

wards in Guadeloupe between 2010 and 2016: When to diagnose Irukandji syndrome? *Toxicon*. 2017;137:73-7.

[15] Chiaverano LM, Holland BS, Crow GL, Blair L, Yanagihara AA. Long-term fluctuations in circalunar beach aggregations of the box jellyfish *Alatina moseri* in Hawaii, with links to environmental variability. *PLoS One*. 2013;8(10):e77039.

#### Citer cet article

Boucaud-Maitre D, Bouyer-Monot D, Ferracci S, Pelczar S. Étude rétrospective des envenimations par les méduses en Guadeloupe entre 2010 et 2016 : peut-on parler de syndrome d'Irukandji ? *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(4):56-61. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/4/2018\\_4\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/4/2018_4_1.html)

## ARTICLE // Article

### TUBERCULOSE DANS UN ÉTABLISSEMENT D'HÉBERGEMENT POUR PERSONNES ÂGÉES DÉPENDANTES : UTILISATION D'UN TEST IMMUNOLOGIQUE DE DÉTECTION DE L'INTERFÉRON-GAMMA DANS LA STRATÉGIE DE DÉPISTAGE AUTOUR D'UN CAS

// TUBERCULOSIS IN A NURSING HOME FOR THE ELDERLY: USE OF A INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY FOR THE SCREENING STRATEGY AROUND ONE CASE

Patricia Etienne<sup>1</sup> ([etienne.p@chu-nice.fr](mailto:etienne.p@chu-nice.fr)), Barbara Seitz-Polski<sup>2</sup>, Bianca Nisi<sup>1</sup>, Sylvia Benzaken<sup>2</sup>, Nathalie Sergeieff<sup>1</sup>, Véronique Polimeni<sup>1</sup>, Pierre-Marie Roger<sup>3</sup>, Karine Risso<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centre de lutte antituberculeuse, Centre hospitalier universitaire de Nice, France

<sup>2</sup> Laboratoire central d'immunologie, Centre hospitalier universitaire de Nice, France

<sup>3</sup> Université de Nice Sophia-Antipolis, Nice, France

<sup>4</sup> Service d'infectiologie, Centre hospitalier universitaire de Nice, France

Soumis le 08.10.2017 // Date of submission: 10.08.2017

#### Résumé // Abstract

**Introduction** – L'enquête autour d'un cas de tuberculose en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) consiste, selon les recommandations en vigueur, en un suivi prolongé des sujets contacts par radiographies thoraciques. La réalisation de ce suivi et sa répétition dans le temps sont contraignantes et restent imparfaites chez des résidents en perte d'autonomie. L'intérêt de la réalisation d'un test immunologique, le QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-GIT), pour diagnostiquer les infections tuberculeuses latentes (ITL) dans une enquête autour d'un cas de tuberculose en Ehpad a été évalué.

**Méthode** – Un QFT-GIT et une intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) ont été proposés en dépistage d'une ITL à tous les contacts d'un cas de tuberculose pulmonaire bacillifère en Ehpad. Les éventuelles immunodépressions acquises étaient recherchées dans les dossiers médicaux des résidents. En cas de dépistage négatif, le suivi radiologique était interrompu.

**Résultats** – Trente-cinq résidents ont été inclus, avec une moyenne d'âge de 88 ans et un sex-ratio H/F de 0,18. Aucun ne présentait de comorbidité associée à une immunodépression, 5 patients présentant une lymphopénie sur la formule sanguine. Le taux de positivité était de 5% (2/35) pour les IDR et de 15% (5/35) pour les QFT-GIT. Trois patients ont été traités pour une ITL, 1 patient refusant le traitement et 1 patient étant décédé de cause neurologique. Cette stratégie a conduit à l'interruption du suivi radiologique des 27 résidents non lymphopéniques présentant des tests immunologiques négatifs. Leur suivi clinique indiquait l'absence de nouveau cas.

**Conclusion** – Dans le cadre du dépistage autour d'un cas de tuberculose en Ehpad, la réalisation d'un QFT-GIT pour le dépistage des ITL peut être considérée comme pertinente.

**Background** – Investigations around tuberculosis screening in nursing homes for the elderly are based on a follow-up of exposed contacts through chest X-ray examination (CXR). The realization and repetition of CXR is restrictive and imperfect for vulnerable nursing-home residents. We evaluated the interest of latent tuberculosis infection (LTBI) screening for these elderly patients, with an immunological test.

**Methods** – QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-GIT) and tuberculin skin test (TST) for the detection of LTBI were proposed for screening to all contacts of a pulmonary TB case in nursing homes. Potential acquired immunosuppression was searched on the residents' medical file. When immunological tests were negative, the radiological screening was interrupted.

**Results** – Thirty five nursing-home residents were included, with 88 years mean age. Comorbidity associated with immunosuppression was not observed. Five patients had low peripheral lymphocyte count. The positive response rate was 5% (2/35) on the TST and 15% (5/35) on the QFT-GIT. Three patients were treated for LTBI,

1 refused, and 1 died from neurological causes. This strategy allowed to stop radiological follow up for 27 elderly residents with negative tests, without any immunosuppression or low peripheral lymphocyte count. The clinical follow-up indicated the absence of new cases.

**Conclusion** – In institutionalized older patients who have been exposed to tuberculosis, diagnosing LTBI using QFT-GIT seems to be relevant.

**Mots-clés** : Dépistage, Tuberculose, Infection tuberculeuse latente, Sujets âgés, Ehpad, Test IGRA, Intradermo-réaction  
// **Keywords**: Screening, Tuberculosis, Latent tuberculosis infection, Elderly, Nursing home, IGRA test, Tuberculin skin test

## Introduction

En 2015, le nombre de cas de tuberculose déclarés en France était de 4 741, soit une incidence de 7,1 cas/100 000 habitants<sup>1</sup>. Les sujets âgés de plus de 65 ans représentaient 21% des cas déclarés, 9% ayant plus de 80 ans. Si la majorité des cas déclarés au-delà de 65 ans est liée à une réactivation de tuberculose ancienne, la possibilité d'une infection *de novo* est une problématique chez les personnes institutionnalisées<sup>2</sup>. En présence d'un cas contagieux en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), une certaine forme de promiscuité ainsi que le possible retard diagnostique peuvent prolonger la durée des contacts, exposant alors à un risque élevé de transmission les autres résidents, mais aussi les soignants et les visiteurs<sup>3-5</sup>. Les personnes très âgées cumulent les facteurs de vulnérabilité pour la tuberculose : immunosénescence et/ou dénutrition<sup>6</sup>. Il n'est pas recommandé, chez les sujets de plus de 80 ans, de réaliser un dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) du fait des difficultés de réalisation et d'interprétation (par manque de sensibilité) de l'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) et de la toxicité du traitement de l'ITL<sup>7</sup>. Dans son rapport de juillet 2011 concernant l'utilisation des tests de quantification de la production d'interféron- $\gamma$  (IGRA) dans la tuberculose, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommandait, pour les plus de 80 ans, de ne rechercher les tuberculoses maladie que par une radiographie pulmonaire et un examen clinique<sup>8</sup>. Néanmoins, pour les sujets contacts très proches, comme le voisin de chambre ou de table, un test IGRA peut être proposé de préférence à l'IDR, compte tenu de ses meilleures performances dans cette classe d'âge<sup>9</sup>.

L'ITL se définit par une réponse immunitaire aux antigènes de mycobactéries du complexe *tuberculosis*, sans signe clinique ou radiologique d'une tuberculose<sup>10</sup>. Cette ITL peut être suivie, chez l'adulte immunocompétent, d'une tuberculose maladie dans 5 à 10% des cas, survenant majoritairement au cours des cinq années qui suivent la contamination<sup>11</sup>.

En 2016, une enquête autour d'un cas de tuberculose bacillifère survenu au sein d'un Ehpad des Alpes-Maritimes a été menée. Conformément aux recommandations du HCSP, le dépistage des résidents, tous âgés de plus de 80 ans, a consisté en un suivi radiologique et clinique organisé tous les six mois pendant deux ans. La découverte d'une tuberculose

maladie secondaire lors du 3<sup>e</sup> dépistage a conduit à mettre en œuvre une nouvelle stratégie de recherche d'ITL au moyen de tests immunologiques chez les sujets contacts. La présente étude rapporte les résultats de ces tests et leur impact sur la stratégie de prévention.

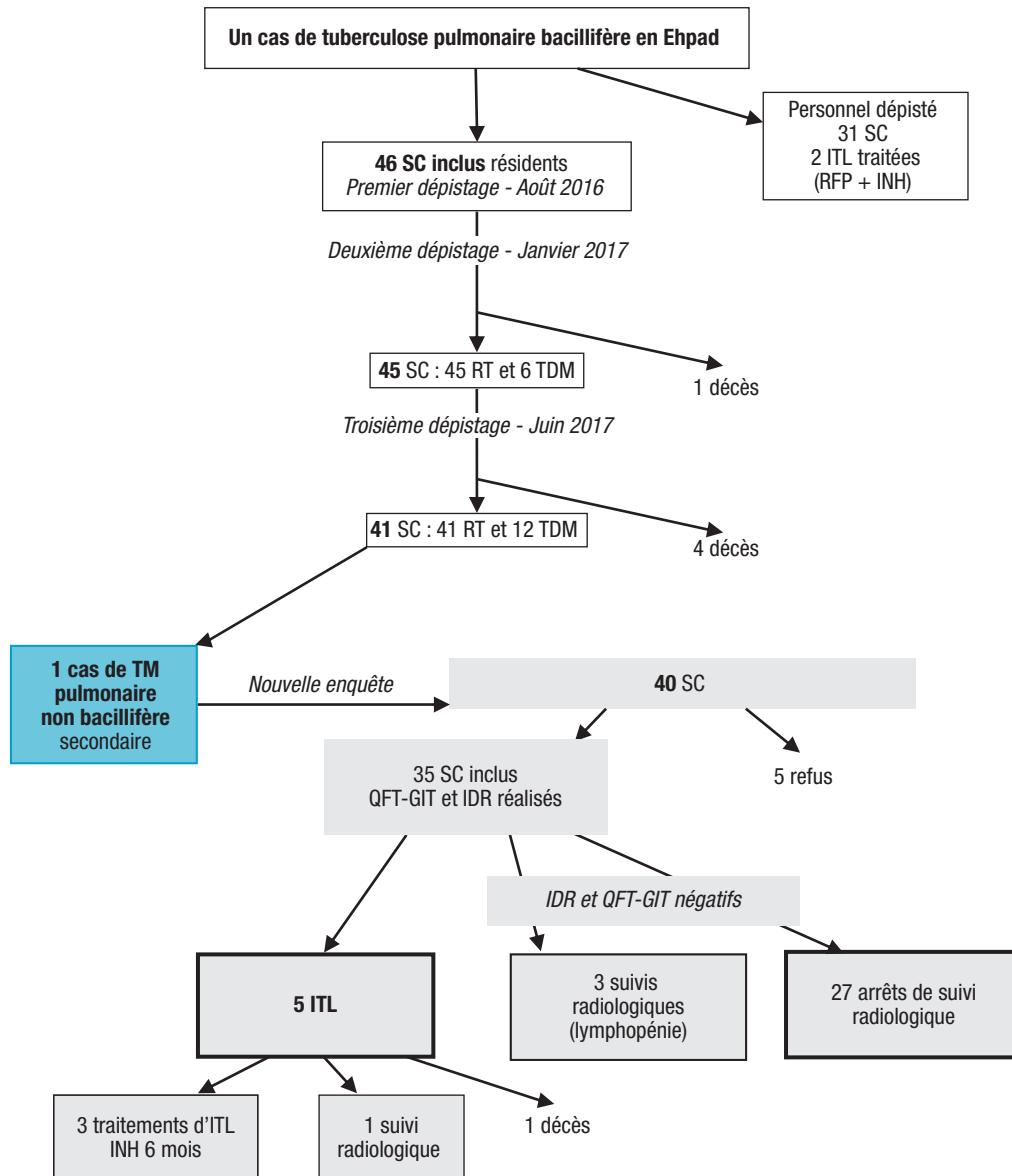
## Patients et méthodes

Un cas de tuberculose pulmonaire bacillifère a été diagnostiqué en août 2016 dans un Ehpad. Les examens microbiologiques étaient positifs au direct (10 à 90 BAAR/champ) et la culture mettait en évidence *Mycobacterium tuberculosis*. Ce cas index prenait ses repas au restaurant de l'établissement, d'une superficie de 80 m<sup>2</sup>, ce qui représentait l'essentiel du temps de contact, mais il bénéficiait d'une chambre seule. En accord avec les recommandations nationales, les résidents et les personnels ayant plus de huit heures de contact cumulé dans cette même pièce ont été dépistés<sup>9</sup>, soit 46 résidents et 36 personnels. Le dépistage du personnel comprenait une radiographie du thorax et une IDR deux mois après le dernier contact. Ce dépistage a identifié et permis de diagnostiquer et traiter 2 ITL. Le dépistage des résidents, tous âgés de plus de 80 ans, a consisté en un examen clinique et une radiographie du thorax initiale, répétés tous les six mois pendant deux ans. Les radiographies douteuses étaient complétées de scanners thoraciques (figure).

Le dépistage à un an a permis de diagnostiquer un cas de tuberculose maladie chez une résidente âgée de 102 ans. Le scanner thoracique montrait effectivement une image nouvellement apparue, typique d'une tuberculose pulmonaire, qui a justifié la mise en œuvre d'un traitement antituberculeux. Un seul prélèvement respiratoire (aspiration bronchique par fibroscopie) était négatif à l'examen direct et stérile en culture.

Si le périmètre de cette seconde enquête était identique (mêmes contacts), la survenue de ce cas secondaire a conduit à reconsidérer la stratégie de dépistage et à rechercher des ITL chez les résidents contacts, avec leur accord et/ou celui de leur famille. Les informations concernant les antécédents de tuberculose ou de primo-infection, le statut vaccinal, un précédent contact tuberculeux ou un séjour prolongé en zone d'endémie, les comorbidités du patient, la prise de traitement immunosuppresseur ou de corticothérapie au moment des tests, le nombre de traitements oraux (hors vitaminothérapie), le taux

**Algorithme de dépistage suite à la découverte d'un cas de tuberculose pulmonaire bacillifère en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), 2016**



SC : sujet contact ; ITL : infection tuberculeuse latente ; RFP + INH : rifampicine + isoniazide ; RT : radiographie thoracique ; TDM : scanner thoracique ; TM : tuberculose maladie ; QFT-GIT : QuantiFERON®-TB Gold Plus ; IDR : intradermo-réaction.

de lymphocytes et de monocytes concomitamment aux tests ont été recueillis. Le temps de contact avec le premier cas index était rapporté. Le dépistage des ITL a été réalisé par IDR et par test IGRA. Le test cutané était le Tubertest®, avec injection intradermique de 5 UI de tuberculine, interprété 72 heures après et considéré comme positif pour une induration >10 mm, la population âgée étant supposée vaccinée<sup>9</sup>. Le test IGRA était le QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-GIT), considéré positif pour toute valeur CD4 ou CD4+CD8 >0,35 UI/mL. La positivité d'un des deux tests définissait l'ITL et la différence entre les deux types de stimulations était relevée. En cas de négativité des tests en l'absence d'immunodépression acquise, le suivi radiologique était arrêté au profit du seul suivi clinique par le médecin de l'Ehpad.

**Résultats**

Trente-cinq sujets contacts ont été inclus (figure). Le sex-ratio homme/femme était de 0,18 et l'âge moyen de 88 ans. Ils bénéficiaient en moyenne de 5 traitements différents quotidiennement, illustrant leurs multiples comorbidités, dont la démence, avérée dans 97% des cas (tableau). Aucun patient n'avait d'immunodépression acquise (médicamenteuse ou viro-induite).

Les résultats des tests cutanés et des tests IGRA sont présentés dans le tableau. Deux IDR et 5 tests IGRA étaient positifs. Les deux personnes avec IDR positive avaient un test IGRA positif. Trois des 30 résidents avec immunodiagnostics négatifs présentaient une lymphopénie <500/mm<sup>3</sup>.

Parmi les 5 résidents sur 35 (15%) ayant un diagnostic d'ITL, 1 est décédé peu après la réalisation des tests

### Données démographiques et résultats des immunodiagnostic des sujets contacts d'une tuberculose pulmonaire contagieuse en Ehpad

|                                                |          | N=35               |                 |
|------------------------------------------------|----------|--------------------|-----------------|
| <b>Âge</b>                                     |          | 88,5 [74-102]*     |                 |
| <b>Sex-ratio H/F</b>                           |          | 0,18               |                 |
| <b>Comorbidités (N)</b>                        |          | 3 [1-6]*           |                 |
| <b>Nombre de traitements</b>                   |          | 5 [1-12]*          |                 |
| <b>Temps de contact (heures)</b>               |          | 186 [180-250]*     |                 |
| <b>Taux de lymphocytes (/mL)</b>               |          | 1 683 [200-2 400]* |                 |
| <b>Résultats IDR</b>                           |          |                    |                 |
| 0 mm                                           |          | 32                 |                 |
| 7 mm                                           |          | 32                 |                 |
| 10 mm                                          |          | 1                  |                 |
| 20 mm                                          |          | 1                  |                 |
| <b>Résultats tests IGRA</b>                    |          |                    |                 |
| Négatifs                                       |          | 30                 |                 |
| Positifs                                       |          | 5                  |                 |
| Caractéristiques des immunodiagnostic positifs | IDR (mm) | QFT-GIT            |                 |
|                                                |          | CD4+ (UI/mL)       | CD4+CD8 (UI/mL) |
| 1                                              | 20       | 2,23               | 2,15            |
| 2                                              | 0        | 0,74               | 0,82            |
| 3                                              | 0        | 1,42               | 1,74            |
| 4                                              | 10       | 1,09               | 1,62            |
| 5                                              | 0        | 0,37               | 0,34            |

**IGRA : tests de quantification de la production d'interféron- $\gamma$  ; IDR : intradermo-réaction ; QFT-GIT : QuantiFERON®-TB Gold Plus.**

\* Moyenne [min-max]

d'un accident vasculaire cérébral. De fait, 3 ITL ont été traitées, après discussion du risque iatrogène pour chacune. La 5<sup>e</sup> ITL avait *a posteriori* un possible contage ancien et la famille s'est opposée au traitement ; la surveillance radiologique a été poursuivie.

Le traitement préventif a consisté en l'administration d'isoniazide à la posologie de 5 mg/kg pendant 6 mois. L'observance était garantie en Ehpad et aucun accident iatrogène n'a été rapporté. Les tests immunologiques négatifs ont permis d'interrompre le suivi de 27 résidents, ceux présentant une lymphopénie poursuivant leur suivi clinique et radiologique. Ainsi, sur les 35 résidents contacts participant à l'étude, 27 ont pu interrompre le suivi radiologique, 3 ont bénéficié d'un traitement d'ITL, 4 ont poursuivi un dépistage radiologique sur 2 ans, et 1 est décédé d'un AVC.

## Discussion

Les recommandations françaises actuelles proposent un dépistage par radiographie pulmonaire pour les sujets de plus de 80 ans, sans recherche de l'ITL, sans préciser la fréquence ni la durée de ce suivi. L'usage dans les centres de lutte antituberculeuse est de réaliser cette surveillance clinique et radiologique tous les six mois pendant deux ans, période durant laquelle le risque de tuberculose maladie est le plus important<sup>10</sup>. Cette étude décrit les résultats d'une modification de cette stratégie de dépistage autour d'un cas

de tuberculose en Ehpad, décidée en raison des difficultés de réalisation et d'interprétation de radiographies thoraciques – dont les limites pour le diagnostic de la tuberculose maladie sont bien connues – et de la découverte d'une tuberculose maladie secondaire lors du suivi à 12 mois. De fait, comme montré dans la figure, un total de 18 scanners thoraciques ont dû être effectués devant des images radiographiques douteuses, dont un seul typique de tuberculose (celui du cas secondaire).

Le dépistage radiologique présente trois inconvénients : 1) les personnes âgées dépendantes doivent subir des déplacements contraignants et répétés en ambulance ; 2) le dépistage radiologique est de réalisation technique difficile chez ces patients âgés (non coopération, artéfacts), et il est donc peu sensible ; 3) cette stratégie consiste à attendre une tuberculose maladie secondaire, ce qui représente un risque potentiel pour l'individu et pour la collectivité, du fait d'une promiscuité relative en Ehpad.

Dans cette étude, la survenue d'une tuberculose maladie à un an a conduit à modifier ce protocole par la réalisation d'un test immunologique. Le taux de positivité était de 5% (2/35) pour les IDR et de 15% (5/35) pour les QFT-GIT. Les études comparant IDR et QFT-GIT chez les personnes âgées tendent à montrer la supériorité de ce dernier, réputé plus sensible et surtout plus spécifique. Ainsi, dans une étude comparant des patients tuberculeux âgés (83 ans d'âge moyen) et plus jeunes (62 ans d'âge moyen), Kobashi et coll. rapportaient

une positivité de 77% pour le QFT-GIT et de 27% pour l'IDR pour les sujets âgés, *versus* respectivement 87% et 70% chez les plus jeunes<sup>12</sup>. Katsenos et coll. rapportaient une enquête autour d'un cas de tuberculose en Ehpad, avec un taux d'IDR positif de 31% pour un taux de QFT-GIT positifs de 43%<sup>13</sup>.

Il nous paraît alors légitime de prendre en considération l'intérêt de l'utilisation d'un test IGRA chez les sujets de plus de 80 ans. Dans notre travail, l'utilisation du test IGRA, combinée à la vérification du taux de lymphocytes et à l'absence d'immunodépression, a permis d'interrompre le suivi de 27 résidents (77%). Cette stratégie est argumentée par la bonne valeur prédictive négative du QFT-GIT (99,8%)<sup>14</sup>. En plus du risque infectieux pour la collectivité, les déplacements répétés dans le cadre du dépistage radiologique sur deux ans de ces personnes dépendantes et présentant des troubles cognitifs ont vraisemblablement un impact négatif sur leur qualité de vie. Ainsi, se donner les moyens de chercher les non-infectés est un impératif de bien-traitance dans cette population. Par ailleurs, ces déplacements semestriels en ambulance ont un coût médico-économique non négligeable. Kowada rapportait en 2016 une étude coût-efficacité comparant différentes modalités d'enquête autour d'un cas en Ehpad, dans laquelle l'utilisation des tests IGRA avait le meilleur rapport coût/efficacité<sup>15</sup>. En particulier, un gain notable de la qualité de vie était rapporté par l'échelle QALY.

Cette étude présente cependant trois limites : 1) l'enquête microbiologique du cas secondaire a été infructueuse et n'a pas permis de différencier cas secondaire et nouveau cas ; 2) le recul reste insuffisant pour affirmer formellement l'absence d'autre cas de tuberculose maladie ; 3) l'attitude en cas de diagnostic d'ITL (chimio prophylaxie *versus* surveillance radiologique) justifie de peser individuellement la balance-bénéfice risque pour ces patients, en tenant compte du risque iatrogène et des effets secondaires.

## Conclusion

Le dépistage autour d'un cas de tuberculose contagieuse en Ehpad peut justifier une recherche des ITL par test IGRA. L'interprétation de ces tests doit être confrontée aux antécédents d'immunosuppression, au taux de lymphocytes et à la prise éventuelle d'un traitement immunosuppresseur. Ce type de dépistage a un impact positif sur la qualité de vie des personnes âgées et un rapport coût-efficacité supérieur aux autres stratégies disponibles. La décision de traiter préventivement les ITL de ces patients d'âge avancé est à évaluer individuellement, en lien avec le patient et son entourage. ■

## Liens d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt dans le cadre de cette étude.

## Références

[1] Guthmann JP, Ait Belghiti F, Lévy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension

de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(7):116-26. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=13312](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13312)

[2] Stead WW. Tuberculosis in the elderly. Clin Geriatr Med. 2003;19:121-38.

[3] Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Eng J Med. 1985;312:1483-7.

[4] Kondo A, Oketani N, Kuwabara K, Maruyama Y, Miyao H, Saito Y, *et al.* [An outbreak of pulmonary tuberculosis probably due to exogenous reinfection at a nursing home for the elderly]. Kekkaku. 2002;77(5):401-8.

[5] Ijaz K, Dillaha JA, Yang Z, Cave MD, Bates JH. Unrecognized tuberculosis in a nursing home causing death with spread of tuberculosis to the community. J Am Geriatr Soc. 2002;50:1213-8.

[6] Rajapopalan S. Tuberculosis and aging: A global health problem. Clin Infect Dis. 2001;33:1034-9.

[7] Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Rev Mal Respir. 2004;21:3s5-3s11. <http://www.sp2a.fr/pdf/documents/recommandations-prise-en-charge-tuberculose-france.pdf>

[8] Haut Conseil de la santé publique. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Avis et rapport. Paris: HCSP; 2011. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports domaine?clefr=220>

[9] Haut Conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques. Paris: HCSP; 2013. 95 p. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports domaine?clefr=391>

[10] Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, *et al.*; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-73.

[11] Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99:131-8.

[12] Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, *et al.* Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. Chest. 2008;133:1196-202.

[13] Katsenos S, Nikolopoulou M, Gartzonika C, Manda-Stachouli C, Gogali A, Christodoula Grypaiou C, *et al.* Use of interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection screening in older adults exposed to tuberculosis in a nursing home. J Am Geriatr Soc. 2011; 59:858-62.

[14] Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest. 2009;135(4):1010-8.

[15] Kowada A. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assays for tuberculosis screening in nursing homes. Epidemiol Infect. 2016;144:3215-25.

## Citer cet article

Etienne P, Seitz-Polski B, Nisi B, Benzaken S, Sergeieff N, Polimeni V, *et al.* Tuberculose en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes : utilisation d'un test immunologique de détection de l'interféron-gamma dans la stratégie de dépistage autour d'un cas. Bull Epidemiol Hebd. 2018;(4):61-5. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/4/2018\\_4\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/4/2018_4_2.html)