG n'est plus indiquée en l'absence d'un retour
275 définitif dans le pays d'origine (11). Les pays en voie de développement et à haute prévalence de
276 tuberculose pratiquent quant à eux systématiquement la vaccination BCG (3). Face à des patients
277 migrants, nous sommes donc plus susceptibles d'obtenir des Mantoux faussement positifs, surtout
278 quand le délai entre la vaccination et la réalisation du Mantoux est inférieure à 10 ans (8). Le fait
279 d'avoir été vacciné par le BCG est un facteur de risque pour une fausse positivité du Mantoux,
280 puisque le patient va réagir à des antigènes présents à la fois dans le Mantoux et dans le BCG. Si la
281 limite retenue est de ≥ 10 mm, le risque de faux positif est de 8.5% si la vaccination BCG a été
282 administrée avant l'âge de 1 an, et de 42% si celle-ci a été donnée au-delà du premier anniversaire
283 (8). Cependant, si le Mantoux est effectué plus de 10 ans après la vaccination, le risque de fausse
284 positivité est alors plus faible (1% si BCG avant 1 an et 21% si BCG après 1 an) (8). En utilisant une
285 limite de ≥ 5 mm, il y a un risque d'augmenter jusqu'à 18% le risque de fausse positivité (28).

286 Une étude (8) a montré que pour une limite positive du Mantoux dès 5 mm, le risque de faux-positifs
287 dû à des mycobactéries atypiques se situe entre 0.1% et 2.3 %, selon les régions de provenance des
288 patients. Ce risque est très faible et est présent presque uniquement dans les pays à haute
289 prévalence de mycobactéries non tuberculeuses, mais à très faible prévalence d'infections
290 tuberculeuses. Une autre étude, traitant des lymphadénites à mycobactéries non tuberculeuses chez
291 les enfants (26), montre que la majorité des enfants avec de telles infections auront des Mantoux
292 mesurant entre 6 et 15 mm (54% des enfants de l'étude). Au delà de 15 mm, la probabilité que ce soit
293 une réaction due à une mycobactérie non tuberculeuse diminue de façon importante (6,6 % des
294 enfants de l'étude) (26).

295 2.1.4 Le dépistage de la tuberculose chez les enfants migrants

296 Le dépistage de la tuberculose latente est recommandé chez les patients provenant d'une région de
297 haute endémicité de la tuberculose. Selon une étude parue dans "l'international journal of
298 tuberculosis and lung disease" aucun des pays à faible incidence de tuberculose n'utilise la même
299 approche de dépistage parmi les enfants migrants (9). Les normes de lecture de Mantoux sont ainsi
300 variables d'un pays à l'autre (tableau 1). La limite à partir de laquelle le Mantoux est déclaré comme
301 positif est par exemple de ≥ 10 mm aux USA (36) et au Canada (18) ou de ≥ 5 mm en cas
302 d'immunodéficience (36,18). Au Royaume-Uni alors qu'en 2011 il était recommandé d'utiliser une
303 limite à ≥ 6 mm (pas de vaccin BCG) ou ≥ 15 mm (vaccin BCG) (4,6), une limite à ≥ 5 mm
304 indépendamment d'une vaccination BCG préalable est actuellement proposée dans la nouvelle
305 édition du NICE (17). Ce changement est basé sur des recherches traitant de l'efficacité clinique et
306 budgétaire du dépistage au contraire de la norme de 2011 basée sur un consensus dépourvu
307 d'évidence (17). L'OMS quant à elle, prône une limite à ≥ 10 mm sauf pour les enfants atteints du VIH
308 pour qui elle est de ≥ 5 mm (2).

309 La limitation du dépistage en fonction du degré d'endémicité du pays d'origine varie d'un pays à
310 l'autre. Ainsi, dans une évaluation des procédures de dépistage national de la tuberculose publiée en
311 2012, une étude rapporte que certains pays limitent ce dépistage pour les populations originaires de
312 pays avec une incidence de tuberculose variant entre >15 (Canada) à >100 (Suède) par 100'000
313 habitants par année (29).

314 En Suisse, de nouvelles recommandations concernant le dépistage dans la population pédiatrique
315 migrante ont été publiées en 2016 dans la revue *paediatrica* (16). Ces recommandations proposent
316 un dépistage :

- 317 - Des enfants et adolescents migrants ayant récemment été exposés à un cas index ou
- 318 présentant un déficit immunitaire
- 319 - Des enfants migrants de < 5 ans indépendamment de leur pays d'origine
- 320 - Des enfants migrants de ≥ 5 ans, s'ils présentent un des éléments suivants : toux persistante
- 321 (> 2 semaines), toux incoercible, perte de poids/retard staturo- pondéral, fièvre (> 38°C)
- 322 persistante (> 1 semaine) et inexpliquée, léthargie ou diminution de l'envie de jouer
- 323 inexpliquées rapportées par les parents/soignants

324 → Ils proposent une limite du Mantoux à ≥ 5 mm dans toutes ces situations.

325 Avant ces nouvelles recommandations pédiatriques, la référence nationale pour la lutte contre la
326 tuberculose était le Manuel de la Tuberculose (dernière mise à jour en novembre 2014) (14). Ce
327 manuel prône un dépistage par le test du Mantoux des enfants migrants chez qui des symptômes
328 tuberculeux et/ou une notion de contagion sont relevés. Il fixe une limite du Mantoux à ≥ 5 mm quelles
329 que soient les conditions de l'enfant. A l'Hôpital de l'enfance nous suivons ces recommandations,
330 mais proposons un dépistage systématique lors du bilan d'entrée des enfants migrants au moyen du
331 Mantoux indépendamment de la présence de symptômes tuberculeux et/ou de contagion. Si le
332 Mantoux est positif (≥ 5 mm) mais sans signe clinique ou radiologique évoquant une maladie
333 tuberculeuse, nous confirmons ou infirmons une tuberculose latente par un test à l'interféron
334 gamma, chez l'enfant de ≥ 5 ans (3).

335 La pertinence de cette approche devrait être confrontée à l'épidémiologie réelle de la tuberculose
336 latente chez l'enfant migrant en Suisse. Celle-ci n'est malheureusement pas connue. Cette donnée
337 permettrait de mieux adapter notre prise en charge.

338 C'est pourquoi nous désirons constituer un registre prospectif du dépistage de la tuberculose chez les
339 enfants migrants suivis dans notre hôpital. Conjointement à la réalisation de ce registre, nous
340 désirons effectuer une validation prospective des nouvelles recommandations de lecture de Mantoux
341 (limite positive à ≥ 5 mm) dans la population d'enfants migrants en Suisse.

342 **Tableau 1: Norme du Mantoux selon les pays**

Pays	Mantoux
OMS	≥ 5 mm : VIH ≥ 10 mm : Tous les autres (2)
Suisse	≥ 5 mm : Tous (14)
Royaume-Uni	≥ 5 mm : Tous (17)
Norvège	≥ 6 mm : Tous (22)
Etats-Unis et Canada	≥ 5 mm : VIH, Contage, immunosupprimés, greffés, image de tuberculose à la radiographie. ≥ 10 mm : Tous les autres (18,36)

343 2.2 Objectifs de l'étude

344 2.2.1 Objectif principal

345 Déterminer si l'application à la population pédiatrique migrante des recommandations de lecture du
346 Mantoux du Manuel de la tuberculose est adéquate.

347 2.2.2 Objectif secondaire

348 Constituer un registre prospectif de la prévalence de la tuberculose latente chez les enfants migrants
349 nouvellement arrivés en Suisse.

350 2.3 Justification de l'étude

351 Créer un registre prospectif permettrait de connaître l'épidémiologie locale de tuberculose latente
352 dans la population migrante, en fonction de différents paramètres (tel que l'origine et le parcours
353 migratoire), actuellement inconnue. Grâce à cela et à la comparaison des résultats du Mantoux et de
354 ceux des IGRA (détermination d'un seuil de positivité), on pourra également améliorer nos stratégies
355 de dépistage des enfants migrants.

356 2.4 Hypothèse testée

357 Les enfants venant de pays à haute endémicité de tuberculose, même s'ils sont plus à risque de
358 contacts avec des personnes infectées par cette maladie, sont plus fréquemment vaccinés avec le
359 BCG et présentent un risque augmenté d'exposition à des mycobactéries atypiques. De ce fait, nous
360 estimons que la limite du Mantoux à 5 mm n'est probablement pas adaptée à cette population,
361 augmentant ainsi le risque de faux positifs.

362 3 Méthode

363 1. Design

364 Il s'agit d'une étude de cohorte prospective.

365 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

366 a) Critères d'inclusion

367 Tout patient migrant âgé de 6 mois à 18 ans évalué dans le cadre d'un bilan d'entrée à
368 l'Hôpital de l'enfance

369 b) Critères d'exclusion

370 Refus des parents de participer à l'étude

371 Patients avec tuberculose active

372 Patients immunosupprimés

373 3. Modalités d'inclusion

374 a) Les patients seront identifiés au début de la consultation

375 b) Inclusion des cas :

376 i) La période d'inclusion débutera en septembre 2015, date à laquelle le registre prospectif
377 sera constitué, et se terminera en août 2017. Les données récoltées durant cette période
378 seront analysées afin de répondre à notre question de recherche.

379 ii) L'assistant de la polyclinique proposera l'étude aux parents et les informera oralement et
380 par écrit des modalités de celle-ci.

381 (1) Si les parents et le patient sont d'accord, le formulaire de consentement sera signé (1
382 ou 2 parents et le patient selon son âge)

383 (2) Le questionnaire sera rempli par l'assistant grâce aux informations données par les
384 parents et le patient

385 4. Caractéristiques de base et déterminants potentiels de l'infection tuberculeuse
386 Les caractéristiques de base qui seront référencées seront l'âge, le sexe de l'enfant, l'ethnie,
387 l'origine, le parcours migratoire, les contacts avec personnes infectées et les antécédents
388 médicaux et les antécédents de vaccinations BCG (si disponibles).

389 5. Intervention

390 Nous effectuerons un Mantoux à chaque patient, que nous lirons 48 à 72 heures après. Si celui-ci
391 est positif (≥ 5 mm) et que l'enfant a plus de 5 ans nous le compléterons par un TSpot-TB.

392 Si le Mantoux est positif, nous procédons également à une radiographie du thorax.

393 Face à un Mantoux (et un TSpot-TB chez l'enfant de plus de 5 ans) positif(s), mais une
394 radiographie et une clinique négatives, nous pouvons exclure une tuberculose active et traiter le
395 patient pour une tuberculose latente. Le traitement consiste en la prise d'isoniazide durant 9
396 mois.

397 Si le patient présente des critères cliniques et/ou radiologiques de maladie tuberculeuse, les
398 examens microbiologiques et les traitements appropriés seront administrés au patient selon les
399 recommandations du manuel suisse de la tuberculose.

400 6. Gestion des données et statistiques

401 Les données pertinentes de chaque patient seront reportées sur la grille d'évaluation. A partir de
402 celle-ci, ces données seront retranscrites dans une base de données excel. Les analyses
403 statistiques seront effectuées à l'aide du logiciel Stata (Stata/IC 11.2 for Mac©). La comparaison
404 entre les caractéristiques de base des patients atteint d'une tuberculose latente et ceux
405 dépourvus d'une tuberculose latente sera effectuée par les méthodes du chi-square pour les
406 valeurs catégoriques et par le Mann-Whitney U-test ou le student T-test pour les valeurs
407 continues.

408 La taille du Mantoux et la vaccination BCG seront les 2 variables indépendantes dont l'association
409 avec le résultat du TSpot-TB (variable dépendante) sera étudiée. L'utilisation de 2 variables
410 indépendantes va nécessiter un minimum de 20 patients ayant une infection latente confirmée
411 par le TSpot-TB. Nous estimons à 10 le nombre de patients traités chaque année pour une
412 tuberculose latente. Il nous faudra donc 2 ans pour obtenir les 20 patients nécessaires.

413 Nous présenterons les résultats par des calculs de sensibilité, spécificité, rapport de
414 vraisemblance positif (LR+), et négatif (LR-) pour chaque variable, de même que pour l'ensemble
415 des variables. Nous calculerons également le diagnostic odds ratio (DOR) pour chaque variable
416 explicative. Les analyses statistiques seront effectuées à l'aide du logiciel STATA (®).

417 7. Consultation, protection et archivage des données

418 Les données originales de l'essai pourront en tout temps être consultées par les
419 investigateurs, la commission d'éthique et les autorités cantonales compétentes.

420 Les données des patients seront anonymes. Ceux-ci ne seront identifiés que par leur numéro
421 de dossier informatisé (Soarian).

422 Les grilles d'évaluation seront stockées sous clés dans le bureau du Dr Crisinel.

423 La base de données sera sécurisée et enregistrée sur le réseau de l'Hôpital de l'Enfance de
424 Lausanne.

425 Les informations relatives à l'essai clinique, de même que les documents nécessaires à
426 l'identification et au suivi médical des sujets de recherche seront archivées pendant dix ans
427 dès l'achèvement ou l'arrêt de l'essai clinique.

428 8. Achèvement de l'essai clinique

429 L'achèvement de l'étude sera communiqué à la commission d'éthique dans les 90 jours
430 suivant son arrêt.

431 En cas d'arrêt prématuré de l'étude, celui-ci sera annoncé dans les 15 jours et les raisons de
432 l'arrêt seront indiquées.

433 9. Contrôle de l'évolution de l'essai

434 Nous nous engageons à vérifier que l'étude soit conduite selon le protocole.

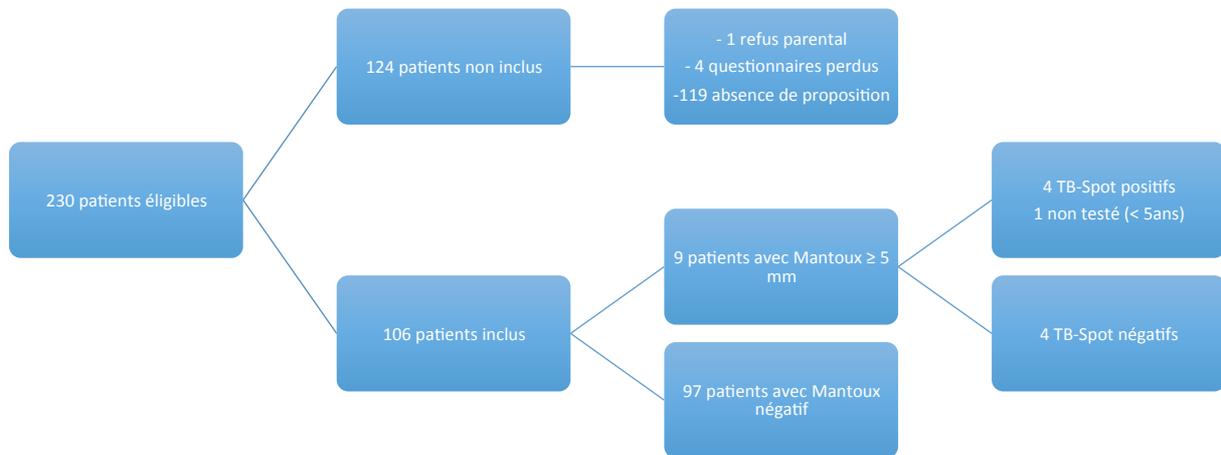
435 **4 Rapport bénéfices/risques et considérations**
436 **éthiques**

437 Notre étude ne vise pas à changer la prise en charge actuelle du dépistage de la tuberculose, mais à
438 éviter des examens complémentaires inutiles. Ceci contribuera à alléger la prise en charge et à
439 diminuer son coût. Les futurs patients devraient donc en bénéficier. De plus, les données de l'étude
440 étant anonymes, nous estimons que notre étude ne pose aucun problème d'ordre éthique.

441 **5 Résultats**

442 **5.1 Caractéristiques de base de la population**

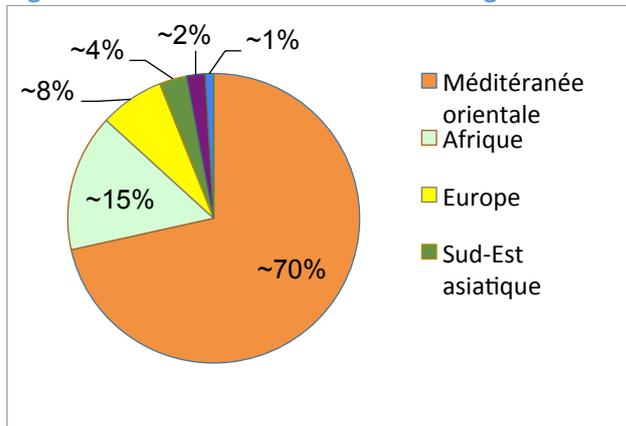
443 En une année (31.08.15-31.08.16) 230 patients ont bénéficié d'un bilan d'entrée à l'Hôpital de
444 l'Enfance de Lausanne. Parmi ces 230 patients, 106 patients ont été inclus (46%). Cent-vingt-quatre
445 enfants n'ont pas été inclus en raison d'une absence de proposition de l'étude (manque de temps,
446 consultation compliquée, rendez-vous manqué,...) (N=119, 51.7%), d'une perte des questionnaires (N=4,
447 1.7%) et d'un refus des patients (N=1, 0.43%). Sur les 106 patients inclus, 9 patients ont
448 présenté un Mantoux positif dont 4 ont été diagnostiqués avec une tuberculose latente. Nous
449 n'avons eu aucun cas de tuberculose active. Ce nombre d'observations étant insuffisant pour une
450 approche analytique, nous les avons traitées de manière descriptive (figure 1).

451 **Figure 1: Population de l'étude**

452 L'âge médian est de 6 ans (IQR: 3.55-10.92). Soixante patients sont des garçons (56%). La majorité
 453 des patients est originaire des régions OMS « Méditerranée orientale » 74 patients (70%) (Iran 18%
 454 (19 pts), Irak 17% (18 pts), Syrie 16% (17 pts), Afghanistan 13% (14 pts), Liban 5.6% (6 pts))
 455 et « Afrique » 16 patients (15%) (Erythrée 9% (10 pts), Soudan 3.7% (4 pts), Egypte 1.8% (2 pts)). On
 456 ne dénombreait ensuite que 9 patients (8.4%) de la région « Europe » (Kosovo 2.8% (3 pts), Italie 1.8%
 457 (2 pts), Géorgie 1.8% (2 pts), Macédoine 0.9% (1 pt) Pologne 0.9% (1 pt)), 4 patients (3.7%) du « Sud-
 458 Est asiatique » (Sri Lanka 3.7% (4 pts)), 2 patients (1.8%) du « Pacifique occidental » (Mongolie 1.8%
 459 (2 pts)) et 1 patient (0.9%) des « Amériques » (Chili 0.9% (1 pt)). Quarante-vingt-un pourcents des
 460 enfants (86 enfants) vivaient en zone urbaine dans leur pays d'origine dont 88% (93 enfants) étaient
 461 en situation de conflit. Le temps de migration médian (depuis le départ du pays d'origine jusqu'à
 462 l'arrivée en Suisse) était de 0.8 an (IQR :0.5-1.18) avec un nombre médian de 4 pays de transit pour
 463 arriver en Suisse (IQR :2-6). Seuls 2% des patients (2 enfants) rapportaient un possible contage
 464 tuberculeux et 8% des patients (9 enfants) présentaient de possibles symptômes tuberculeux.
 465 Trente-deux pourcents des patients (34 enfants) étaient vaccinés par le BCG. (Tableau 2 et figure 2)

466 **Tableau 2: Caractéristiques de base de la population**

Caractéristiques	Total
Féminin	46 (44%)
Masculin	60 (56%)
Age	6 (3.5-11)
BCG non	70 (66%)
BCG oui	34(32%)
BCG inconnu	2 (1.9%)

467 **Figure 2 : Lieu de naissance selon les régions OMS**468 **5.2 Mantoux positifs**

469 Sur 106 patients, 9 ont eu un résultat Mantoux positif (8.5%). Parmi eux, 3 enfants ont présenté un
 470 Mantoux entre 5-9 mm, 5 enfants des Mantoux ≥ 10 mm et 1 enfant un Mantoux ≥ 5 mm mais de
 471 mesure exacte inconnue. Aucun de ces patients n'avait de signe radiologique ou clinique évocateur
 472 de tuberculose active. Nous avons conclu à une tuberculose latente chez 5 (4.7%) de ces 9 enfants.
 473 Quatre des ces diagnostics ont été confirmés par un TB-Spot (test à l'interféron gamma). Le 5^{ème}
 474 patient n'a pas eu de TB-spot au vu de son âge (< 5 ans). Les 4 autres patients ont eu un TB-spot
 475 négatif, permettant d'exclure une tuberculose latente. Trois de ces résultats faux positifs avec des
 476 Mantoux entre 5 et 9 mm pouvaient être expliqués par une vaccination BCG (dont un de taille exacte
 477 inconnue mais ≥ 5 mm). Nous expliquons le 4^{ème} cas par une possible exposition à des mycobactéries
 478 atypiques. (Voir tableau 3)

479 Des 5 enfants avec une tuberculose latente, 4 étaient originaires d'Afghanistan et 1 d'Erythrée (né au
 480 Soudan). L'âge de ces patients variait entre 9 mois et 13 ans. Un seul patient avait moins de 5 ans, un
 481 autre avait 6 ans et les trois autres étaient âgés de plus de 10 ans.

482 **Tableau 3: Mantoux positifs**

TST	9 mm	6 mm	9 mm	≥ 5 mm	10 mm	10 mm	15 mm	25 mm	11 mm
Sexe	F	M	M	M	M	M	F	M	M
Âge	9 mois	11 ans	9 ans	14 ans	6 ans	11 ans	12 ans	13 ans	12 ans
Pays d'origine	Erythrée	Irak	Afghanistan	Syrie	Afghanistan	Afghanistan	Afghanistan	Afghanistan	Erythrée
Pays de naissance	Soudan	Irak	Iran	Syrie	Afghanistan	Afghanistan	Afghanistan	Afghanistan	Erythrée
Pays en conflit	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Nombre de pays de transit	3	5	6	8	4	4	4	4	4
Durée de migration	9 mois	9.75 ans	1 an	3,88 ans	2 ans	2 ans	2 ans	2 ans	9.5 mois
Camps de réfugiés	Non	Inconnu	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Symptômes	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Contage	Inconnu	Non	Inconnu	Non	Non	Non	Non	Non	Inconnu
BCG	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
TB-Spot	Non testé (< 5 ans)	Négatif	Négatif	Négatif	Positif	Positif	Positif	Positif	Négatif
Rx-Thorax	SP	SP	SP	-	SP	SP	SP	SP	SP
Diagnos.	TB latente	Absence de TB	Absence de TB	Absence de TB	TB latente	TB latente	TB latente	TB latente	Absence de TB

483 **5.3 BCG et risque de Mantoux faux positif**

484 Trente-quatre de nos patients ont été vaccinés par le BCG (32%). Sept patients ont eu un Mantoux
 485 positif (20.6%). Deux d'entre eux avec un Mantoux entre 5 et 9mm ont eu un TB-spot négatif (le
 486 troisième avait une mesure de Mantoux exacte inconnue). On peut ainsi calculer un taux de faux
 487 positifs de 9% (3/34) possiblement dû à cette vaccination. Quatre autres patients vaccinés avaient un
 488 Mantoux positif à ≥ 10 mm confirmé par un TB-spot positif.

489 **6 Discussion**

490 Notre étude nous donne une première estimation de la prévalence de la tuberculose latente dans la
 491 population d'enfants migrants de la région lausannoise. Avec 5 patients sur 106 atteints de
 492 tuberculose latente, nous relevons une prévalence de 4.7%. Le Swiss Medical Weekly en 2006, avait
 493 présenté les résultats d'une étude rétrospective de tous les Mantoux réalisés à l'Hôpital de l'Enfance
 494 de Lausanne de novembre 2002 à avril 2004 (30). L'absence de confirmation des tests positifs par un
 495 test à l'interféron limite la comparaison avec les résultats de notre étude, de même que l'utilisation
 496 d'une limite de Mantoux à 10 mm. Ils avaient alors eu 31/176 Mantoux positifs (13%). Plusieurs

497 différences entre les patients de l'époque et ceux inclus dans notre étude limitent d'autant plus la
 498 comparaison: origine différente (47% originaires d'Amérique du Sud), plus grande proportion de
 499 vaccination BCG (67%), population mixte comportant également des patients évalués dans le cadre
 500 d'une enquête d'entourage (9%). D'autres études réalisées aux Etats-Unis (23, 25 et 31) , et en Italie
 501 (10) rapportent une prévalence de 5-7% de tuberculose latente, après tests à l'interféron. Notre
 502 prévalence légèrement plus faible peut être expliquée par une population plutôt jeune (71% des
 503 patients ont moins de 10 ans). En effet, les patients plus âgés ont plus de risque d'avoir été exposés
 504 de manière répétée à la tuberculose comme l'attestent plusieurs études (32). Notre population n'est
 505 pas non plus comparable de part ses origines différentes. Par exemple, dans la population migrante
 506 aux Etats-Unis, on dénombre un grand nombre de patients originaires des Philippines, de Chine, du
 507 Vietnam ou encore du Mexique, origines que l'on ne retrouve pas dans notre population.

508 Notre population est, pour l'instant, trop petite pour effectuer des comparaisons statistiques entre
 509 les patients infectés et non-infectés, pouvant éventuellement permettre de mettre en évidence
 510 certains facteurs de risque. Nous pouvons cependant souligner le fait que 4 des 5 patients infectés
 511 sont originaires d'Afghanistan où l'incidence de tuberculose est de 189/100'000 par année. Le 5^{ème}
 512 patient est, lui, originaire d'Erythrée où l'incidence de tuberculose est également élevée (79/100'000
 513 par année), mais il est né au Soudan où l'incidence est de 146/100'000 par année. Cela dit, il est
 514 important de préciser que les 4 patients afghans sont issus d'une même fratrie et, donc,
 515 certainement exposés à une source identique qui ne reflète pas forcément la réalité des autres
 516 enfants originaires d'Afghanistan inclus dans notre étude et qui ne sont pas infectés. Comme
 517 mentionné plus haut, il est habituel de retrouver plus de tuberculose chez les patients plus âgés.
 518 C'est également le cas dans notre population, puisque 3 des 5 patients infectés ont plus de 10 ans.

519 Sur la base de nos résultats préliminaires, on peut également souligner le fait que la vaccination BCG
 520 est probablement responsable de 3 résultats de Mantoux faussement positifs, parmi 34 enfants
 521 vaccinés (9%). En comparaison des 4 patients vaccinés avec une tuberculose latente qui avaient un
 522 Mantoux ≥ 10 mm, les 2 des 3 patients faux positifs avaient un Mantoux entre 5 et 9 mm (la mesure
 523 exacte du troisième est inconnue). Ce résultat est comparable aux 8.5% de résultats faux positifs
 524 attendus avec une limite de Mantoux à 10 mm(8). La limite de 5 mm utilisée dans notre étude ne
 525 semble donc pas avoir augmenté le risque de fausse positivité, dans ces résultats intermédiaires.

526 Pour les Mantoux de ≥ 10 mm, nous n'avons relevé aucun faux positif en lien avec une vaccination
 527 BCG préalable. Le seul Mantoux de ≥ 10 mm faussement positif n'avait pas été vacciné par le BCG, et
 528 est donc certainement le résultat d'une infection par des mycobactéries atypiques. L'utilisation d'une
 529 limite de 10 mm pour les patients vaccinés par le BCG pourrait donc être envisagée.

530 Les recommandations du groupe des infectiologues pédiatres suisses (PIGS) et de la société suisse de
 531 pédiatrie (SSP) recommandent de ne dépister que les enfants de moins de 5 ans, en l'absence de
 532 facteurs de risque clairs d'une exposition tuberculeuse. Les enfants de ≥ 5 ans sont dépistés
 533 uniquement s'ils ont été en contact avec un cas index, s'ils présentent une immunosuppression ou
 534 des symptômes associés à la tuberculose. Aucun de nos 4 patients avec tuberculose latente âgés de \geq
 535 5 ans ne présentait des symptômes mentionnés ci-dessus ni n'avait été exposé à un cas index. En
 536 suivant ces recommandations nous aurions donc manqué le diagnostic de 4 sur 5 patients. Nous
 537 pensons donc qu'une adaptation des stratégies nationales de dépistage de la tuberculose ciblant, en
 538 plus des enfants de moins de 5 ans, certaines populations provenant de régions hautement
 539 endémiques de tuberculose pourrait être appliquée. Le bénéfice, en terme de santé publique, est
 540 tout à fait défendable, si on en croit certains calculs de coût-efficacité et les recommandations de
 541 l'OMS. Dans une étude américaine, le dépistage de nouveaux immigrants permettrait, selon

542 l'estimation des auteurs, d'éviter 6-26 nouveaux cas de maladie tuberculeuse sur 3000 migrants (33).
 543 De surcroît, en terme de coûts liés à la santé, un traitement de tuberculose latente est moins cher et
 544 est plus facile à prendre qu'un traitement de tuberculose maladie. De plus, comme relevé par l'OMS,
 545 les cas de tuberculose latente seraient responsables de la majorité des cas de tuberculose dans les
 546 pays à basse incidence et contribuerait significativement à la contagion lors de sa réactivation dans
 547 les pays à haute incidence. C'est pourquoi le dépistage et le traitement des cas de tuberculose
 548 latente font partie des objectifs de la lutte contre la tuberculose menée par l'OMS (24). En sachant
 549 qu'une majorité des cas de tuberculose va survenir au-delà de 2 ans après l'arrivée dans le pays de
 550 migration (34) et que la probabilité d'avoir une tuberculose latente augmente avec l'âge, en plus de
 551 la volonté de protéger les jeunes enfants particulièrement à risque de complications, la sélection,
 552 pour le dépistage, de patients plus âgés à risque épidémiologique significatif nous semble justifiée.
 553 Pour limiter, malgré tout, le recours au dépistage pour les patients les plus à risque, on pourrait
 554 suivre le modèle suédois, le plus large dans ses recommandations, avec un seuil fixé à une incidence
 555 de plus de 100 cas sur 100'000 habitants par année.

556

557 Notre étude a plusieurs limitations :

- 558 • La principale est le nombre très restreint de participants et notamment de patients avec une
 559 tuberculose latente. D'autant plus que 4 sur 5 des patients avec tuberculose latente sont
 560 issus de la même fratrie.
- 561 • Un autre point limitant est l'évolution des flux migratoires en Suisse. Actuellement la
 562 majorité des enfants est originaire d'Erythrée, d'Afghanistan et de Syrie, mais dans le futur,
 563 l'origine des migrants sera probablement différente et nos recommandations de dépistage
 564 de la tuberculose ne seront peut-être plus adaptées à ces populations.
- 565 • Le nombre restreint de patients vaccinés par le BCG est également une limite pour une
 566 estimation fiable de l'impact réel de cette vaccination sur le Mantoux. De plus nous ne
 567 connaissons, pour la plupart des enfants, pas l'âge de l'administration du vaccin, variable
 568 modifiant l'impact de la vaccination sur le Mantoux.
- 569 • Le nombre important de patients non inclus limite également nos conclusions. La
 570 comparaison de ces patients non inclus avec les patients de l'étude permet cependant
 571 d'affirmer que ceux-ci ne sont pas différents des patients inclus dans l'étude.

572 7 Conclusion

573 La prévalence de tuberculose latente dans notre population d'enfants migrants (4.7%) est
 574 légèrement inférieure à celle rapportée dans la littérature. Le BCG était responsable de 9% (3
 575 patients) de résultats faussement positifs chez les patients vaccinés. Une limite de Mantoux à ≥ 10
 576 mm chez les patients vaccinés aurait probablement permis d'éviter 2 de ces 3 résultats faux positifs
 577 (le troisième avait un Mantoux de ≥ 5 mm, mais de mesure exacte inconnue), sans empêcher
 578 l'identification des patients réellement infectés. Sur les 5 patients avec un diagnostic de tuberculose
 579 latente, 4 n'auraient pas été détectés en suivant les recommandations suisses 2016, en raison d'un
 580 âge de plus de 5 ans. Nous pensons que ces diagnostics non posés peuvent avoir un impact de santé
 581 publique et justifierait, si nos résultats se confirment, d'envisager une modification de ces
 582 recommandations. Une solution pourrait être de dépister de manière ciblée, en plus du dépistage
 583 systématique des enfants de moins de 5 ans, des patients exposés à un cas index, symptomatiques
 584 ou vulnérables et des enfants provenant de zone hautement endémique (>100 cas/100'000/an).

585 8 Remerciements

586 Je tiens à remercier le Docteur Pierre-Alex Crisinel et le Docteur Mario Gehri sans lesquels je n'aurais
 587 pas pu participer à cette recherche. Particulièrement le docteur Pierre-Alex Crisinel pour sa
 588 disponibilité, son encadrement et sa précieuse aide. Je remercie également le docteur Gaudenz
 589 Hafen pour son rôle d'expert et la doctoresse Isabelle RoCHAT pour son aide. Un grand merci aux
 590 assistants de la polyclinique sans qui cette étude n'aurait pu être menée et aux enfants et à leurs
 591 parents pour leur participation.

592 9 Bibliographie

- 593 1. WHO. Global Tuberculosis Report, august 2014.
- 594 2. OMS. TB/VIH manuel clinique, seconde édition, 2005.
- 595 3. OFSP et Ligue Pulmonaire Suisse. Manuel de la tuberculose, avril 2012.
- 596 4. NHS. NICE clinical guideline 117, Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis,
 597 and measures for its prevention and control, march 2011. Available from:
 598 www.nice.org.uk/guidance/CG117
- 599 5. OFSP. Maladies infectieuses : La tuberculose en Suisse de 2005 à 2009. Bulletin 10, mars 2011.
- 600 6. Dr Draper R, Dr Tidy C, Dr Bonsall A, et al. Patient.co.uk : Tuberculosis prevention and screening,
 601 Last Checked : Mai 2014. www.patient.co.uk/doctor/tuberculosis-prevention-and-screening
- 602 7. TB Guidelines. U.S . Immigration, HIV, and Tuberculosis Screening and Treatment Information,
 603 2010
- 604 8. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D, et al. False-positive tuberculin skin test : what is the
 605 absolute effect of BCG and non tuberculous mycobacteria ? INT J TUBERC LUNG DIS, June 2006
 606 10(11).1192-1204.
- 607 9. Alvarez G.G, Clark M, Altpeter E, Douglas P, Jones J, Paty M-C, et al. Pediatric tuberculosis
 608 immigration screening in high-immigration, low-incidence countries. INT J TUBERC LUNG DIS, May
 609 2010 14(12) : 1530-1537.
- 610 10. Garazzino S, Galli L, Chiappini E, Pinon M, Bergamini BM, Cazzato S, et al. Performance of
 611 interferon- γ Release Assay for the Diagnosis of Active or Latent Tuberculosis in Children in the
 612 First 2 Years of Age. Pediatr Infect Dis J. 2014 Sep;33(9):e226–31.
- 613 11. Plan de vaccination Suisse 2015.
 614 http://www.infovac.ch/fr/?option=com_gd&view=listing&fid=893&task=ofile)
- 615 12. WHO. Global Tuberculosis Report, 2015.
- 616 13. OFSP, Stratégie nationale de lutte contre la tuberculose 2012-2017, avril 2012.
- 617 14. Manuel de la tuberculose - édition révisée de la version abrégée, novembre 2014
- 618 15. OFSP, Statistique en matière d'asile, 2015
 619 <https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiqués.msg-id-60475.html>
- 620 16. Bernhard S, Büttcher M, Heining U, Ratnam S, Rely C, Trück J, Wagner N, Zucol F, Berger C,
 621 Ritz N. Mémento pour le diagnostic et la prévention de maladies infectieuses et la mise à jour des
 622 vaccinations auprès d'enfants et adolescents migrants en Suisse, asymptomatiques, Paediatrica
 623 N° spécial sur les migrants 2016.
- 624 17. NHS, NICE guidelines, tuberculosis, janvier 2016.
- 625 18. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ème} édition, février 2014.
- 626 19. Département fédéral de justice et police DFJP Secrétariat d'Etat aux migrations SEM Domaine de
 627 direction Asile, Bgd / janvier 2016

- 628 https://www.sem.admin.ch/dam/data/sem/publiservice/statistik/asylstatistik/statistiken_uma/uma-2015-f.pdf
- 629
- 630 20. OMS, Tuberculose, aide-mémoire n° 104, Mars 2016.
- 631 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>
- 632 21. Shamim Islam, MD, DTM and H, The uncertain impact of screening immigrant children with the
- 633 tuberculin skin test, the pediatric infectious disease journal, vol. 35, N°9, septembre 2016.
- 634 22. Tuberculosis in Norway-fact sheet, NIPH, Avril 2016. [https://www.fhi.no/en/id/infectious-](https://www.fhi.no/en/id/infectious-diseases/TB/tuberculosis-tb-in-norway---fact-sh/)
- 635 [diseases/TB/tuberculosis-tb-in-norway---fact-sh/](https://www.fhi.no/en/id/infectious-diseases/TB/tuberculosis-tb-in-norway---fact-sh/)
- 636 23. Zanju Wang , School of Public Health, Latent Tuberculosis Infection among Immigrant and
- 637 Refugee Children Aged 2-14 Years Who Arrived in the United States in 2008-2012 , Mai 2015
- 638 24. World Health Organization. Management of latent tuberculosis infection: from evidence to
- 639 policy. http://www.who.int/tb/challenges/ltbi_symposium29.pdf?ua=1
- 640 25. Grinsdale JA, Islam S, Trang OC, et al. Interferon-gamma release assays and pediatric public
- 641 health tuberculosis screening: the San Francisco program experience 2005 to 2008. J Pediatric
- 642 Infect Dis Soc. 2016;5:122–130.
- 643 26. Wolinsky E, Mycobacterial Lymphadenitis in Children: A Prospective Study of 105
- 644 Nontuberculous Cases with Long-Term Follow-Up, Clinical Infectious Diseases, Vol. 20, No. 4
- 645 (Apr., 1995), pp. 954-963
- 646 27. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E, Systematic review and meta-analysis on the utility of
- 647 Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in
- 648 children: a 2013 update, Janvier 2014.
- 649 28. Miret-Cuadras P, Pina-Gutierrez JM, Juncosa S, Tuberculin reactivity in Bacille Calmette-Guerin
- 650 vaccinated subjects, *Tuberc Lung Dis* 1996;77:52–8.
- 651 29. Pareek M, Baussano I, Abubakar I, Dye C, Lalvani A, Evaluation of immigrant tuberculosis
- 652 screening in industrialized countries, *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18(9), 1422–1429.
- 653 30. Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M, Bissery A, Zellweger J-P. Risk factors for positive tuberculin skin
- 654 tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2005 Dec
- 655 10;135(47-48):703–9.
- 656 31. Howley M. M., Painter, J. A., Katz, D. J., Graviss, E. A., Reves, R., Beavers, S. F., et al. (2015).
- 657 Evaluation of QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children
- 658 being screened for latent tuberculosis infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(1),
- 659 35–39.
- 660 32. Lowenthal, Barry & Flood. High Discordance between Pre-US and Post-US entry tuberculosis test
- 661 results among immigrant children: is it time to adopt interferon gamma release assay for
- 662 preentry tuberculosis screening? *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2016
- 663 33. Porco TC, Lewis B, Marseille E, Grinsdale J, Flood JM, Royce SE. Cost-effectiveness of tuberculosis
- 664 evaluation and treatment of newly-arrived immigrants. *BMC Public Health*. BioMed Central;
- 665 2006;6(1):157.
- 666 34. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the
- 667 United States. *JAMA*. American Medical Association; 2008 Jul 23;300(4):405–12.
- 668 35. Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gomez N, et al., Identifying predictors of interferon- γ release assay
- 669 results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guerin?, *AMERICAN*
- 670 *JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* VOL 186, August 2012.
- 671 36. TB elimination tuberculin skin testing, CDC, october 2011 <http://www.cdc.gov/tb/>

672 **10 Annexes**673 **10.1 Questionnaire de recherche**


Questionnaire de recherche



674

675 **I. Général**

- 676 a. Date de la consultation _____
- 677 b. Numéro d'étude _____
- 678 c. Initiales du patient _____
- 679 d. Type de permis _____
- 680 e. Patient adressé par : Evam PMU Ecole Autre, préciser
- 681 f. Né(e) en Suisse oui non
- 682 g. (Pays d'origine (plusieurs possibles)) _____
- 683 h. (Ethnie(s)) _____
- 684 i. Nationalité(s) _____
- 685 j. Vacances au pays (> 1 mois) oui non

686 **(II. Origine)**

- 687 a. Pays de naissance _____
- 688 b. Lieu de naissance (ville) _____ Hôpital Domicile
- 689 c. Lieu de vie dans pays d'origine Rural Urbain
- 690 d. Centre de santé ou hôpital à proximité du lieu d'habitation Oui Non
- 691 e. Enfant suivi régulièrement dans ce centre de santé Oui Non
- 692 f. Suivi(e) par un médecin de famille/pédiatre dans pays d'origine Oui Non
- 693 g. Scolarisé (si oui à partir de quel âge) Oui Non Age : _____
- 694 h. Situation politique dans pays/région d'origine : Conflit interne Conflit externe
- 695 Absence de conflit

696 **(III. Migration)**

- 697 a. Âge au lors du départ du pays d'origine: _____

- 698 b. Raison du départ: _____
 699 _____
 700 _____
 701 _____
- 702 c. Pays de transit et durée dans ce(s) pays: _____
 703 _____
 704 _____
- 705 d. Passage par camp(s) de réfugiés (si oui préciser pays) : Oui Non
 706 Pays : _____

707 Tuberculose

- 708 a. Contage : Oui Non Inconnu
 709
 710 Type de contage :
- 711 Cercle 1 : personne tbc vivant dans le même logement
 712 Cercle 2 : personne tbc passant souvent dans le logement
 713 Cercle 2 : passage par un camp de réfugiés, camp de prisonniers
 714 Cercle 3 : personne tbc hors des cercles 1 et 2
- 715 Précisions : _____
 716 _____
 717
- 718 b. Symptômes : Oui Non
- 719 Type de symptômes :
- 720 Toux oui non
 721 Sudations oui non
 722 Fièvre oui non
 723 Perte de poids oui non
 724 Autre oui non
- 725 Précisions : _____
 726 _____
- 727 c. Mantoux (mm) : _____ Date : _____
 728 d. Mantoux ant (mm) : _____ Date : _____

- 729 e. BCG : Oui Non Localisation : _____
- 730 f. Rx Thorax : Oui Non Interprétation : _____
- 731 _____
- 732 g. TB-Spot : Oui Non Date : _____ Résultat : _____
- 733 h. Examen direct : Oui Non Résultats : _____
- 734 i. PCR : Oui Non Résultats : _____
- 735 j. Diagnostic :
- 736 Négatif (Mx -, exa clin et Rx normaux)
- 737 Négatif (Mx +, TB-Spot -, exa clinique et Rx normaux)
- 738 Contact (Mx -, contact direct prolongé, exa clinique et Rx normaux)
- 739 Infecté (Mx +, TB-Spot+, exa clinique et RX normaux)
- 740 Tuberculose pulmonaire
- 741 Tuberculose miliaire
- 742 Tuberculose méningée
- 743 Tuberculose ostéo-articulaire / ggl
- 744 k. Médicaments : Date début ttt : Date fin ttt : Dose/j :
- 745 Isoniazide Oui Non _____
- 746 Rifampicine Oui Non _____
- 747 Pyrazinamide Oui Non _____
- 748 Ethambutol Oui Non _____
- 749 Autre, préciser Oui Non _____
- 750 l. Cas discuté avec : Pr. Gehri Dr. Crisinel Autre, préciser _____
- 751 Non discuté