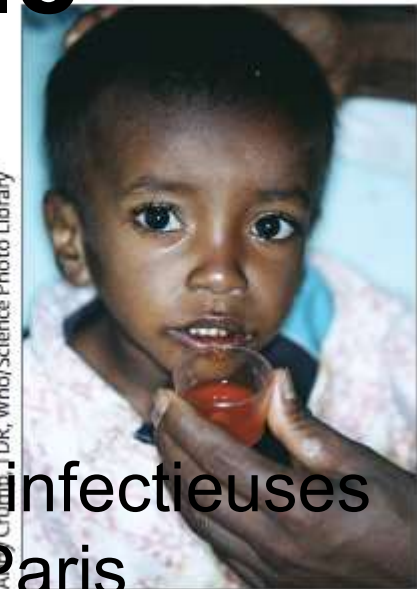


Tuberculose chez le nourrisson

Julie Toubiana

Service de Pédiatrie générale & Maladies infectieuses
Hôpital Necker-Enfants malades Paris



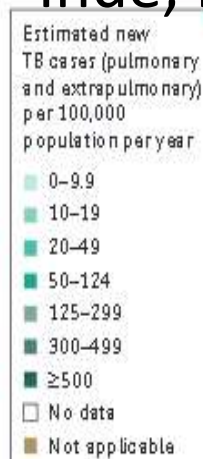
Ally Crumpton, TDR, Who/Science Photo Library

Lancet Resp Med 2014

Séminaire DESC Octobre 2017

Véritable problème de santé publique

- **OMS 2015 : 10,4 millions de nouveaux cas**
- **1 million (10%) < 14 ans**
 - dont 160 000 décès (sous estimation)
 - **Estimation : jusqu'à 239 000 décès (17% HIV+)**
 - **24 800 cas de TB MDR**
- **6 pays représentent 60% des nouveaux cas**
 - Inde, Pakistan, Afrique du Sud, Chine, Nigéria, Indonésie



W Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis

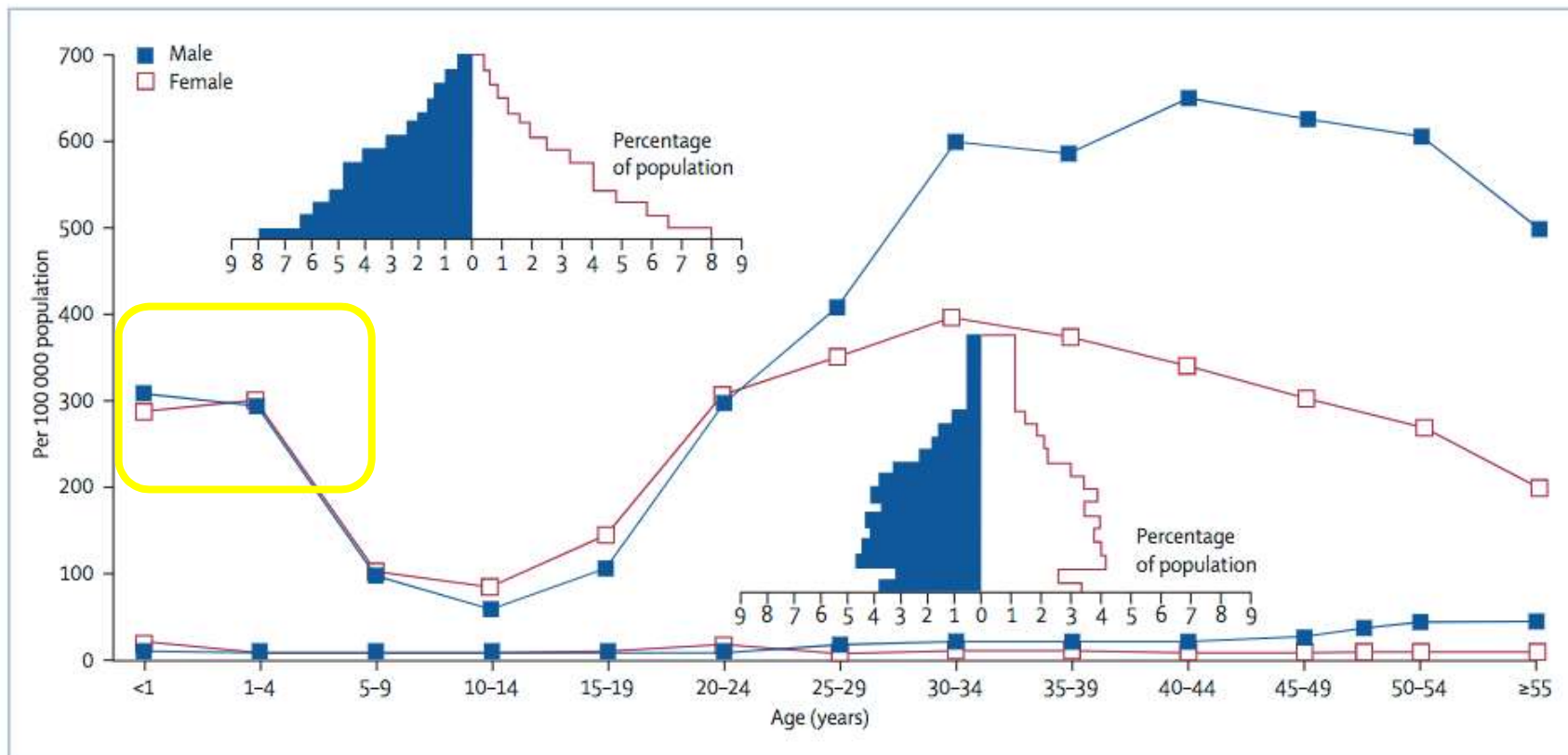


Figure: Age-related and sex-related incidence of tuberculosis

Hypothetical communities with high and low incidence of tuberculosis and with different population age structures. Apart from differences in disease frequency, adolescence is marked by sudden emergence of adult-type cavitary lung disease. Reproduced from reference 1.

Particularités chez l'enfant

- **Enfance: premier contact avec le BK**
- **Lésion primaire** (nodule pulmonaire) « primo-infection »
 - disparaît laissant parfois une calcification
 - S'étend parenchyme et plèvre
 - BK drainé vers les ganglions régionaux : risque dissémination
- **Diagnostic TB latente (ITL) vs. TB-M difficile**



Particularités chez l'enfant

Aspect	Adulte	Enfant
Epidémiologie	Bien étudié	Sous évalué
TB maladie	+++ forme adulte pulmonaire	Ganglionnaire, extrapulmonaire
	Bacillifère+++	Peu bacillifère
Résistance	Acquis/primaire	Primaire++
Infection	Peu de risque de progression	Risque variable+++ selon âge et exposition
Prévention	Peu d'intérêt chez IC	Importante <5 ans
Imagerie/ microbiologie	Examen crachat sensible	Importance++ Rx parfois scanner / crachat peu rentables

FDR d'infection

- Contagiosité du cas index et condition d'exposition

Tableau 1 Facteurs de risque d'identification d'infection et d'un cas de tuberculose respiratoire.

	Facteurs augmentant le risque d'infection
Facteurs liés au contamineur	Nombre croissant de bacilles à l'examen direct [10–12,110] Présence de cavernes à la radiographie de thorax [10–12,110] Tabagisme actif [10]
Facteurs liés à l'enfant exposé	Mauvaises conditions socioéconomiques [10,110,111] Naissance dans pays à forte incidence de tuberculose [10,112] Adolescent [10,111] Lien familial de premier degré avec le contamineur [10,110] Tabagisme actif (adolescent) [10] Tabagisme passif [68,111]
Facteurs liés aux conditions d'exposition	Durée d'exposition [10,110] Répétition des expositions [110] Confinement lors de l'exposition [110] Proximité nocturne avec le contamineur [10,110]

- ✓ 1^{er} degré avec contamineur
- ✓ Caverne contamineur
- ✓ ≥ 100 BAAR / champ contamineur
- ✓ Couverture sociale AME/CMU
- ✓ Naissance pays incidence ($>25/10000$)
- ✓ Tabac actif



0 critère: risque infection <3%
 ≥ 4 critères : risque infection 40%
IDR + rx thorax

FDR de TB maladie

- Age < 5 ans+++

Tableau 1 Facteurs de risque d'identification d'infection et de progression vers la maladie chez des enfants exposés à un cas de tuberculose respiratoire.

	Facteurs augmentant le risque d'infection	Facteurs augmentant le risque de progression vers la maladie en cas d'infection
Facteurs liés au contamineur	<p>Nombre croissant de bacilles à l'examen direct [10–12,110]</p> <p>Présence de cavernes à la radiographie de thorax [10–12,110]</p> <p>Tabagisme actif [10]</p>	<p>Présence de cavernes à la radiographie de thorax [10–12]</p>
Facteurs liés à l'enfant exposé	<p>Mauvaises conditions socioéconomiques [10,110,111]</p> <p>Naissance dans pays à forte incidence de tuberculose [10,112]</p> <p>Adolescent [10,111]</p> <p>Lien familial de premier degré avec le contamineur [10,110]</p> <p>Tabagisme actif (adolescent) [10]</p> <p>Tabagisme passif [68,111]</p>	<p>Âge inférieur à 5 ans [10]</p> <p>Immunodépression</p> <p>Insuffisance rénale</p> <p>Diabète</p>
Facteurs liés aux conditions d'exposition	<p>Durée d'exposition [10,110]</p> <p>Répétition des expositions [110]</p> <p>Confinement lors de l'exposition [110]</p> <p>Proximité nocturne avec le contamineur [10,110]</p>	

Evolution vers une TB maladie

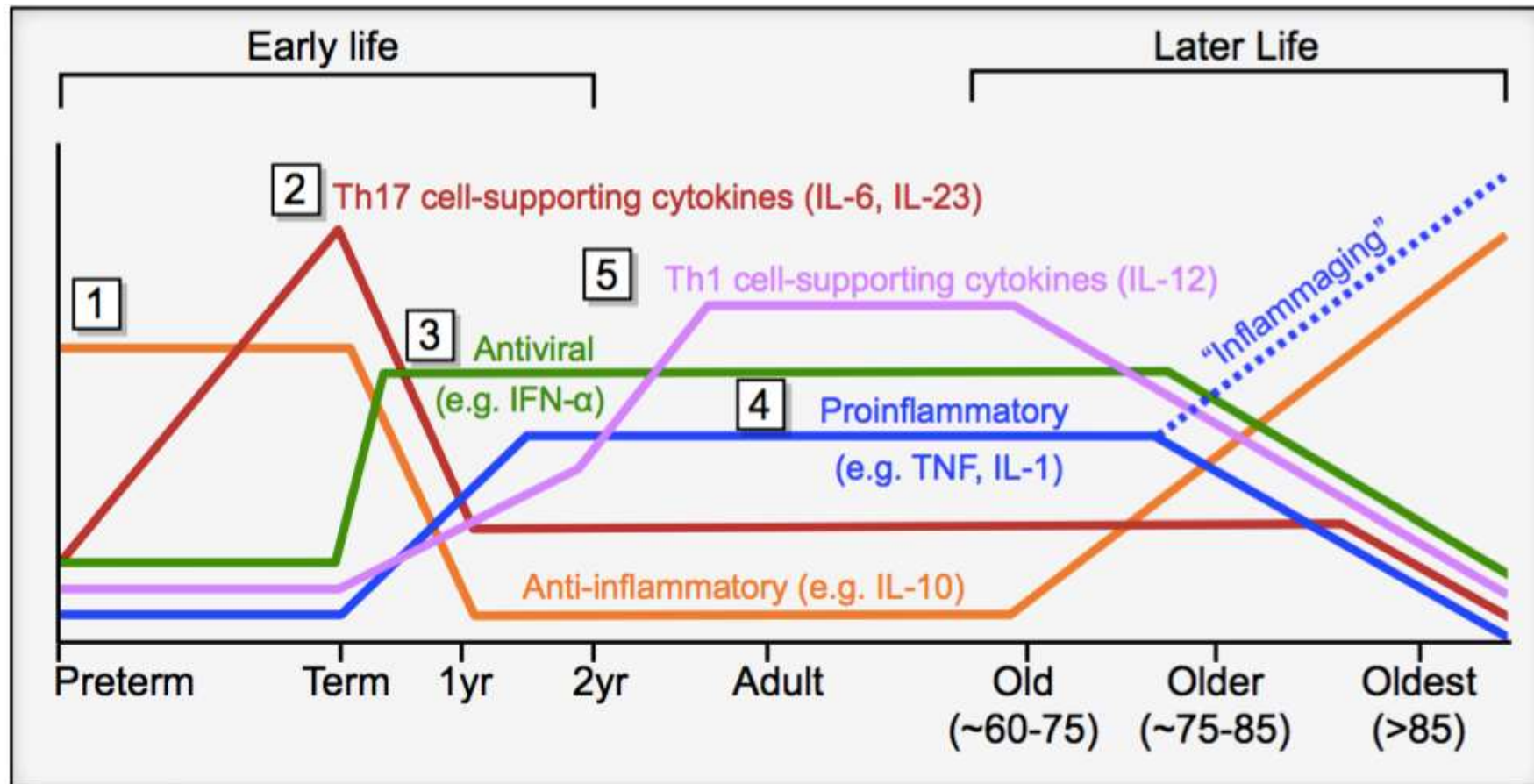
- < 2 ans : taux élevé de mortalité et morbidité

Age de la primo-infection	Risque de maladie pulmonaire ou de maladie lymphatique médiastinale %	Risque de tuberculose méningée ou disséminée %
< 12 mois	30-40	10-20
12-24 mois	10-20	2-5
2-4 ans	5	0,5
5-10 ans	2	< 0,5
> 10 ans	10-20	< 0,5

D'après Erkens et al. (23)

Innate Immune Function by Toll-like Receptors: Distinct Responses in Newborns and the Elderly

Tobias R. Kollmann,^{1,*} Ofer Levy,² Ruth R. Montgomery,³ and Stanislas Goriely⁴



Immaturité immunitaire?

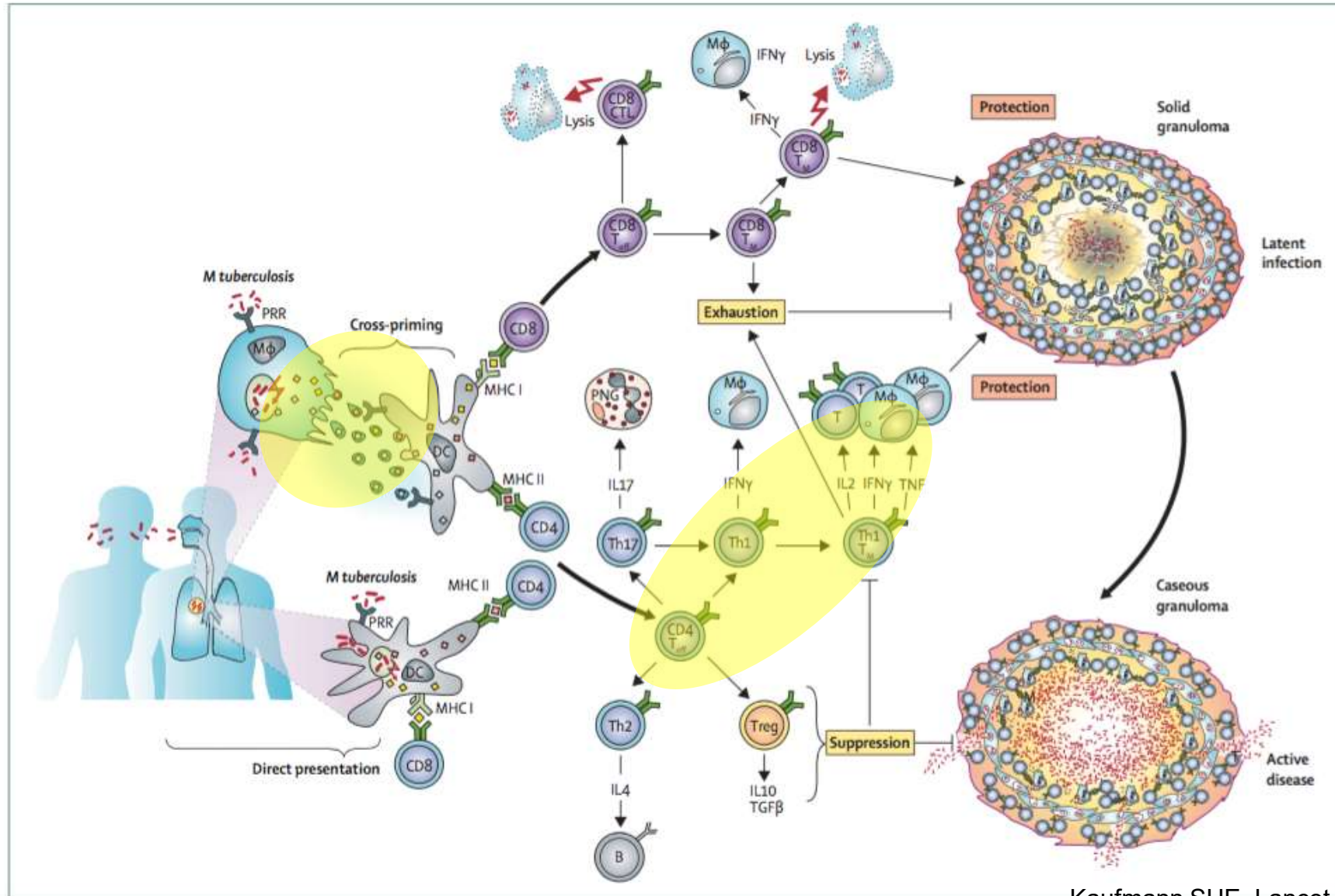
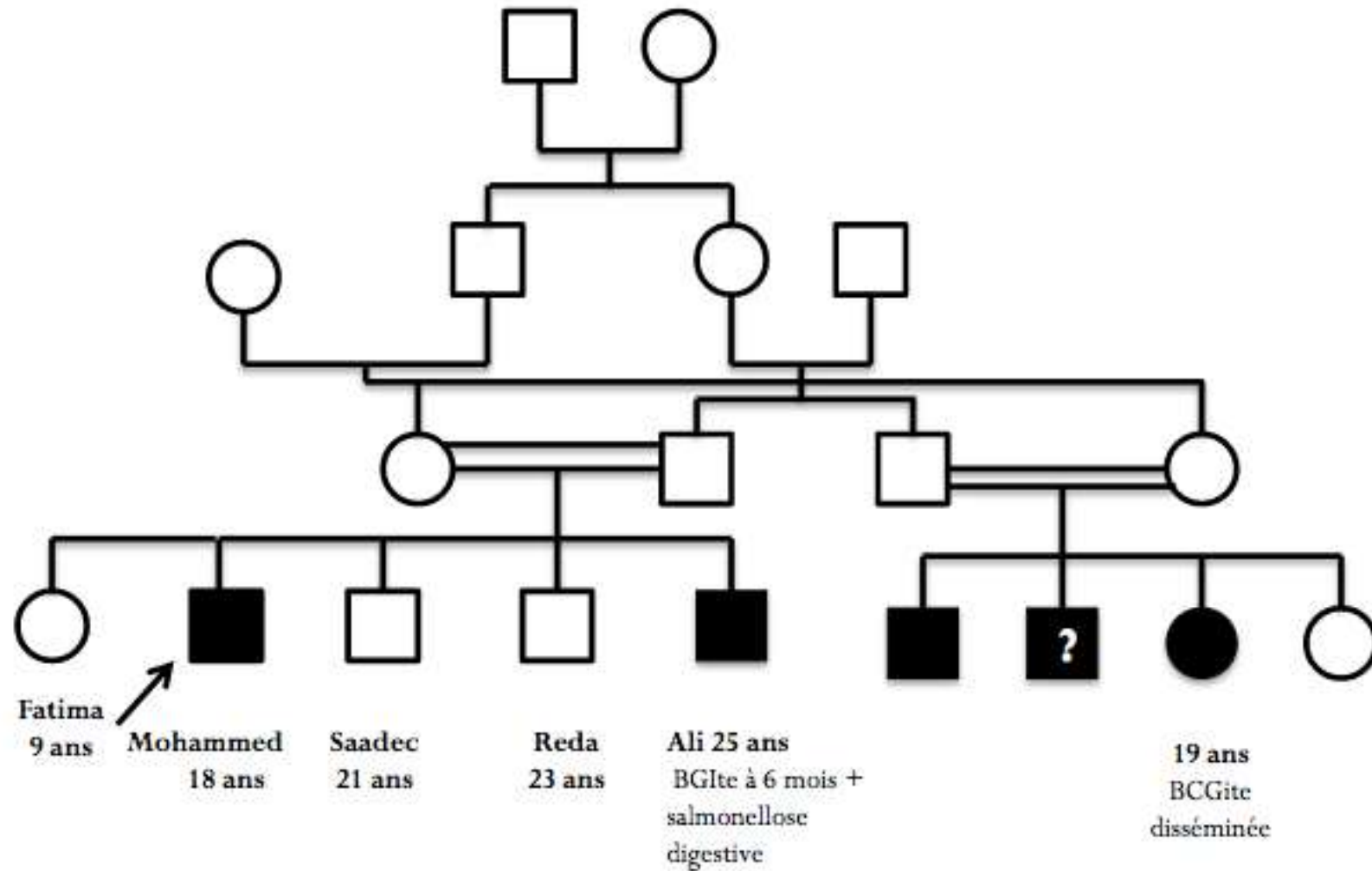


Figure 1: Overview of the immune response in tuberculosis

Susceptibilité mendélienne « Axe IL12-IFN γ »

IL12Rb1



Evolution maladie

Table 1 Different clinical syndromes associated with tuberculosis in children†

Pathological classification	Disease phase (time period)	Clinical syndromes	Risk groups (years)	Pathogenesis	Imaging manifestations
Primary <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection	Incubation (0–6 weeks)	Asymptomatic	All ages	No adaptive immunity TST(-); IGRA(-)	None
	Infection (1–3 months)	Self-limiting symptoms (mild, viral-like) Hypersensitivity reactions (fever; erythema nodosum; phlyctenular conjunctivitis)		Adaptive immunity IGRA(+); TST(+) No test to register reinfection	Transient hilar or mediastinal lymphadenopathy (50–70% of cases), rarely visible transient Ghon focus
Early disease progression >90% of disease occur within 12 months of primary infection	Very early (2–6 months)	Uncomplicated LN disease	<10	Inadequate innate and/or adaptive immunity TST(+); IGRA(+)	Hilar or mediastinal lymphadenopathy without airway or parenchymal involvement
		Progressive Ghon focus Disseminated disease: Miliary disease TB Meningitis	<1 <3	May be negative with immune compromise or extensive disease, cannot be used as 'rule out' tests	Ghon focus with visible cavitation Discrete lung nodules (1–2 mm) on chest x-ray; Hepato-splenomegaly Hydrocephalus; basal enhancement; brain infarcts or tuberculomas
	Early (4–12 months)	Complicated LN disease Airway compression Expansile caseating pneumonia Infiltration of adjacent anatomic structures (esophagus, phrenic nerve, pericardium) Pleural disease Exudative effusion (rarely empyema; or chylothorax) Lymphadenitis Most common extra-thoracic manifestation; usually cervical	<5 >3 1–10		Hyperinflation or atelectasis/collapse Expansile consolidation of a segment or lobe Tracheo-/broncho- esophageal fistula; Pericardial effusion; Hemidiaphragmatic palsy Effusion usually unilateral; some pleural thickening and loculations Usually not needed, matting and oedema of adjacent soft tissue

1

Chez le nourrisson

Si progression vers tuberculose maladie, apparaît dans l'année de l'infection dans 90% des cas

Diapositive 12

1

Julie Toubiana; 12/10/2017

Lymph node characteristics	Total (%) N = 35
Persistence (present for >4 wk, no response to antibiotics)	35 (100)
Size	
<2 × 2 cm	4 (11.4)
(2–4) × (2–4) cm	25 (71.5)
>4 × 4 cm	6 (17.1)
Character	
Single	5 (14.3)
Multiple	14 (40.0)
– discreet	
– matted	16 (45.7)
Solid	28 (80.0)
Fluctuant	5 (14.3)
– without secondary bacterial infection	
– with secondary bacterial infection (red and warm)	2 (5.7)
Associated findings	
Tuberculin skin test	
0 mm	2 (5.7)
1–9 mm	0
≥10 mm	33 (94.3)
>15 mm	32 (91.4)
Constitutional symptoms	
Any symptom	21 (60.0)
Fever	7 (20.0)
Cough	9 (25.7)
Night sweats	8 (22.8)
Fatigue	19 (54.3)
Failure to thrive	10 (28.6)
Chest radiograph	
Suggestive of tuberculosis	13 (37.1)
Lymph node disease	8 (22.8)
– uncomplicated	
– with airway compression	1 (2.9)
– with parenchymal consolidation	4 (11.4)



**Forme ganglionnaire
Chez les 1 à 10 ans**

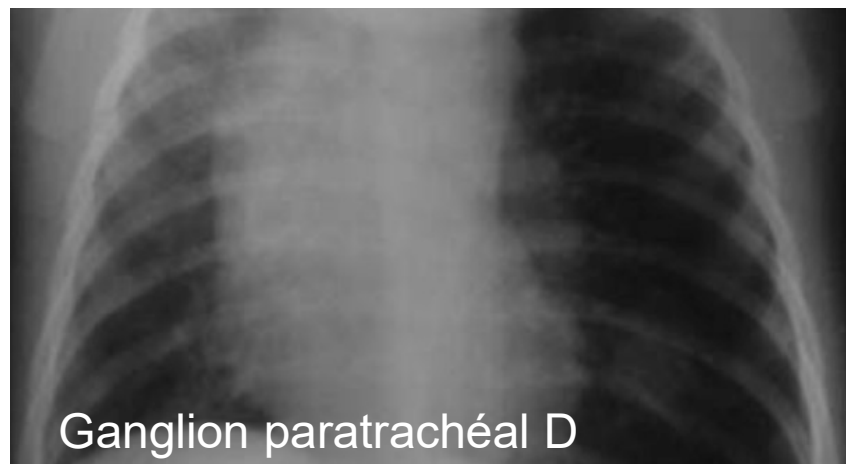
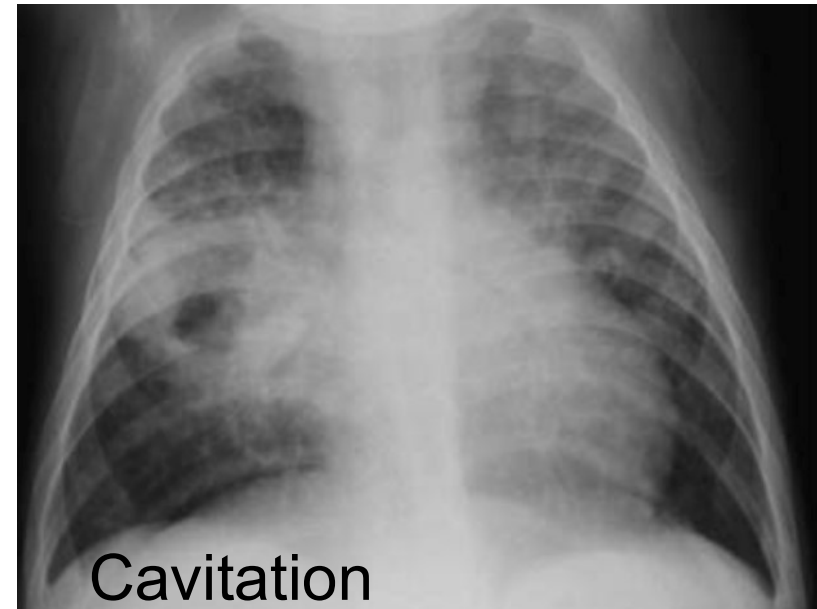
Table 3. Disease spectrum documented in children treated for TB in a highly endemic area

TB manifestation	Total (%) N = 439
Not TB	85 (19.4)
Intrathoracic TB	307 (69.9)
Ghon focus	
Uncomplicated (with/without hilar adenopathy)	16/307 (5.2)
Complicated	3/307 (1.0)
Lymph node disease	
Uncomplicated	147/307 (47.9)
Complicated	
Compression	25/307 (8.1)
Consolidation	62/307 (20.6)
Pleurisy	24/307 (7.8)
Pericarditis	1/307 (0.3)
Disseminated (miliary) disease	15/307 (4.9)
Adult-type disease	14/307 (4.6)
Extrathoracic TB	72 (16.4)
Peripheral lymphadenitis	
Cervical	35/72 (48.6)
Other	1/72 (1.4)
Central nervous system TB	
Meningitis	14/72 (19.4)
Tuberculoma	2/72 (2.8)
Abdominal TB	1/72 (1.4)
Osteoarticular TB	
Vertebral spondylitis	4/72 (5.6)
Other	7/72 (9.7)
Skin	8/72 (11.1)
Intra- + Extrathoracic TB	[25 (5.7)]



Aspects radiologiques des formes pulmonaires

- **GG hilaire ou médiastinale +++ NRS**
 - Ss carinaire, hilaire, paratrachéal D
 - Scanner++
 - 65% des cas < 1 an
- **Parenchyme**
 - Aspects pseudotumoraux / cavitation
 - nodule<2cm centrolobulaire
 - Miliaire jeune NRS++
 - Caverne « TB-M de l'adulte »



Méthodes diagnostiques?

- Pas d'algorithme clinique
- Combinaison d'arguments
 - Anamnétiques
 - Cliniques
- **+ Examens paracliniques...**



Table 5. Summary of investigations to diagnose tuberculosis in children

Investigation	Uses	Strengths and limitations
Microbiologie	Diagnosis of TB	Strengths: Specificity high; useful in all specimen types; rapid (<1 h) detection; low cost. Limitations: Sensitivity very low, especially in young children; highly operator-dependent; labor intensive; unable to distinguish viable from non-viable bacilli.
Culture	Diagnosis of TB; drug susceptibility testing	Sensitivity moderate to low in young children; slow turnaround time; need proper laboratory facilities.
DNA detection (PCR)	Diagnosis of TB	Strengths: Specificity high; fully automated; rapid turnaround. Limitations: Sensitivity moderate to low in young children; unable to distinguish viable from dead bacilli.
Histo	pathological studies Examinations of tissue samples	Diagnosis of TB Allows exclusion of other diagnoses (such as malignancy).
Tests immuno	Diagnosis of <i>Mtb</i> infection (Quantiferon Gold)	Neither test can differentiate <i>Mtb</i> infection from TB disease; IGRAs: Unaffected by BCG vaccination; single visit; reduced sensitivity in very young and/or immune-compromised children; collecting adequate volume of blood and indeterminate results problematic.
Imagerie	Diagnosis of TB Chest radiography, CT and MRI, Ultrasound	Chest radiography (AP and lateral views) most helpful; CT or MRI useful in uncertain or complicated cases. effusions, highly operator-dependent.

Sensibilité faible chez l'enfant

Pas de ≠ infection de TB-M

Rx systématique, discuter scanner et écho abdo

Data adapted from Perez-Velez and Marais 2012.

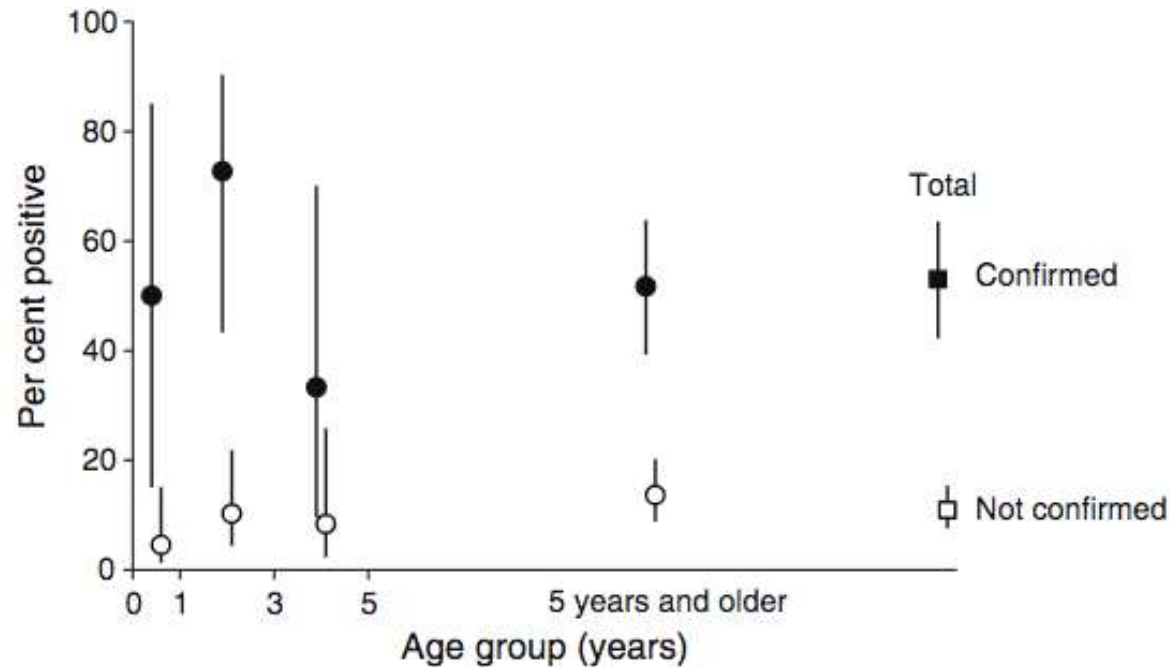
TST, tuberculin skin test; IGRA, interferon- γ release assay; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

Méthodes diagnostiques chez le NRS

intérêt des tests immunologiques

- **IDR à la tuberculine pour infection BK**
 - Attention FN : injections sc, ID
 - Chez les vaccinées:
 - Spécificité 87,4% (Se : 90%) si >10mm, Se>98% si >15 mm
 - **Sensibilité diminue chez le jeune nourrisson (<30% moins de 3 mois)** ou disséminé, HIV, malnutrition
 - Sp diminue si enfant vit dans une zone de forte endémie (28% de faux positifs > 15mm)
- **Tests interféron-gamma**
 - Se moins bonne chez l'enfant : 80% en moyenne
 - Sp semble moins bonne dans la TB-M que IDR
 - **Indéterminé chez le nourrisson 30-40%**

The sensitivity of an interferon- γ release assay in microbiologically confirmed pediatric tuberculosis



- **Cambodge**
- **405 enfants diagnostic clinique**
- **22,5 % confirmés microbiologiquement**

43% de sensibilité chez des patients TB-M confirmé microbiologiquement



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Juin 2017 diagnostic de TB-M « paucibacillaire » :
IDR ou IGRA « chez l'enfant en cas de diagnostic difficile »
Elargissement aux <5ans

- Qf

Conclusions: Despite the concern about the use of QFT-IT in children because of their immature immune system, our results suggest the preferential use of QFT-IT as a support tool for diagnosis and management of TB, even in infants.



- Intérêt car peu de méthode diagnostique alternative
- Différences de Se. possibles selon site infecté

Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis



2015

Anne K Detjen, Andrew R DiNardo, Jacinta Leyden, Karen R Steingart, Dick Menzies, Ian Schiller, Nandini Dendukuri, Anna M Mandalakas

	Specimen type (number of studies, number of children)	Median pooled and predicted sensitivity (pooled 95% credible interval; predicted 95% credibility level)
Smear-positive status		
Age 0–4 years	ES and IS (6; 27) ^{12,15,18,22,23,25}	94% (79–99; 69–99)
Age 0–4 years	GLA (4; 12) ^{12,14,20,21}	82% (51–96; 40–97)
Age 5–15 years	ES and IS (5; 35) ^{12,15,18,22,23,25}	96% (85–99; 78–100)
HIV-positive	ES and IS (6; 25) ^{12,15,16,18,22,25}	97% (87–100)
HIV-negative	ES and IS (7; 41) ^{12,15,16,18,22,23,25}	94% (83–99)
Smear-negative status		
Age 0–4 years	ES and IS (6; 109) ^{12,15,18,22,23,25}	44% (30–60)
Age 5–15 years	ES and IS (5; 34) ^{12,15,18,22,23,25}	66% (44–88)
HIV-positive	ES and IS (7; 36) ^{12,15,16,18,22,23,25}	60%* (40–80)
HIV-negative	ES and IS (7; 125) ^{12,15,16,18,22,23,25}	44% (30–58)

There were not enough data to assess GLA results in the age group 0–4 years. ES=expectorated sputum. IC=induced sputum. GLA=gastric lavage sensitivity is 59% due to rounding.

- 15 études retenues
- # 50% pays développés



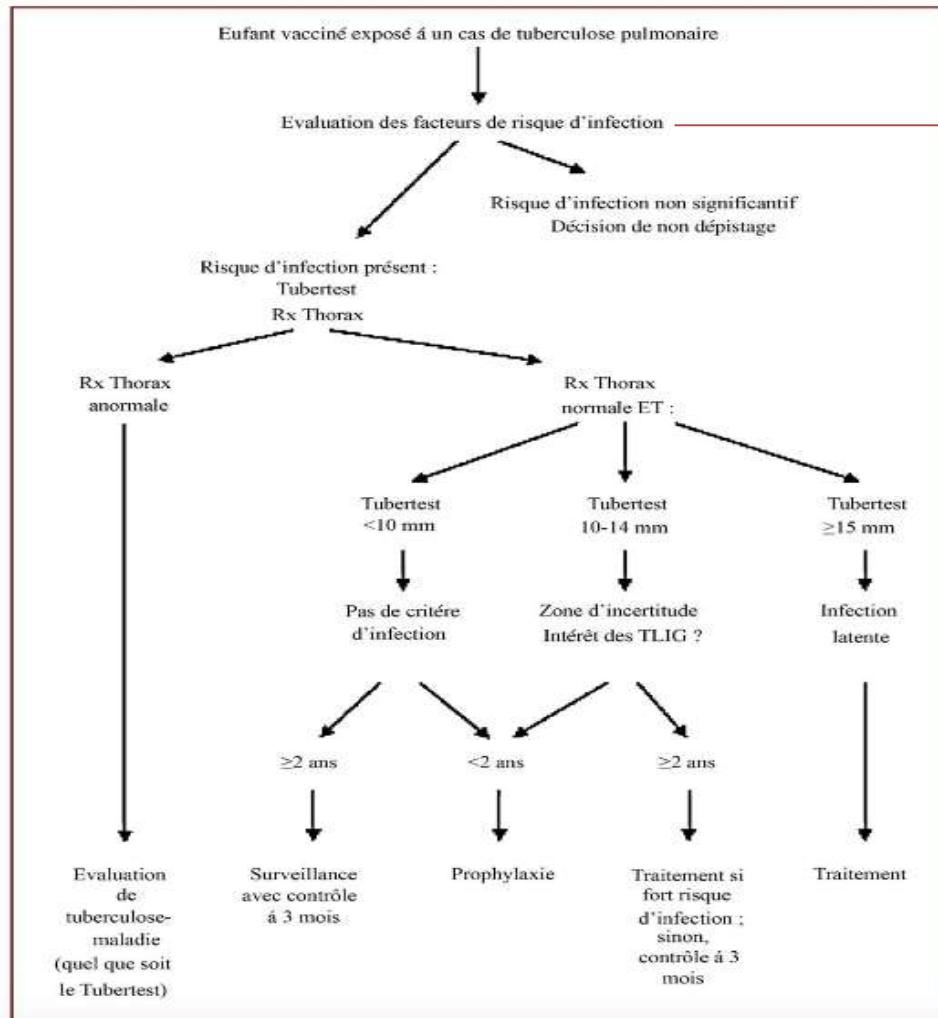
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

PCR : « Dans les formes paucibacillaires avec examen microscopique négatif »

Interpretation Compared with microscopy, Xpert offers better sensitivity for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and its scale-up will improve access to tuberculosis diagnostics for children. Although Xpert helps to provide rapid confirmation of disease, its sensitivity remains suboptimum compared with culture tests. A negative Xpert result does not rule out tuberculosis. Good clinical acumen is still needed to decide when to start antituberculosis therapy and continued research for better diagnostics is crucial.

Traitement ITL

- Exposition TB-M pulmonaire bacillifère < 2ans : ttt



- ✓ 1^{er} degré avec contaminateur
- ✓ Caverne contaminateur
- ✓ ≥100 BAAR / champ contaminateur
- ✓ Couverture sociale AME/CMU
- ✓ Naissance pays incidence(>25/10000)
- ✓ Tabac actif

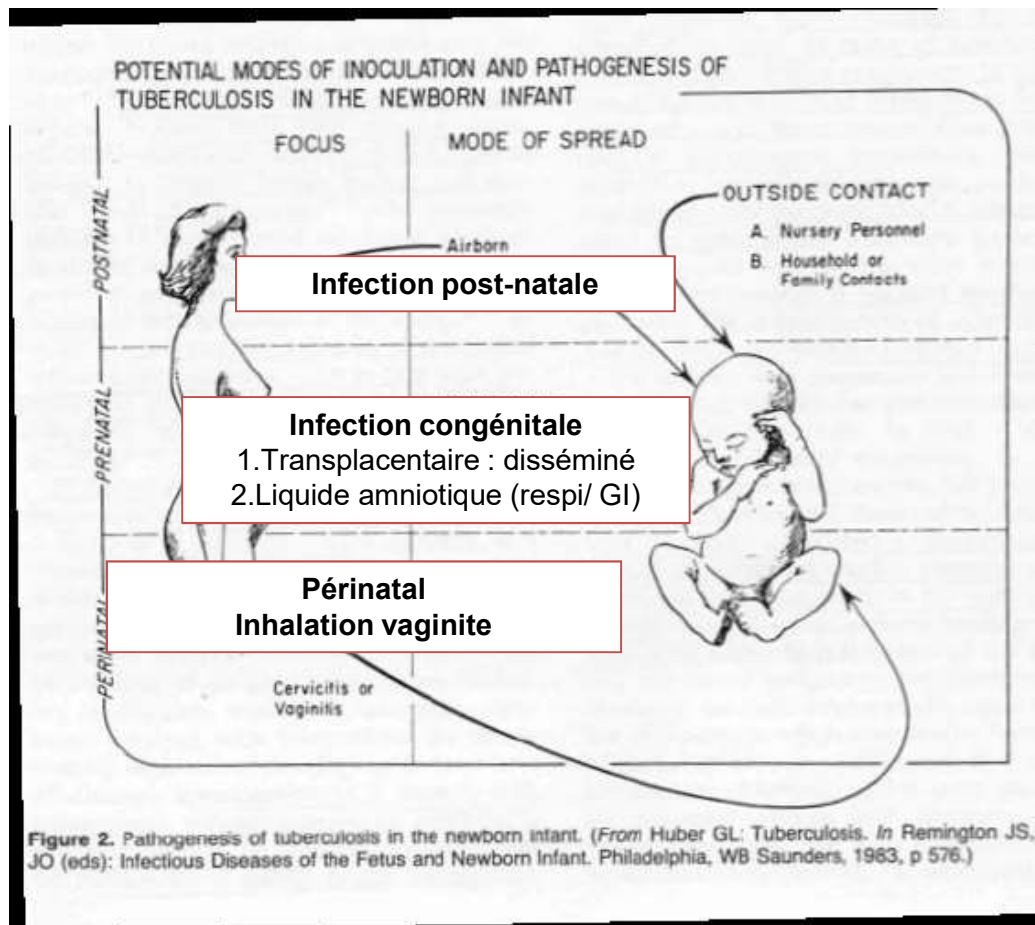
Traitement TB-M

- **Similaire à l'adulte**
- **Tri- ou quadri-thérapie (+ ETB) puis bithérapie**
 - quadri : si régions de prévalence de R à INH > 6%
 - Formes disséminées, forme « adulte » bacillifère
- **Doses plus élevées que chez l'adulte**
- **Médicaments per os compliqués cp**
- **Atteinte cérébro-méningée : 12 mois**

Substances actives	Doses* recommandées chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois (fonction du poids corporel de l'enfant)
Isoniazide (INH)	10 (10-15) mg/kg
Rifampicine (RMP)	15 (10-20) mg/kg
Pyrazinamide (PZA)	35 (30-40) mg/kg
Ethambutol (EMB)	20 (15-25) mg/kg

Analysis of 170 Cases of Congenital TB Reported in the Literature Between 1946 and 2009

Wansheng Peng,¹ Juan Yang,² and Enmei Liu^{2*}



Diagnostic TB congénitale (vs. Néonatal)

- Tuberculose documentée + au moins 1 des 2 critères:
- Lésion 1^{ère} semaine de vie
- Granulome caséux hépatique
- BAAR endomètre/ placenta / liquide amniotique
- Pas de contagé post-natal (investigation poussée des contacts)

Cantwell MF. N Engl J Med 1994

Tuberculose signes cliniques

Peng et al.

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

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

¹After 1994.

²Before 1994.

* $P < 0.05$.

TABLE 5—Laboratory Examinations

Examination	No. positive	No. of patients tested	Percentage (%)
Leukocytes counting $\geq 12 \times 10^9$	53	83	63.8
Neutrophil $\geq 50\%$	55	70	78.5
Hematoglobin < 100 g/l	33	55	60
Platelet count $< 100 \times 10^9$	20	25	80
Liver dysfunction	39	51	76.4
CRP elevated	18	19	94.7
ESR > 20 mm/hr	14	23	60.8
Tuberculin skin test	10	78	12.8
Examination of cerebrospinal fluid			
Routine and biochemical abnormalities	15	67	22.3
Culture of TB	5	10	50
Liver biopsy:			
Liver primary complex	2	23	8.6
Caseating hepatic granulomas	15	23	65.2
Liver autopsy			
Liver primary complex	11	48	22.9
Caseating hepatic granulomas	12	48	25
Autopsy: general miliary TB	38	48	79.1
Miliary tuberculosis	5		

Imagerie

TABLE 6—Imaging Findings

Finding

No. of Cases

Atteinte disséminée++

Bilan systématique préconisé :

- Rx ou scanner Thx
 - Echographie abdominale + bilan hépatique
 - Tubages gastriques x 3
 - Hémoculture spécifiques
 - PL à discuter++
 - Selles
- + Bilan de la maman si non fait**

Doit-on avoir peur de la MDR/XDR chez le NRS?

- **NRS en contact avec un patients bacillifère MDR/XDR & IDR +**
 - < 1 an : 40% de chance de développer TB
- **105 enfants ITL , 41 traités correctement**
 - 2% vs. 20% développent TB-M
- **Recommandations UK, Afrique du Sud, OMS, IDSA:**
 - Asymptomatique: pas de ttt et surveillance
 - < 5ans: ttt par INH haute dose (15 mg/kg/j)
 - PZR + Ciprofloxacine 4 mois ?
 - Levofloxacine: efficacité sur phase latente +++ ITL
 - 2 anti-BK S pendant 4 à 6 mois
 - AAP demander à un expert
- **Suivi pendant 12 mois**

Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*



2012

James A Seddon, Peter Godfrey-Faussett, Anneke C Hesselning, Robert P Gie, Nulda Beyers, H Simon Schaaf

	Characteristics	Suggested dose	Formulations	Adverse effects	Comments
Isoniazid	Bactericidal, rapidly absorbed and distributes widely, inhibits cell-wall synthesis via inhibition of mycolic acid	15–20 mg/kg once daily (up to a maximum of	100 mg or 300 mg tablets, or syrup (10 mg/mL)	Peripheral neuropathy, hepatitis, hypersensitivity, gastrointestinal disturbance	Give pyridoxine if child malnourished or has HIV infection; stop all hepatotoxic drugs if evidence of hepatitis; absorption greatest if taken on an empty stomach but is
Pyra.	<p>We support the use of high-dose isoniazid and a fluoroquinolone (ideally levofloxacin) for a minimum of 6 months in children younger than 5 years or who have HIV infection who are contacts of MDR tuberculosis sources cases. Children should be closely followed up for a minimum of 1 year, investigated aggressively if they</p>				
Etha					
Ethic prot					
Cipro	activity), well absorbed and distributes widely, inhibits DNA gyrase	twice daily	tablets, or syrup (50 mg/mL or 100 mg/mL)	restlessness, confusion, headache, gastrointestinal disturbance	patients to drink plenty of fluids to avoid excessive urine alkalinity; can be taken with or without food
Ofloxacin	Bactericidal, well absorbed and distributes widely, inhibits DNA gyrase	15–20 mg/kg once daily	200 mg or 400 mg tablets	As for ciprofloxacin	Advise patients to drink plenty of fluids to avoid excessive urine alkalinity; can be taken with or without food
Levofloxacin	As for ofloxacin	10 mg/kg once daily (twice daily for children <5 years)	250 mg or 500 mg tablets, or syrup (25 mg/mL)	As for ciprofloxacin	Possible photosensitivity; advise patients to drink plenty of fluids to avoid excessive urine alkalinity; can be taken with or without food

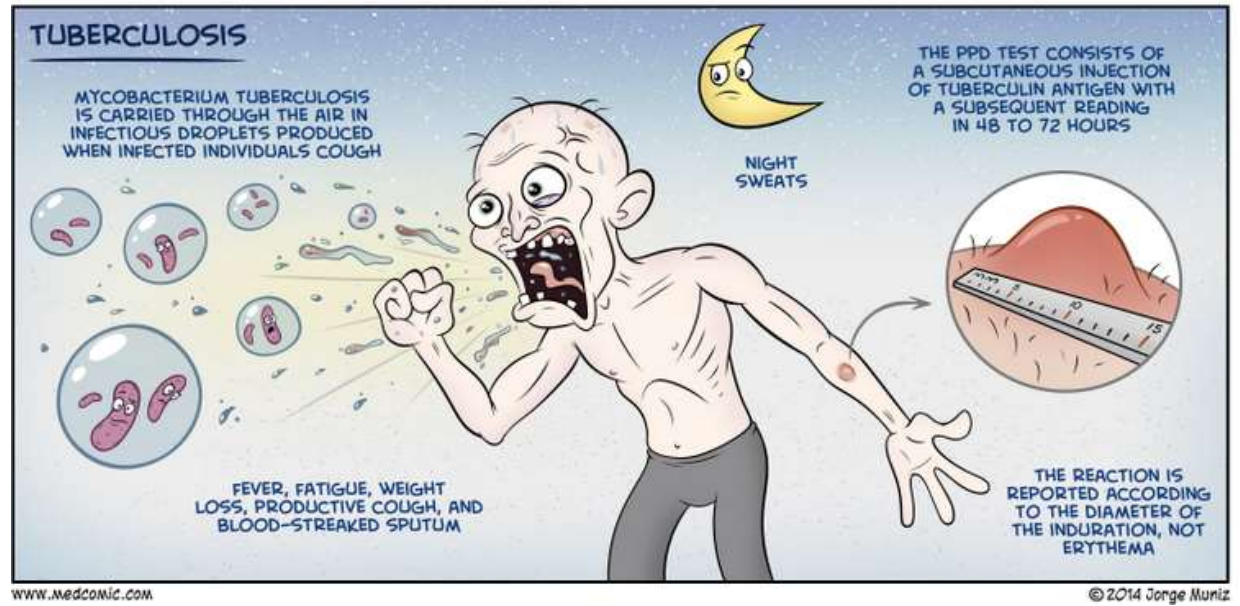
CSF=cerebrospinal fluid.

Table: Drugs suggested for use in preventive treatment regimens for children with or at risk of multidrug-resistant tuberculosis infection

Messages clés

- Chercher le contaminateur (intrafamilial) & évaluation du risque d'infection
- Risque plus élevé de développer TB-M (++) extrapulmonaires)
- Penser aux ATCD perso/familiaux d'infections dans les formes disséminées
- Tests indirects immunologiques pouvant aider au diagnostic de TB-M (« paucisymptomatique ») mais:
- Systématiquement faire des prélèvements microbiologiques
- Attention aux faux négatifs des IDR chez les petits NRS
- Bénéfices/risques ttt ITL chez le NRS en contact d'une MDR/XDR

Merci de votre attention



Inj° intradermique
de 0,1 ml
(5 UI de tuberculine
Tubertest®)



∅

Critères statiques

Critère dynamique

Anergie

Augmentation
du ∅
de l'induration
≥ 10 mm
entre 2 IDR à
2 mois d'intervalle
**= virage
tuberculinique**

≥ 5 mm = positif
(non vacciné BCG)

≥ 10 mm
Suspicion ITL
(non vacciné BCG
ou > 10 ans)

≥ 15 mm ou phlyctène
ITL
(non vacciné BCG
ou < 10 ans)