

## Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant

J-P. Zellweger, Ligue pulmonaire Suisse, Berne  
J. Barben, Ostschweizer Kinderspital, St-Gall  
J. Hammer, Universitätskinderklinik beider Basel, Bâle

*Die deutsche fassung wird folgen*

*(le texte qui suit s'inspire des recommandations récentes de l'OMS et de la Ligue pulmonaire suisse ainsi que des publications spécialisées<sup>1)-4)</sup> et complète l'article consacré au diagnostic et au traitement de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant.<sup>5)</sup>*

La tuberculose de l'enfant est rare mais se présente sous des formes cliniques fréquemment différentes de celle de l'adulte. Chez l'enfant en bas âge, les formes extrapulmonaires prédominent, en particulier les atteintes ganglionnaires médiastinales et disséminées (miliaire et méningite). A l'âge scolaire, les atteintes pulmonaires deviennent proportionnellement plus fréquentes et la tuberculose se présente sous une forme plus proche de celle de l'adulte<sup>4), 6)</sup>.

Une autre caractéristique de la tuberculose de l'enfant est la tendance au développement rapide de la maladie chez les sujets en bas âge, même immunocompétent, mais plus encore chez l'enfant immunodéprimé<sup>7)</sup>.

La troisième caractéristique de la tuberculose de l'enfant est la difficulté à obtenir une confirmation bactériologique de la maladie, soit parce que l'atteinte est extrapulmonaire et le prélèvement de matériel pour un examen bactériologique est difficile ou impossible, soit parce que les enfants atteints de formes pulmonaires ne produisent pas d'expectorations. Chez les enfants d'âge préscolaire présentant des lésions suspectes sur le cliché thoracique, on effectue habituellement une recherche bactériologique à partir du suc gastrique, bien que cette méthode soit moins rentable que la bronchoscopie ou l'examen d'une expectorations induite<sup>8)</sup>. Chez l'enfant d'âge scolaire, l'expectoration induite est certainement la méthode la plus rentable et la moins invasive<sup>8), 10)</sup>. Le diagnostic de la tuberculose de l'enfant repose donc sur un ensemble d'indices cliniques et radiologiques ainsi que sur la notion d'exposition

récente à un cas de tuberculose contagieuse dans l'entourage<sup>11)-14)</sup>. Les études effectuées dans les pays où la tuberculose de l'enfant est fréquente ont montré d'une part que les symptômes suspects, tels qu'une toux prolongée, sont fréquents même chez les enfants qui n'ont pas de tuberculose et qu'une forte proportion d'enfants atteints de tuberculose n'ont pas de symptômes<sup>11)</sup>. L'association d'une toux persistante, d'une perte pondérale et d'une fatigue représente par contre un indice important, surtout chez les enfants immunocompétents et âgés de plus de 3 ans<sup>13)</sup>. La recherche d'indices radiologiques tels que les adénopathies hilaires et médiastinales est peu fiable, à moins de pratiquer un CT-scan thoracique, examen coûteux et disponible seulement dans les centres équipés<sup>15)</sup>. Chez les enfants de moins de 3 ans et chez les enfants immunodéprimés, la valeur des indices cliniques est faible, de même que l'utilité du test tuberculinique<sup>13)</sup>. La notion d'exposition récente à la tuberculose prend alors une grande importance. En cas de doute, l'observation clinique sans traitement peut être dangereuse, vu la rapidité avec laquelle la tuberculose peut se développer chez les enfants en bas âge et/ou immunodéprimés. L'âge de l'enfant et son statut immunitaire ont donc une importance capitale dans l'évaluation des symptômes et l'établissement d'un diagnostic. Malgré leur fiabilité imparfaite et le taux élevé de réponses indéterminées, les tests sanguins à la recherche d'une sensibilisation des lymphocytes contre les anti-

gènes spécifiques de *M. tuberculosis* (tests Interferon-Gamma) peuvent fournir un indice meilleur que les tests tuberculiniques<sup>16), 17)</sup>.

### Principes de traitement

Le traitement de la tuberculose de l'enfant repose globalement sur les mêmes principes que celui de l'adulte:

1. Elimination rapide des mycobactéries pour diminuer la morbidité, la mortalité et la transmission de la maladie dans les cas contagieux (emploi de bactéricides)
2. Elimination totale des mycobactéries pour éviter les rechutes (traitement prolongé)
3. Prévention du développement des résistances (combinaison de médicaments pour éviter une monothérapie fonctionnelle)

Comme pour l'adulte, les recommandations actuelles distinguent les cas à forte charge bacillaire (atteinte multi-organique, en particulier miliaire et méningite, formes pulmonaires cavitaires) et les formes pauci-bacillaires (atteinte ganglionnaire isolée). Dans les premières, le risque de rencontrer des mutants naturellement résistants à un antituberculeux est élevé, d'où la nécessité de combiner quatre médicaments dans la phase initiale pour éviter l'émergence de nouvelles résistances. Dans les secondes, le risque de rencontrer les mycobactéries naturellement résistantes est faible et le traitement peut se limiter à l'emploi de trois médicaments dans la phase intensive. Après la phase initiale associant 3 ou 4 médicaments pendant 2 mois, le traitement peut être poursuivi sous forme d'une bithérapie administrée pendant 4 mois<sup>2), 3)</sup>.

**Traitement de la tuberculose à forte charge bacillaire: 2 HRZE / 4 HR ou 6 HE**

**Traitement de la tuberculose à faible charge bacillaire: 2 HRZ / 4 HR ou 6 HE**

Médicaments	Abréviation usuelle	Dosage en mg/kg (min et max)
Isoniazide	H, INH	5 (4-10)
Rifampicine	R, RMP	10 (8-12)
Pyrazinamide	Z, PZA	25 (20-30)
Ethambutol	E, EMB	15 (15-20)

Tableau: Médicaments antituberculeux majeurs (ou de première ligne)

Médicament	Fréquent	Occasionnel	Rare
Isoniazide (H)		hépatite, réaction cutanée d'hypersensibilité neuropathie périphérique	vertiges convulsion, névrite optique, troubles mentaux, anémie hémolytique ou aplastique ou sidérolastique, agranulocytose, réaction lupique, arthralgie, gynécomastie
Rifampicine (R)		hépatite, réaction cutanée, troubles digestifs, thrombocytopenie, purpura, état fébrile, syndrome grippal*	dyspnée, choc, anémie hémolytique, insuffisance rénale*
Pyrazinamide (Z)	anorexie, nausée, flush	hépatite, vomissement, arthralgie, hyperuricémie, réaction cutanée	goutte, photosensibilisation
Ethambutol (E)		névrite rétrobulbaire, arthralgie	hépatite, réaction cutanée, neuropathie, périphérique

Tableau: Effets secondaires des antituberculeux majeurs d'après l'OMS.

\* Plus fréquent avec le traitement intermittent qu'en administration quotidienne

Avant le début du traitement, l'enfant doit avoir un examen clinique complet, à la recherche de signes d'une atteinte pulmonaire et extrapulmonaire. Le bilan de laboratoire doit comprendre une recherche bactériologique à partir des sites touchés (examen des expectorations spontanées ou induites en cas d'atteinte pulmonaire, ponction ganglionnaire en cas d'adénite tuberculeuse, ponction lombaire en cas de méningite). Le bilan sanguin n'est pas indispensable, vu que les enfants ne présentent qu'exceptionnellement des signes d'intolérance médicamenteuse, mais peut être pratiqué s'il existe une affection concomitante qui pourrait diminuer la tolérance hépatique. Un test sanguin Interferon-Gamma n'apporte pas de preuve de la maladie, mais seulement de l'infection tuberculeuse<sup>5)</sup>.

Les parents d'un enfant atteint de tuberculose doivent recevoir une information détaillée sur la nature de la maladie, la nature et la durée du traitement et des contrôles, l'organisation de l'enquête d'entourage (qui sera en général pratiquée par le Service de la Santé Publique ou la Ligue Pulmonaire du canton concerné) et les risques pour les autres membres de la famille et de l'entourage. L'importance de la recherche d'un cas source doit être également soulignée.

En cas de doute sur la collaboration de la famille ou sur l'adhérence thérapeutique, il est recommandé d'organiser l'administration

supervisée du traitement par une personne externe à la famille, par exemple une infirmière de la Ligue Pulmonaire Cantonale ou d'une structure de soins ambulatoires (Spitex, Centre Médico-social), au moins pendant la période initiale du traitement. La supervision directe permet également de répondre en temps utile à toutes les questions éventuelles de la famille et de dépister les rares phénomènes d'intolérance.

### Contrôle et déclaration

Dans les tuberculoses pulmonaires dont l'examen bactériologique des expectorations est positif, il est recommandé d'effectuer un contrôle bactériologique des expectorations (spontanées ou induites) à la fin du 2<sup>e</sup> et éventuellement du 5<sup>e</sup> mois de traitement, pour s'assurer de la guérison. Dans les autres cas, la surveillance clinique dépendra de la localisation de l'atteinte tuberculeuse. Il n'est pas rare de voir une augmentation temporaire de la taille des ganglions cervicaux au cours des premières semaines de traitement de la tuberculose. La guérison est prouvée si les examens bactériologiques sont négatifs à deux reprises en cours de traitement. Elle est considérée comme probable si le traitement a été suivi sans interruption pendant toute la durée prévue, mais sans preuve bactériologique.

Les cas de tuberculose doivent tous être annoncés au médecin cantonal du canton

de domicile, quelle que soit leur forme et leur localisation. L'enquête d'entourage sera décidée par le médecin cantonal sur la base des renseignements fournis par le médecin déclarant.

### Problèmes particuliers du traitement chez l'enfant

Le choix des médicaments a fait l'objet de longues discussions, en particulier le dosage de l'isoniazide et l'utilisation de l'ethambutol.

L'isoniazide est métabolisé plus rapidement chez les enfants que chez les adultes, surtout chez ceux qui appartiennent au groupe des acétylateurs rapides (la moitié des enfants avant l'âge scolaire)<sup>18)</sup>. Pour obtenir des taux sériques comparables, une dose plus élevée est donc nécessaire chez l'enfant que chez l'adulte<sup>19)</sup>. Un certain nombre d'enfants sous traitement antituberculeux n'atteignent pas les taux sériques efficaces, ce qui peut avoir des conséquences si les mycobactéries présentent une résistance partielle<sup>19), 21)</sup>. Malgré ces faits, les recommandations officielles de l'OMS préconisent le même dosage de l'isoniazide chez l'enfant et chez l'adulte (5 mg/kg), bien qu'un surdosage en isoniazide et l'apparition d'effets indésirables ne soient pas à craindre en pratique. Certains experts recommandent donc d'employer une dose plus élevée d'isoniazide (10 mg/kg) chez l'enfant en bas âge et une dose plus basse (5 mg/kg) chez l'adolescent et l'adulte<sup>4)</sup>. Ce point de vue est partagé par les auteurs.

L'usage de l'ethambutol a été longtemps déconseillé chez l'enfant en bas âge, en raison de l'impossibilité de détecter à temps une éventuelle atteinte oculaire (névrite optique avec trouble de la vision colorée). Les revues récentes ont montré qu'une telle éventualité est très rare, et que l'ethambutol peut être employé sans crainte jusqu'à une dose de 20 mg/kg chez les malades tuberculeux de tous les âges, si le médicament est indiqué<sup>3), 21), 23)</sup>.

Le traitement de la méningite tuberculeuse et des formes disséminées de tuberculose, qui s'accompagnent souvent d'une atteinte méningée, doit tenir compte de la pénétration imparfaite de certains médicaments dans l'espace sous-arachnoïdien. Si l'isoniazide, le pyrazinamide et la strepto-

mycine pénètrent bien, la rifampicine ne pénètre dans l'espace sous-arachnoïdien que si les méninges sont enflammées et l'ethambutol ne pénètre pratiquement pas. Il en résulte que l'usage de l'ethambutol est inutile en pareil cas et qu'il doit être remplacé dans la phase intensive soit par la streptomycine (**S**) (proposition de l'OMS) soit par l'ethionamide (**Eth**) (proposition de l'American Academy of Pediatrics), qui pénètre également bien<sup>3</sup>. Ceci s'accompagne par contre d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables (atteinte des nerfs crâniens pour la streptomycine, vomissements pour l'ethionamide). La durée totale du traitement recommandé par l'OMS est de 6 mois (2 HRZS / 4 HR) alors qu'elle est de 9 à 12 mois pour l'AAP (2 HRZEth / 7-10 HR). Une autre proposition est l'utilisation de 4 médicaments pendant 6 mois (6 HRZEth)<sup>24</sup>.

L'adjonction temporaire de **corticostéroïdes** est recommandée dans la phase initiale des formes sévères de tuberculoses, en particulier dans la méningite et en cas de compression bronchique par des adénopathies hilaires. Le dosage recommandé est de 2 mg/kg pendant 4 semaines, avec réduction progressive des doses sur 2 semaines<sup>25), 26)</sup>.

Chez l'enfant **co-infecté par le VIH** (situation rare dans les pays occidentaux mais fréquente dans les pays d'Afrique où l'incidence des deux maladies est élevée), le traitement est en principe le même que chez l'enfant non infecté<sup>2</sup>. L'administration de co-trimoxazole à titre préventif est recommandée. L'introduction d'un traitement antiretroviral doit en principe être retardé jusqu'à la fin de l'emploi de la rifampicine, à moins que l'immunosuppression soit sévère. En pareil cas, le choix des médicaments doit tenir compte des interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les antirétroviraux, en particulier les anti-protéases et les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase réverse<sup>27</sup>. L'avis d'un spécialiste est indispensable.

Les **effets indésirables** des médicaments antituberculeux sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte, mais des signes d'intolérance hépatique peuvent survenir. Une élévation asymptomatique des transaminases jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la norme peut être tolérée, mais

l'apparition de symptômes d'hépatite impose un arrêt des médicaments jusqu'à la disparition des symptômes et la normalisation des tests hépatiques. La reprise progressive des médicaments, en débutant par les moins hépatotoxiques (E et R) et en finissant par les plus hépatotoxiques (H et Z) est indiquée, mais le remplacement des médicaments hépatotoxiques par des formes moins toxiques (quinolones) peut être envisagée. L'adjonction de pyridoxine (vit B6) est recommandée chez l'enfant (5-10 mg/j)<sup>3</sup>.

La **tuberculose multirésistante** (H et R) doit être traitée comme chez l'adulte, selon l'avis d'un spécialiste<sup>28), 1)</sup>.

### Références

- 1) Ligue Pulmonaire Suisse. Manuel de la tuberculose. 2nd ed. Berne: Ligue Pulmonaire Suisse, [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch); 2007.
- 2) World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: 2006.
- 3) Stop TB partnership childhood TB subgroup. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: anti-tuberculosis treatment in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(11): 1205-1211.
- 4) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(10): 1078-1090.
- 5) Barben J, Hammer J. Diagnostic et traitement de la tuberculose latente chez l'enfant. Paediatrica 2007; 18(3): 52-56.
- 6) Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. Clin Chest Med 2005; 26(2): 295-312, vii.
- 7) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(4): 392-402.
- 8) Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4(2): 147-151.
- 9) Zellweger JP. Diagnostic de la tuberculose: comment confirmer une suspicion clinique ou radiologique? Med Hyg 2002; 60: 2222-4.
- 10) McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002; 57(12): 1010-1014.
- 11) Marais BJ, Obihara CC, Gie RP et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. Arch Dis Child 2005; 90(11): 1166-1170.
- 12) Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselting AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(11): 1162-1165.
- 13) Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics 2006; 118(5): e1350-e1359.
- 14) Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. Arch Dis Child 2007; 92(5): 446-452.
- 15) Swingler GH, du TG, Andronikou S, van der ML, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in de-

tecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(11): 1153-1156.

- 16) Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. Lancet 2004; 364(9452): 2196-2203.
- 17) Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. T-cell-based diagnosis of neonatal multidrug-resistant latent tuberculosis infection. Pediatrics 2007; 119(1): e1-e5.
- 18) Donald PR, Sirgel FA, Venter A et al. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. Clin Infect Dis 2004; 39(10): 1425-1430.
- 19) Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. Arch Dis Child 2005; 90(6): 614-618.
- 20) Cranswick N, Mulholland K. Isoniazid treatment of children: can genetics help guide treatment? Arch Dis Child 2005; 90(6): 551-553.
- 21) Gillespie SH. Studies of early bactericidal activity: new insights into isoniazid pharmacokinetics. Clin Infect Dis 2004; 39(10): 1431-1432.
- 22) Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(12): 1318-1330.
- 23) Trébuq 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) Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2(9): 704-711.
- 25) Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. Tuberc Lung Dis 1993; 74:6-11.
- 26) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004; 351(17): 1741-1751.
- 27) Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 2 ed. Geneva: WHO/HTM/TB/2004.329; 2004.
- 28) Furin J. The clinical management of drug-resistant tuberculosis. Curr Opin Pulm Med 2007; 13(3): 212-217.