LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT EN AFRIQUE : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

T. ANANE

Med Trop 2003 ; **63** : 473-480

RESUME • Depuis 10 ans, la lutte contre la tuberculose, déclarée urgence mondiale par l'assemblée mondiale de la santé, est réalisée dans la plupart des pays sur la base de la stratégie recommandée par l'Organisation mondiale de la santé. La mise en place de programmes nationaux est encouragée et est devenue une nécessité devant l'augmentation régulière des cas et de l'épidémie de l'infection à VIH. Le diagnostic chez l'enfant est difficile et le problème est celui de l'estimation réelle des cas. Dans ce but, nous avons analysé les critères de diagnostic appliqués chez 1128 malades à Alger. La chimiothérapie courte a aussi été évaluée. Une étude prospective chez 733 enfants a montré que les régimes de 6 mois dans le cadre d'un programme national sont efficaces et entraînent très peu de complications. Une réflexion sur la chimioprophylaxie des enfants contacts et sur la vaccination par le BCG est effectuée.

MOTS-CLES • Diagnostic - Régimes courts - Hépatotoxicité - BCG - Chimioprophylaxie

TUBERCULOSIS IN AFRICAN CHILDREN: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, AND THERAPEUTIC ASPECTS

ABSTRACT • In the last 10 years since world health assembly declared re-emergence of tuberculosis to be a worldwide emergency, most countries have initiated control strategies based on the recommendations of the World Health Organization. Implementation of national control programs has not only been encouraged but also become a necessity in the face of the constantly increasing number of cases and HIV epidemic. Diagnosis of tuberculosis in children is difficult and reliable estimation of prevalence is difficult. The purpose of this study was to analyze diagnostic criteria in 1128 children in Algiers, Algeria. Short-course chemotherapy was also evaluated. A prospective study in 733 children showed that 6-month regimes administered in the framework of a national program are effective and led to few complications. Short-course treatment also promotes better patient compliance. Consideration was also given to prophylactic treatment for contact children and adverse reactions to BCG.

KEY WORDS • Diagnosis - Short course - Hepatotoxicity - BCG - Prophylactic treatment.

La tuberculose est considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une urgence sanitaire au niveau planétaire. Elle représente l'un des plus graves problèmes de santé dans les pays en développement. L'OMS estime qu'entre 2000 et 2020, près d'un milliard de personnes seront nouvellement infectées par le bacille tuberculeux, que 200 millions d'entre eux développeront une maladie dont 35 millions mourront de tuberculose si aucun progrès n'est apporté dans le contrôle de l'infection (1-6).

Environ 95% des cas et 99% des décès surviennent dans les pays en développement. La tuberculose est responsable de 8 à 10 millions de nouveaux cas par an. Elle tue plus que toute autre maladie infectieuse (près de 2 millions de décès par an, dont 300 000 enfants).

L'incidence estimée des nouveaux cas la plus élevée est celle de l'Afrique (259/100 000), suivie de celle de l'Asie du sud-est (202/100 000). Dans les pays industrialisés, elle est estimée à 17 cas/100 000 habitant.

• *Travail du Service de pédiatrie (T.A., Professeur, Chef d'unité tuberculose, pneumologie et allergologie pédiatrique. Au niveau du Ministère de la Santé : Responsable de la tuberculose de l'enfant dans le cadre du Programme National de Lutte Anti-Tuberculeuse et Président du Programme National de lutte contre les Infections Respiratoires Aiguës de l'enfant), CHU Bab El Oued, Alger.*

• *Correspondance : T. ANANE, Service de pédiatrie, CHU Bab El Oued, Alger, Algérie • E-mail : tanane@ibnsina.ands.dz •*

La tuberculose de l'enfant représente 5 à 20 % des cas déclarés selon les pays. Dans les pays en développement, l'incidence des cas déclarés est plus faible que l'incidence réelle de la maladie, car seulement 30 à 60 % des cas sont diagnostiqués. Ce taux est encore plus faible chez l'enfant, chez qui le diagnostic est plus difficile à établir.

Dans les pays à revenu faible, l'accroissement démographique, l'urbanisation rapide et l'absence de programme national antituberculeux, associés à la survenue de l'épidémie à VIH, expliquent l'augmentation des cas déclarés.

Sur un total de 36 millions de personnes infectées par le VIH en l'an 2000, plus de 25 millions (70 %) vivent en Afrique sub-saharienne. Cependant, en Afrique du Nord, la séroprévalence du VIH en l'an 2000 chez les nouveaux cas de tuberculose est inférieure à 1%.

A Abidjan, où la prévalence de l'infection par le VIH dans la population adulte est d'environ 12%, 6% des tuberculeux étaient des enfants en 1990 (7). A Lusaka, en Zambie, où l'infection par le VIH est 2 à 3 fois plus fréquente dans la population générale qu'à Abidjan, 37% des enfants tuberculeux étaient infectés par le VIH (8).

Actuellement, se pose dans le monde un problème de multirésistance. On estime en effet que plus de 50 millions de personnes sont infectées par des souches pharmaco-résistantes, ce qui pose un problème de prise en charge (isolement,

coût élevé, efficacité des traitements). Les tuberculoses multirésistantes constituent également un problème chez les enfants dans les pays où la fréquence de la tuberculose est élevée. Dans une étude américaine, 20% des bacilles isolés étaient résistants aussi bien à la rifampicine qu'à l'isoniazide. (9).

DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT

Histoire naturelle de la tuberculose de l'enfant

Elle explique les particularités cliniques et les difficultés du diagnostic (6, 10). Le risque de développer la maladie est variable selon l'âge. On considère qu'après un contact étroit avec un malade contagieux, seuls 10 % des adultes vont faire une tuberculose. Par contre, chez l'enfant contaminé par le bacille tuberculeux, le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est estimée à 50 % avant l'âge de 1 an, à 25 % entre 1 et 5 ans et à 15 % entre 11 et 15 ans.

La période où le risque du passage de l'infection à la maladie est maximum se situe au cours des 2 premières années suivant l'infection : 50 % des maladies surviennent dans la 1e année et 80 % avant la fin de la 2e année.

Plusieurs facteurs favorisant ce risque ont été identifiés chez l'enfant : le jeune âge, la malnutrition, la promiscuité, le terrain immunitaire, les facteurs génétiques et les difficultés d'accès aux soins. L'infection à VIH augmente le risque de développer une primo-infection patente, et son impact direct est illustré par la progression rapide de la tuberculose du stade d'infection au stade de maladie.

La tuberculose de l'enfant est un indicateur d'une transmission récente. Trois étapes essentielles sont individualisées : exposition, infection, puis maladie tuberculeuse, avec apparition de manifestations cliniques et radiologiques.

Chez l'enfant en effet, trois situations existent après le contact avec un sujet bacillifère : être seulement infecté (primo-infection latente), faire rapidement une tuberculose maladie évolutive, ou faire une maladie longtemps après le contage.

Pour toutes ces raisons, et du fait que dans la majorité des cas, la confirmation bactériologique n'est pas possible, le diagnostic de la tuberculose de l'enfant est souvent difficile à établir. En effet, même dans les pays développés, les nouvelles techniques telles que la tomodensitométrie et la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) n'ont pas permis de faciliter d'une manière déterminante le diagnostic de la tuberculose de l'enfant.

C'est pour cela qu'actuellement, en l'absence d'une bactériologie positive, le diagnostic est établi chez l'enfant, aussi bien dans les pays en développement que dans les pays développés, sur un faisceau d'arguments constitué par la triade : test tuberculinique positif, images radiologiques évocatrices et antécédents de contact étroit avec une personne présentant une tuberculose contagieuse.

Eléments du diagnostic (6,11,12)

Nous illustrerons notre analyse des différents éléments du diagnostic disponibles chez l'enfant, par les données d'une série de 1 128 enfants âgés de 6 mois à 15 ans, hospitalisés et traités pour tuberculose de 1980 à 1996 dans le service de pédiatrie du CHU Bab EL Oued Alger.

• *Circonstances du diagnostic*

Deux situations peuvent conduire à soupçonner qu'un enfant est atteint de tuberculose : l'existence de signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de tuberculose ; ou le dépistage systématique après le diagnostic d'une tuberculose contagieuse de l'adulte.

Chez l'enfant, le diagnostic de tuberculose peut être établi, selon l'efficience des structures de santé, soit très précocement au stade d'infection, soit au stade de primo-infection patente ou, tardivement, au stade de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire.

* *Notion de contage*

Quel que soit son caractère récent ou ancien, elle est essentielle au diagnostic. Elle était retrouvée dans 64 % des cas de notre étude, plus souvent lorsque l'enfant contaminé était jeune (75 % des cas si l'enfant avait moins de 4 ans).

Quand elle est retrouvée, elle représente un critère déterminant. Il faut donc la rechercher avec le plus grand soin. Elle concerne essentiellement un adulte, de la famille le plus souvent, présentant une tuberculose pulmonaire contagieuse. L'enfant est rarement contagieux, sauf s'il présente une tuberculose pulmonaire cavitaire.

Plus l'enfant est jeune au moment du contage, plus il va développer la maladie précocement. Chez le grand enfant et l'adolescent, il est possible également d'observer une réactivation endogène après un contage ancien.

* *Tuberculose infection (primo-infection latente)*

Elle est asymptomatique. Son diagnostic chez l'enfant est établi, dans le cadre d'un dépistage au contact d'un cas de tuberculose contagieuse, devant une réaction tuberculinique 10 mm (en l'absence de cicatrice du BCG) sans signe clinique ni radiologique.

* *Tuberculose maladie*

Elle peut être diagnostiquée au stade de primo-infection patente, dont la symptomatologie peut être très discrète, ou à celui de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire, accompagnée de signes généraux le plus souvent nets. Une tuberculose pulmonaire cavitaire peut être retrouvée à tous les âges, même chez le nourrisson. Les formes aiguës (méningite et miliaire) surviennent essentiellement chez l'enfant de moins de 5 ans, mais elles peuvent survenir à tout âge. Leur survenue est favorisée par la malnutrition.

* *Tuberculose et infection à HIV*

Les circonstances de diagnostic sont variables : soit l'infection VIH est connue, soit la tuberculose révèle l'infection à VIH. Les formes cliniques sont liées au degré du déficit immunitaire. A un stade précoce, les formes cliniques sont les mêmes que chez les enfants immunocompétents : la plupart des manifestations sont extra-pulmonaires (surtout médiastinales). Au stade de sida, la survenue de formes graves en particulier disséminées (miliaire, méningite) est habituelle. Les tuberculoses extra-pulmonaires sont fré-

quentes également : adénopathies périphériques, tuberculose des séreuses. Les tests tuberculiniques sont habituellement négatifs. Le diagnostic différentiel se pose avec les pneumonies récidivantes, fréquentes chez les enfants séropositifs (11).

• *Examens complémentaires*

* *Intradermoréaction à la tuberculine (13, 14)*

C'est la seule méthode actuellement validée, en dépit de ses limites, pour la mise en évidence d'une réponse immunologique signant l'infection tuberculeuse.

Cependant, plusieurs limites en gênent l'interprétation, concernant :

- sa sensibilité : plusieurs facteurs peuvent induire une fausse négativité (injection en sous-cutané, nouveau-né et nourrisson de moins de 6 mois, infection virale, traitement corticoïde, tuberculose aiguë). Un test peut être faussement positif à cause d'une dose excessive de tuberculine ;

- sa spécificité : Les mycobactéries atypiques s'accompagnent également d'une réaction positive, comprise entre 5 et 10 mm ;

- sa variabilité : une variabilité de lecture existe pour un même observateur (±5 mm entre 2 lectures), et plus encore entre 2 observateurs.

L'interprétation des résultats doit se faire en fonction de la notion de vaccination par le BCG, et est guidée par la définition de « seuils » (critères de diagnostic) de tuberculose évolutive : diamètre de l'induration 10 mm chez un enfant non vacciné (cicatrice non présente) ou 15 mm c hez un enfant vacciné (cicatrice présente).

En résumé, on considère qu'une induration phlycténulaire ou pseudo-phlegmoneuse est en rapport avec une infection tuberculeuse. Une IDR négative n'élimine pas le diagnostic de tuberculose. Le BCG s'accompagne très rarement d'une induration supérieure à 15 mm : au delà de ce seuil, la tuberculose doit être évoquée en premier lieu. En cas d'infection à VIH, une IDR supérieure à 5 mm doit être prise en considération. Il faut souligner que ces seuils ne sont pas des critères absolus, et qu'en aucune manière le diagnostic de tuberculose ne doit être retenu sur le seul argument d'une forte positivité du test tuberculinique.

Au cours de la tuberculose, une IDR à la tuberculine négative est constatée avec une fréquence variable selon les pays : France 10 %, Inde 18 %, USA 13 %, Togo 31 %, Côte Ivoire 30 %. Dans notre série algéroise, 153 enfants (14 %) avaient un test tuberculinique négatif, dont la fréquence augmentait avec le degré de malnutrition : 9 % des enfants eutrophiques, 20 % en cas de malnutrition modérée et 44 % en cas de malnutrition sévère. Cette fréquence élevée des tests tuberculiniques négatifs chez les enfants présentant une malnutrition a été rapportée par plusieurs études. La négativité de l'IDR était également fonction de la forme clinique : 75 % des méningites, 66 % des miliaires aiguës hématogènes et 26 % des cas de tuberculoses pulmonaires cavitaires étendues, surtout en présence d'un amaigrissement marqué.

* *Radiologie*

Une radiographie du thorax de bonne qualité (de face et de profil) est un examen indispensable devant toute suspicion de tuberculose de l'enfant. La primo-infection patente est la forme clinique la plus fréquente dans notre expérience, avec 50 % des cas (Tableau I).

Tableau I - Formes cliniques de tuberculose et résultats bactériologiques chez l'enfant à Alger.

Forme clinique	Patients		Bactériologie positive*	
	N	%	N	%
Primo-infection patente (dont 15% avec atélectasie)	562	50 %	18	3 %
Pulmonaire	165	15 %	43	26 %
Pulmonaire excavée	98	9 %	60	62 %
Miliaire	37	3 %	19	49 %
Pleurale	95	8 %	13	14 %
Méningite	13	1 %	7	54 %
Autre forme extra-pulmonaire	158	14 %	113	72 %
Total	1 128	100 %	273	100 %

* : à la culture sur milieu de Lowenstein.

* *Bactériologie*

La tuberculose pulmonaire de l'enfant est pauci-bacillaire. La méthode de choix pour rechercher le bacille de Koch consiste à prélever par tubage gastrique une partie du contenu de l'estomac, le matin au réveil avant tout lever, 3 jours de suite. Cela nécessite une courte hospitalisation de l'enfant. Dans notre étude, 18 % des formes respiratoires ont été prouvées bactériologiquement. Par contre, les formes extra-respiratoires ont été confirmées dans 70 % des cas (Tableau I).

La détection de *Mycobacterium tuberculosis* dans les échantillons cliniques chez l'enfant peut gagner beaucoup des techniques de biologie moléculaire. Comparée à la culture, la PCR a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 94 %. Il est admis que la PCR est une méthode rapide et sensible pour un diagnostic précoce de la tuberculose de l'enfant. Cependant dans les pays en développement, le prix de telles analyses ne permet pas d'évoquer leur utilisation dans le cadre d'un programme national. En effet, un test PCR coûte l'équivalent de plus de 50 examens microscopiques ou de plus de 25 cultures (15).

• *Applicabilité des éléments du diagnostic chez l'enfant*

Le coût élevé et les difficultés techniques des méthodes diagnostiques en limitent l'accès chez l'enfant dans les pays en développement. Pour surmonter ces difficultés, plusieurs tentatives de mise en pratique de scores diagnostiques pour la tuberculose de l'enfant ont été faites.

Ces scores reprennent les mêmes paramètres que ceux du score de Migliori *et Coll* (16). Avec ce score, le diagnostic de tuberculose de l'enfant est retenu en présence, soit d'un examen direct positif des crachats et des tubages gastriques, soit d'au moins deux des éléments suivants : contact avec un adulte tuberculeux, IDR à la tuberculine positive (non vacciné 10 mm, vacciné 15 mm), images radiologiques évocatrices, réponse favorable aux antituberculeux (diminution des symptômes, prise de poids de plus de 10 % en 2 mois). Cependant ces scores ont une sensibilité et une spécificité faibles, le jeune enfant en particulier pouvant présenter beaucoup de maladies respiratoires différentes (allergie, autres pneumopathies infectieuses, bronchectasies...).

A Alger, la bactériologie est rarement disponible, et quand elle l'est, un résultat n'est le plus souvent positif qu'à la culture. Ainsi, la décision thérapeutique est habituellement prise sans attendre les résultats trop tardifs de la culture. C'est notamment le cas pour les formes respiratoires, rarement confirmées bactériologiquement. Parmi 957 cas, seuls 12 % des tuberculoses pulmonaires avaient une microscopie directe disponible au moment de la décision thérapeutique. Sur quels critères la décision thérapeutique a-t-elle été prise ?

En dehors des signes radiologiques et de la bactériologie, un des 2 critères (contage et/ou IDR) était présent dans 89 % des cas. Cependant, on peut remarquer que le diagnostic a été retenu dans 11 % des cas en l'absence de ces 2 critères, et dans 56 cas (6 %) sans preuve bactériologique également. La décision thérapeutique a été prise dans ces derniers cas devant l'existence de signes cliniques et d'images radiologiques évocatrices de tuberculose de l'enfant. En définitive, cette situation est rare et, dans la majorité des cas, les éléments importants du diagnostic sont souvent présents.

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT (17- 22)

Les médicaments

Le traitement de la tuberculose de l'adulte et de l'enfant est basé sur la prescription d'une chimiothérapie associant plusieurs antituberculeux, dont la durée a nettement diminué ces deux dernières décennies, passant de 24 mois à 6 ou 8 mois. La chimiothérapie courte a été rendue possible grâce à l'utilisation combinée des 3 antituberculeux les plus actifs : l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide. Ces schémas modernes ont apporté des modifications majeures : raccourcissement de la période de contagion du fait du pouvoir hautement bactéricide de la rifampicine, et durée de traitement diminuée du fait de l'efficacité de la pyrazinamide sur les germes intracellulaires.

• Les anti-tuberculeux essentiels

Dans les régimes actuels, ils sont au nombre de cinq : isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z), streptomycine (S) et éthambutol (E). Les quatre premiers sont bactéricides, l'éthambutol est, à la dose prescrite, bactériostatique. L'isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des drogues majeures, hautement bactéricides et stérilisantes : agissent sur les bacilles en multiplication rapide et continue, et aussi sur les bacilles en multiplication ralentie au niveau des macrophages. Le pyrazinamide est bactéricide, est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède, de ce fait, une activité stérilisante importante. La streptomycine est bactéricide et est très active sur les bacilles extra-cellulaires qui se multiplient très rapidement (elle ne traverse pas la membrane cellulaire). L'éthambutol est surtout actif pour prévenir l'émergence des bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine.

Les seuls antibiotiques qui détruisent les bacilles persistants avec une action stérilisante sont la rifampicine et le pyrazinamide. C'est pour cela que ces 2 antituberculeux sont toujours prescrits dans les schémas de chimiothérapie de courte durée.

Cependant, aucun de ces médicaments essentiels n'est suffisant pour détruire tous les bacilles, c'est pourquoi l'association de 3 à 4 antituberculeux est nécessaire pour obtenir la guérison définitive.

Tableau II - Catégories diagnostiques dans les formes respiratoires à Alger.

Catégories	M- C- patients N	M+ ou C+ patients N	Total patients N (%)
Présence d'un contage + IDR positive	341	43	384 (40)
Absence de contage + IDR positive	242	33	275 (29)
Présence d'un contage + IDR négative	165	26	191 (20)
Absence de contage + IDR négative	56	51	107 (11)
Total	804	153	957 (100)

IDR positive : vacciné 15 mm ; non vacciné 10 mm
M- C- : examen direct et culture négatifs, M+ examen direct positif, C+ culture positive

• Cas particulier de l'éthambutol chez le jeune enfant (23)

La principale complication du produit est la névrite rétro-bulbaire; cet effet peut être uni ou bilatéral et son incidence est liée à la posologie d'éthambutol utilisée : vision floue, diminution de l'acuité visuelle, scotome central et souvent impossibilité de distinguer la couleur verte de la couleur rouge (dyschromatopsie). La toxicité oculaire est réversible et disparaît après l'arrêt du traitement mais sa poursuite après le début des troubles oculaires peut provoquer la perte définitive de la vision.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, les cas de toxicité sont plus difficiles à détecter par manque de plainte et à cause des difficultés pour réaliser les examens oculaires (tests d'acuité visuelle, champs visuels, reconnaissance des couleurs). Malgré cela, pour la majorité des auteurs, l'éthambutol peut être utilisé chez l'enfant de moins de 5 ans à la dose de 15 mg/kg/24 h sans grande crainte d'effets secondaires.

• Les médicaments de seconde intention

Ils sont d'efficacité mineure et de plus grande toxicité, et ne sont pas utilisés dans la chimiothérapie de courte durée. Ils sont au nombre de six : l'éthionamide, la kanamycine, la capréomycine, les quinolones, la cyclosérine et le PAS (le thiocétazone, bien que classé par l'OMS dans la liste complémentaire des médicaments essentiels, n'est pas utilisé).

• Indications des corticoïdes

L'utilisation des corticoïdes dans la tuberculose de l'enfant est discutée. Leur intérêt dans la méningite tuberculeuse est cependant reconnu. Il a été démontré qu'ils diminuent la mortalité et les séquelles neurologiques dans les méningites tuberculeuses de l'enfant : ils réduisent l'œdème cérébral, préviennent les vascularites, sources d'accidents vasculaires, dont les infarctus cérébraux. Ils diminuent la réaction inflammatoire et réduisent donc l'importance des lésions tissulaires. En cas de tuberculose péritonéale chez la

fille, ils peuvent permettent d'éviter la survenue de séquelles (stérilité par synéchies).

Les schémas thérapeutiques actuels

Les schémas thérapeutiques proposés par l'OMS et l'Union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires sont indiqués dans les tableaux III et IV (20).

Les APF (associations à proportions fixes pour administration quotidienne) permettent une meilleure compliance au traitement. Les APF pédiatriques suivantes : RHZ (60 mg + 30 mg + 150 mg) ou RH (60 mg + 30 mg) sont disponibles en comprimés ou en granules.

Le traitement directement observé (TDO) est recommandé pour éviter l'émergence de souches résistantes à la rifampicine. Ainsi, toute association comprenant de la rifampicine doit être faite sous le contrôle d'un personnel de santé durant la phase initiale. En effet, la stratégie de lutte antituberculeuse recommandée par l'OMS, ou « stratégie DOTS » (pour *Directly Observed Treatment Short course*), comporte 5 composantes essentielles, le traitement court directement supervisé n'étant que l'un de ces composants :

1. l'engagement politique et financier du gouvernement pour appliquer au niveau national un programme antituberculeux.

2. La détection prioritaire des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse, par l'examen au microscope de l'expectoration des personnes qui consultent pour des symptômes respiratoires. La culture peut être utilisée en supplément, si elle est disponible.

3. L'application à tous les cas de tuberculose reconnus d'une chimiothérapie de courte durée (6 à 8 mois) standardisée, gratuite pour les malades, directement observée ou supervisée au moins pendant la phase initiale du traitement.

4. L'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux essentiels et en réactifs de laboratoire.

5. Une évaluation régulière des activités du programme grâce à un système permanent d'information.

En cas d'infection VIH, les traitements courts standardisés sont efficaces et l'évolution sous traitement est la même que celle des enfants séronégatifs. La thiacétazone est contre-indiquée à cause de complications majeures (cutanées). En fait, le pronostic est lié au stade de l'infection VIH, la réponse au traitement antituberculeux étant mauvaise au stade avancé de sida (8).

Tableau III - Régimes recommandés pour le traitement de la tuberculose de l'enfant.

Formes cliniques	Catégories et schémas thérapeutiques	
	Phase initiale	Phase d'entretien
TP à frottis positifs Formes graves de TP à frottis négatifs TEP graves : formes disséminées aiguës, rachis, rein, péricarde	2 ERHZ (2 SRHZ)	4 RH ou 4 R3 H3
Méningite	2 SRHZ	4 RH
TP à frottis négatifs TEP moins graves : ganglions médiastinaux ou périphériques, plèvre, péritoine, os et articulations, peau et muqueuses	2 RHZ	4 RH ou 4 R3 H3

TP : tuberculose pulmonaire ; TEP : tuberculose extra-pulmonaire

Tableau IV - Posologies des médicaments antituberculeux essentiels.

Antituberculeux essentiels	Posologies recommandées en mg/kg	
	quotidienne	3 fois/semaine
Isoniazide (H)	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicine (R)	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycine (S)	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	15 (15-20)	30 (20-35)
Thiocétazone (T)	2,5	non utilisé

Analyse de la chimiothérapie de 6 mois : l'expérience algérienne (23)

L'Algérie a été le premier pays à introduire une chimiothérapie courte de 6 mois chez l'enfant dans le cadre d'un programme national de lutte antituberculeuse (Directives nationales) et ce, depuis 1980.

• *Matériel et méthodes*

Sur les 1 128 enfants hospitalisés pour tuberculose de 1980 à 1996 au niveau du service de pédiatrie du CHU Bab El Oued, nous avons exclu les enfants habitants en dehors d'Alger et retenu pour notre étude prospective 733 enfants.

Les traitements appliqués ont été ceux définis par le schéma national depuis 1980 :

- régime 2 RHZS / 4 RH, 7/7, prescrit tous les jours en une seule dose le matin à jeun dans les formes suivantes : tuberculose pulmonaire, méningée, ostéo-articulaire, rénale ;

- régime 2 RHZ/4RH), 7/7, dans toutes les autres formes : primo-infection patente avec ou sans trouble de la ventilation, tuberculose pleurale, péritonéale, péricardite et toutes les autres localisations extra-pulmonaires.

Les posologies appliquées étaient standardisées : isoniazide 5-6 mg/kg/24 h, rifampicine 10-12 mg/kg/24 h, pyrazinamide 25 mg/kg/24 h et streptomycine 15 mg/kg/24 h (maximum 1 g)

Les corticoïdes (prednisone) étaient prescrits pendant 6 à 8 semaines aux posologies de 1,5 mg/kg/24 h chez le nourrisson et de 1 mg/kg/24 h chez l'enfant dans les localisations suivantes : adénopathies médiastinales avec atélectasie, miliaire aiguë hématogène, et dans toutes les tuberculoses des séreuses (méningée, pleurale, péritonéale, péricardique).

Les médicaments ont été fournis gratuitement aux malades (en Algérie, gratuité aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte). Le suivi a été réalisé à notre niveau à la consultation de pneumologie du service.

• *Résultats globaux*

Sur les 733 cas admis au traitement, 63 (8,6 %) ont été exclus de l'analyse (perdus de vue, interruption du traitement ou du suivi après la fin du traitement). L'évolution, pendant au minium 18 mois après la fin du traitement, était

analysable chez les 670 patients restants : parmi eux 663 ont été considérés comme guéris, dont 572 (86 %) sans séquelles. Parmi les 8 décès (1,1 %), en dehors d'un cas de multirésistance, 7 sont survenus au début du traitement chez des enfants âgés de moins de 2 ans présentant une forme aiguë de tuberculose (miliaire et méningite) avec une malnutrition sévère et un retard au traitement.

Seuls 7 malades (1%) ont présenté une rechute (5 tuberculoses pulmonaires et 2 adénites cervicales). Pour toutes ces rechutes, la reprise d'une nouvelle cure de chimiothérapie de 6 mois identique à la première a entraîné dans tous les cas la guérison, avec des séquelles fibreuses limitées dans les formes pulmonaires.

Ces schémas de 6 mois moins contraignants ont permis également une diminution nette des perdus de vue et sont mieux acceptés par les malades.

• *Analyse clinique des effets secondaires*

** Incidence des effets indésirables non hépatiques*

Ils étaient rares en dehors des effets mineurs transitoires au début du traitement, tels que les troubles digestifs (18 % des cas), une éruption cutanée transitoire (4 %), des arthralgies (4 %). Aucune complication neurologique n'a été constatée.

Seuls 2 cas d'hypersensibilité généralisée ont nécessité un arrêt du traitement. Après la disparition des signes cliniques, l'introduction progressive un par un de chaque antituberculeux à doses réduites (1/6, puis 1/2 de la dose 2 jours après, dose normale au 4e jour), a permis d'incriminer la rifampicine. Une désensibilisation progressive sous couvert de prednisone 1 mg/kg/24 h (avec reprise de l'isoniazide et de la pyrazinamide) a été entreprise : 1/10e de la dose totale au départ, puis dose doublée tous les 2 jours jusqu'à la dose totale.

** Analyse de l'hépatotoxicité (24-26)*

La surveillance des complications hépatiques comportait un dosage des transaminases à J1, J7, J15, J30, aux 2e, 4e et 6e mois. L'élévation des transaminases était rare (55 cas, soit 8 %) et survenait dans la majorité des cas dans les 3 premières semaines du traitement (92 % dans les 2 premiers mois), comme cela a été rapporté dans plusieurs études. Elle était transitoire, avec une normalisation en 10 à 15 jours en moyenne.

Cette hépatotoxicité était asymptomatique dans la majorité des cas (52/55 cas). Deux ictères ont nécessité un arrêt temporaire du traitement, repris dès la normalisation des tests hépatiques (2 semaines) à doses minimales (4 mg/kg/j pour l'isoniazide et 8 mg/kg/j pour la rifampicine), sans incident.

Nous avons constaté que la tranche d'âge de 0-4 ans était la plus concernée, avec 11 % d'élévation des transaminases. Ceci a été rapporté par plusieurs auteurs qui ont signalé une plus grande fréquence de la toxicité hépatique chez le nourrisson de moins de 18 mois.

Dans notre série, 33 % des enfants présentaient une malnutrition. Il a été constaté une plus grande fréquence de l'élévation des transaminases chez les enfants malnutris (15 %) par rapport aux enfants eutrophiques (5 %). Nous avons remarqué également que la fréquence de cette hépatotoxicité augmentait avec le degré de la malnutrition, comme cela a été rapporté par d'autres auteurs. Gendrel, dans une étude réalisée au Gabon, a retrouvé 40 % d'augmentation des transaminases en cas de malnutrition (27).

Nous avons analysé le rapport de l'hépatoxicité avec les posologies utilisées (28-30).

Les posologies du schéma national (isoniazide 5 mg/kg/j, rifampicine 10 mg/kg/j) expliquent la rareté des perturbations hépatiques.

Une étude des concentrations plasmatiques d'isoniazide et de rifampicine a été réalisée en collaboration avec l'Institut Pasteur d'Alger chez 53 des enfants de cette série. Les dosages ont été réalisés (J1, J15, J21 et à J180, à la fin du traitement) chez des enfants d'âges différents, dont 30 % présentaient une malnutrition plus ou moins grave. Dans toutes les tranches d'âges considérées, les concentrations moyennes obtenues 3 heures après la prise de l'antituberculeux représentaient 60 à 100 fois la concentration minimum inhibitrice pour l'isoniazide et 20 à 25 fois la CMI pour la rifampicine. Ces concentrations plasmatiques d'isoniazide et de rifampicine étaient stables et nettement suffisantes durant toute la durée du traitement, et ce quel que soit l'âge et l'état nutritionnel.

Ces données sont en accord avec celles de plusieurs autres auteurs qui concluent qu'une dose d'isoniazide supérieure à 10 mg/kg/j est non seulement inutile, mais aussi toxique (risque de toxicité hépatique et neurologique). De plus, il a été prouvé que la fréquence des perturbations hépatiques augmentait avec l'augmentation des posologies. C'est pour toutes ces raisons que l'Union internationale contre la tuberculose (UICT) recommande une posologie d'isoniazide de 5 mg/kg/24 h chez l'enfant (17, 20, 21).

• *Recommandations en Algérie*

** Surveillance de l'hépatotoxicité*

Au total, concernant les perturbations hépatiques dues aux antituberculeux chez l'enfant, les directives que nous préconisons actuellement dans le cadre du programme national sont les suivantes :

1. La surveillance biologique des transaminases n'est pas nécessaire.

2. Les dosages ne sont indiqués que si des signes cliniques d'hépatite sont constatées : troubles digestifs, ictère.

3. En cas d'élévation des transaminases et ce, quelque soit leur taux, le traitement doit être poursuivi aux mêmes posologies, la normalisation survenant malgré la poursuite du traitement en 2 à 3 semaines.

4. En cas de survenue d'un ictère, circonstance rare chez l'enfant, le traitement doit être interrompu, puis repris avec les doses minimales dès normalisation des tests hépatiques.

** Régimes thérapeutiques*

En Algérie, de nouveaux régimes (2002) sont appliqués dans le cadre de directives nationales. L'innovation essentielle concerne l'introduction de l'éthambutol à la place de la streptomycine dans les régimes de première ligne chez l'enfant de plus de 5 ans. Le nouveau régime 2ERHZ/4RH est aussi efficace, plus économique et d'administration plus simple (ne comportant pas d'injection), que l'ancien régime (2SRHZ/4RH).Cependant, la streptomycine est maintenue dans les schémas (2SRHZ/4RH) chez l'enfant de moins de

5 ans et dans les tuberculoses aiguës (méningite et miliaire) quelque soit l'âge.

Nous avons utilisé les corticoïdes depuis plus de trois décennies dans les localisations que nous avons déjà définies, avec des effets bénéfiques sans survenue de complications.

Les présentations pédiatriques en associations fixes sont disponibles en Algérie.

** Modalités pratiques*

L'hospitalisation est variable selon les formes, elle est nécessaire pour la pratique des tubages gastriques et pour la décision thérapeutique. Les enfants étant très rarement contagieux, la reprise de l'école peut être effectuée dès le 15e jour et selon l'évolution clinique dès le 1e mois pour les tuberculoses pulmonaires.

Une supervision de la phase initiale du traitement est recommandée. La surveillance doit toujours être effectuée au niveau d'une structure située le plus près du domicile familial, la disparition de la fièvre, de la toux et des signes respiratoires, la reprise de l'appétit et la prise de poids, sont autant de paramètres permettant de juger de l'efficacité du traitement.

Les modalités de surveillance sont variables selon les formes : primo-infection (2e, 4e et 6e mois, avec téléthorax au 2e et 6e mois) ; tuberculose pulmonaire ou pleurale (tous les mois, avec téléthorax au 2e, 4e et 6e mois).

Dans tous les cas, une surveillance après l'arrêt du traitement doit être faite tous les 6 mois pendant 12 mois (les rechutes surviennent essentiellement dans les 6 mois suivant la fin du traitement).

** Echecs du traitement*

Ils sont rares chez l'enfant. Ils sont dus le plus souvent à une non observance du traitement. Dans tous les cas, il est préconisé de reprendre le même schéma thérapeutique déjà entrepris en tenant compte des résultats bactériologiques, et de réaliser des contrôles rapprochés. En cas d'interruption temporaire, le traitement sera repris pour une durée totale effective de 6 mois.

En cas d'échec confirmé (par la bactériologie) du traitement, il faut reprendre le traitement de 1e ligne et adapter en fonction de l'évolution. En effet, la plupart des résistances chez l'enfant sont primaires, les résistances acquises étant rares en raison de la dimension très réduite de la population bacillaire par rapport à l'adulte. En cas d'échec confirmé, le traitement de 2e ligne (catégorie 2) préconisé est le suivant : 2SRHZE/1RHZE/ 5RHE (7, 21).

Quel traitement faut-il appliquer en cas de multirésistance chez le contaminateur ? Le régime en cas de multirésistance (3EOKZC/18EOZ) préconisé chez l'adulte étant très toxique, il est logique en cas de multirésitance acquise du contaminateur d'évoquer la possibilité d'une contamination ancienne de l'enfant par du BK sensible et de débuter un régime de première ligne avec surveillance rigoureuse en attendant le résultat des cultures.

PREVENTION DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT (31)

La tuberculose de l'enfant est un indicateur sensible de la manière dont la maladie est contrôlée dans une population. La stratégie de lutte contre la tuberculose repose sur le contrôle de la tuberculose de l'adulte et la réduction des sources de contamination ; la vaccination par le BCG de tous les nouveau-nés et le traitement préventif des enfants contacts.

Vaccination par le BCG (30-32)

La protection conférée par le BCG est très controversée. On estime qu'elle est de 50 % pour les formes pulmonaires et de plus de 70 % pour les miliaires et les méningites.

Chez les enfants de notre série traités pour tuberculose, une cicatrice de BCG a été retrouvée dans 59 % des cas (la couverture vaccinale à Alger étant de plus de 90 %).

Il faut en effet souligner qu'une cicatrice du BCG n'élimine pas le diagnostic de tuberculose de l'enfant et ce, quelque soit la forme. Les tuberculoses aiguës (miliaire aiguë hématogène et méningite) peuvent survenir, mais avec une fréquence faible, même chez des enfants correctement vaccinés.

Cependant, certaines constatations plaident en faveur d'une efficacité du BCG en Algérie, en particulier chez le jeune enfant :

- la tranche d'âge de 0-4 ans ne représente que 25 % des enfants présentant une tuberculose, alors que dans les pays en développement ayant une faible couverture vaccinale par le BCG, les enfants de moins de 4 ans représentent plus de 50 % des cas ;
- les tuberculose aiguës (miliaires et méningites) sont devenues rares (8 cas de méningite tuberculeuse déclarés en 2002). Alors que, jusqu'au milieu des années 1980, ces formes aiguës étaient fréquentes et se voyaient essentiellement chez l'enfant de moins de 4 ans, on les retrouve depuis deux décennies plutôt chez les enfants de plus de 10 ans.

Sur 63 cas de formes aiguës (miliaire et méningite), 14 cas seulement étaient âgés de moins de 4 ans (22 %), 23 cas (37 %) étaient âgés de 5 à 9 ans et 26 cas (41 %) étaient âgés de 10 à 15 ans. On peut avancer l'hypothèse que cela est dû au fait que c'est durant les premières années de la vie que l'effet protecteur du BCG est le plus élevé.

Et c'est pour cela, qu'en attendant un nouveau vaccin, la vaccination par le BCG doit être maintenue. L'OMS recommande, pour les pays où la tuberculose reste un important problème de santé publique, une vaccination unique, par voie intradermique, le plus tôt possible après la naissance, sans contrôle tuberculinique ni revaccination.

Les effets indésirables sont rares, mais l'injection est délicate chez le nouveau-né. L'erreur la plus fréquente consiste à injecter le vaccin trop profondément. Il en résulte des abcès au niveau de l'injection, des adénopathies loco-régionales évoluant parfois vers la suppuration. Parmi les réactions systémiques, ostéites, méningites et « bécégites infectieuses généralisées » ont été exceptionnellement rapportées dans la littérature. L'ostéite/ostéomyélite survient à raison d'environ 35 cas par million de doses. Traditionnellement observée chez les enfants présentant un déficit immunitaire sévère, la bécégite généralisée est signalée moins de 5 fois par million de vaccinés (7). Des études ont été menées pour évaluer les répercussions du VIH sur l'innocuité de la vaccination par le BCG, après que des cas de bécégite généralisée aient été signalés chez des malades du sida. Les données disponibles jusqu'à

maintenant ont confirmé le bien-fondé de la politique de l'OMS, qui consiste à ne dispenser de la vaccination systématique par le BCG à la naissance que les sujets présentant une infection symptomatique par le VIH (sida) (4).

Chimioprophylaxie (3, 20)

L'efficacité du traitement des enfants contacts d'un cas de tuberculose contagieuse en vue de prévenir l'apparition de la tuberculose maladie est démontrée. Plusieurs larges essais cliniques ont rapporté une réduction du risque d'évolution vers une tuberculose maladie de 70 à 90 % chez les patients qui complètent leur traitement.

L'INH à la dose de 5 mg/kg/j (maximun 300 mg/j) est le médicament le plus souvent utilisé. Une durée du traitement de 6 mois est retenue chez l'enfant par plusieurs études. En effet, l'efficacité des traitements de durée variant de 6 à 12 mois a été évaluée et la différence observée est non significative : un traitement de 6 mois est aussi efficace, moins coûteux et mieux suivi qu'un traitement plus long de 9 ou 12 mois ; l'utilisation d'un seul médicament (INH) est suffisante pour détruire la population bacillaire très faible dans ce cas, en quelques semaines, sans risque d'induire une résistance.

D'autres alternatives thérapeutiques sont proposées, en particulier une bithérapie (RH) de 3 à 6 mois (*British Thoracic Society,* Société de pathologie infectieuse en France).

Les dernières recommandations de l'OMS et de l'UICTMR (2003) pour les pays en développement concernant les enfants contacts sont les suivantes : tous les enfants de moins de 5 ans apparemment sains doivent recevoir une chimio-prophylaxie comprenant de l'isoniazide chaque jour à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 mois.

REFERENCES

1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Fourty-fourth World health assembly. WHO44/1991/Rec/1/19991.

2 - STARKE J, JACOBS RF, JEREB J - Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992 ; **120** : 839-855

3 - RIEDER HL - Interventions for tuberculosis control and elimination, Document UICT, 2002.

4 - Lutte contre la tuberculose. Progrès en 1995-1997. *REH* 1999 ; **74** : 217-27.

5 - Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse, 1ère édition, UICT, 1999.

6 - AIT KHALED N, ENARSON - Tuberculose. Manuel pour les Etudiants en Médecine. UICT, WHO/CDS/TB99.272.

7 - SASSAN-MOROKRO MD, DE COCK KM, ACKAH A *et Coll* - Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88** : 178-181.

8 - CHINTU C, BHAT G, LUO C *et Coll* - Seroprevalence of Immunodeficiency virus type I in Zambian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; **12** : 499-504.

9 - GUTMAN LT, MOYE J, ZIMMER B, TIAN C - Tuberculosis in human immunodeficiency virus-exposed or infected United States children. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; **13** : 963-968.

10 - GROSSET J - Histoire naturelle du bacille tuberculeux. - In « PONS G, GENDREL D et GROSSET J - Les médicaments de la tuberculose de l'enfant ». Springer-Verlag ed, Paris, 1998, pp 73-84.

11 - ANANE T, CERNAY J, MAZOUNI M, GRANGAUD JP - La tuberculose de l'enfant. Centre International de l'Enfance. *Enf Milieu Trop* 1992 ; **196-197** : 80-84.

12 - STARKE JR - Modern approach of the diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am* 1988 ; **35** : 441-464.

13 - OLIVIER C - L'intradermoréaction à la tuberculine. *Arch Pediatr* 2000 ; **7 suppl 3** : 559-564.

14 - GAJDOS V, DELACOURT C - L'intradermoréaction pour le diagnostic de la tuberculose de l'enfant. *Arch Pediatr* 1999 ; **6** : 461-464.

15 - MONTENEGRO SH, GILMAN R, SHEEN P *et Coll* - Improved detection of *M. tuberculosis* in Peruvian children by use Polymerase Chain Reaction Assay. *Clin Infect Dis* 2003 ; **36** : 16-23.

16 - MIGLIORI GB, BORGHESI A, ROSSANIGO P *et Coll* - Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in developing countries. *Tuber Lung Dis* 1992 ; **73** : 145-149.

17- WHO - Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis. WHO/TUB/91 WHO, Geneva, 1999, 161 p.

18 - GENDREL D. BOURILLON A - Stratégies thérapeutiques dans la tuberculose de l'enfant. - In « PONS G, GENDREL D, GROSSET J - Les médicaments de la tuberculose de l'enfant ». Springer-Verlag ed, Paris, 1998, pp 175-186.

19 - ABERNATHY RS, DUTT AD, STEAD WW - Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Pediatrics* 1983 ; **72** : 801-806.

20 - Guidelines for national programmes. WHO/CDS/TB2003.313.

21 - MAHER D, CHAULET P, SPINACI S, HARRIES A - Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. WHO/TB/97.220, 2e édition, Genève, OMS, 1996.

22 - ENERSON D, RIEDER H, ARNADOTTIR L, TREBUCQ T - Guide de la tuberculose pour les pays à faibles revenus. 4e édition, UICTMR, Paris, 1996.

23 - TREBUCQ A - Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children ? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997 ; **1** : 12-15.

24 - ANANE T - Analyse de la chimiothérapie courte de 6 mois en Algérie. In « PONS G, GENDREL D et GROSSET J - Les médicaments de la tuberculose de l'enfant ». Springer-Verlag ed, Paris, 1998, pp 119-130.

25 - O'BRIEN RJ , LONG MW, CROSS FS *et Coll* - Hepatotoxicity from isoniazid and rifampicin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics* 1983 ; **72** : 491-499.

26 - REED MD, BLUMER JL - Clinical pharmacology antitubercular drugs. *Pediatr Clin North Am* 1983 ; **30** :177-193.

27 - GENDREL D, NARDOU M, MOUBA JF *et Coll* - Hépatoxicité de l'association isoniazide-rifampicine chez l'enfant africain. *Arch Fr Pediatr* 1989 ; **46** : 645-648.

28 - MARTINEZ-ROIG A, CAMI J, LLORENS-TEROL J *et Coll* - Acetylation phenotype and hepatoxicity in the treatment of tuberculosis in children. *Pediatrics* 1983 ; **72** : 491-499.

29 - KANTORI, MICELI I - Concentrations sanguines d'isoniazide chez les enfants à la posologie de 5 ou 10 mg/kg/j. *Bull Int Tub* 1986 ; **61** : 912-915.

30 - REY E, PONS G, CREMIER O *et Coll* - Isoniazid dose adjustment in a pediatric population. *Ther Drug Monit* 1998 ; **20** : 50-55.

31 - Community contribution to TB care : practice and policy. WHO/CDS/TB/2003.312.

32 - GUERIN N, LEVY-BRUHL D - Actualisation des connaissances sur le BCG. Indications en Europe et dans les pays en développement. *Med Trop* 1996 ; **56** : 173-176.

33 - Le BCG dans les programmes de vaccination. *REH* 2001 ; **76** : 33-39.

34 - COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS *et Coll* - Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994 ; **271** : 698-702.