

Société Algérienne de Pédiatrie
Groupe de Pneumo Allergologie Pédiatrique



Journée thématique
La tuberculose de l'enfant

Alger 2003

Société Algérienne de Pédiatrie
Groupe de Pneumo Allergologie Pédiatrique

Journée thématique
La tuberculose de l'enfant

Coordinateurs :

Pr. Tahar ANANE
CHU Bab El Oued Alger

Pr. Rachida BOUKARI
S.S. de Bologhine Alger

Membres :

❖ L. Aissat	CHU Mustapha Alger
❖ M. F. Belas	Hôpital Ain Naadja Alger
❖ N. Benhella	S.S. Bologhine, Alger
❖ N. Benmouffok	CHU Parnet Alger
❖ Dr S. Chikhi	CHU Birtraria Alger
❖ Dr C. Kaddache	CHU Blida
❖ S.E. Laalaoui	CHU Parnet Alger
❖ H. Maouche	CHU Béni Messous Alger
❖ A. Maoudj	CHU Bab El Oued Alger
❖ L. Smati	S.S. Bologhine, Alger
❖ S. Ziani	S.S. Ain Taya, Alger

Avec la participation de :

❖ Dominique Gendrel (Paris)	❖ Pierre Chaulet (Alger)
❖ Nicole Guérin (Paris)	❖ Fadila Boulahbal (Alger)

Sommaire

Problématique	7
Tuberculose de l'enfant : du BK à la maladie	11
Les éléments du diagnostic	13
Profil épidémiologique	21
Rôle du laboratoire dans le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant	25
Les médicaments de la tuberculose de l'enfant	29
Le traitement de la tuberculose de l'enfant	37
La stratégie moderne de lutte contre la tuberculose et son adaptation à l'Algérie	43
Le BCG est-il toujours d'actualité ?	49
Chimioprophylaxie	55

PROBLEMATIQUE

La tuberculose est considérée par l'O.M.S. comme une urgence sanitaire au niveau planétaire. Elle représente l'un des plus graves problèmes de santé dans les pays en développement.

Et avec l'augmentation de la prévalence de l'infection VIH elle est aussi en train de redevenir un problème dans les pays développés.

L'O.M.S 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.

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 :

- plus de 3 millions de décès dont 300.000 enfants
- plus de 24.000 nouveaux cas/jour
- plus de 7.000 décès/jour

L'infection à VIH :

- augmente le risque de contracter une primo-infection
- active également une primo-infection latente
- une personne infectée par VIH et Mycobactérium tuberculosis a 30 fois plus de risque qu'une personne séronégative.

Actuellement se pose 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).

AMPLEUR DU PROBLEME EN ALGERIE :

La tuberculose est une des premières maladies à bénéficier d'un programme national (maladie déclarée prioritaire). Elle a bénéficié d'une gratuite totale dès 1969.

Depuis la mise du Programme National de Lutte Anti-Tuberculeuse (PNLAT) la situation épidémiologique s'est rapidement améliorée avec une diminution régulière du RAI et des cas de tuberculose pulmonaire à M+.

Fig1: Evolution du risque annuel d'infection

1962-1969	1970-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1989	1990-1996
3 %	2 %	1 %	0,9 %	0,5 %	0,4 %

Fig 2: Evolution du taux d'incidence annuelle de la tuberculose pulmonaire M+/100.000 ha

1962-1969	1970-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1989	1990-1996
150	100	53,2	45	35	22

Mais durant la dernière décennie le programme a connu de sérieux problèmes :

- survenue de ruptures de médicaments, réactifs, fournitures de laboratoire,
- défaillances du réseau de laboratoires à l'échelle nationale
- pratiquement arrêt des séminaires de supervision et de formation,
- exode des populations rurales vers les villes

Ce qui a entraîné une augmentation du nombre absolu des cas de tuberculose déclarés

**Données épidémiologiques en 2001 :
(Algérie)**

- ♦ **Incidence de la tuberculose :**
60,4 cas /100.000 ha
- 1998 = 15.300 cas
- 2000 = 17.800 cas
- 2001 = 18.350 cas

(Tunisie : 21 cas ; Maroc : 101 cas
Mauritanie 124 cas, Lybie 22 cas)
- ♦ **Incidence de la tuberculose pulmonaire :**
33,3 cas/100.000 ha
- ♦ **Incidence de la tuberculose pulmonaire à microscopie directe positive :**
26,3 cas/100.000 ha
(Tunisie : 11 cas ; Maroc 45 cas)
Lybie 22 cas, Mauritanie 67 cas)
- ♦ **Incidence de la tuberculose extra-respiratoire :**
27,1 cas/100.000 ha

Les taux de guérison des cas évalués dépasse les 80% et le taux de succès les 87%.

Le taux d'échec du primotraitement reste inférieur à 1 %.

Ainsi on note une augmentation modérée des cas durant l'année 2001 coïncidant a la remise en route du programme.

Quelle est la place de la tuberculose de l'enfant dans ses statistiques nationales 2001 ?

- **Incidence de la tuberculose de l'enfant :** 4,8 cas/100.000 enfants de 0 à 14 ans en 2001 (contre 12,77 en 1984).[1]

- **Incidence des cas de tuberculose de l'enfant à microscopie directe positive :** 120 cas sur 466 cas déclarés

Ainsi seulement 466 cas de tuberculose de l'enfant ont été déclarés durant toute l'année 2001, ce qui représente 2,5% du nombre des cas de tuberculose toutes formes confondues, Ce qui sous souligne le problème de la sous déclaration des cas de l'enfant.

Epidémiologie :

La tuberculose de l'enfant nous éclaire particulièrement de point de vue épidémiologique. Bien qu'il soit reconnu qu'elle n'a pratiquement aucun impact sur la dynamique de l'épidémie dans une communauté la tuberculose de l'enfant est une source d'information puisqu'elle témoigne toujours d'une **transmission récente**.

Les jeunes enfants s'ils sont infectés par le bacille tuberculeux sont particulièrement à risque de développer une maladie patente cliniquement (50% des enfants de moins de 2 ans).

En effet la physiopathologie de la tuberculose n'est pas la même chez l'enfant et l'adulte, la multiplication des mycobactéries est en effet très rapide chez les enfants récemment infectés

L'augmentation du risque de tuberculose est liée au jeune âge, au contagé massif, à la malnutrition et l'infectionVIH.

Ce facteur est une cause majeure de morbidité tuberculeuse dans les pays en développés. Il n'intervient pas à ce jour dans la morbidité de la tuberculose de l'adulte et de l'enfant en Algérie comme le montre l'enquête sur la séro-prévalence VIH chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire M+ avec aucune association sur 1460 cas étudiés en 1997 (une autre étude est en cours).

Problèmes posés par la tuberculose de l'enfant :

Dès le début des années 80 le Groupe de Travail de la Tuberculose de l'Enfant* avait entamé une réflexion sur les problèmes posés.

La tuberculose de l'enfant pose un épineux problème du **diagnostic** avec dans la majorité des cas de réelles difficultés de telle sorte que les diagnostics par excès et par défaut ne sont pas rares.

Les nouvelles techniques ont apporté très peu de progrès ou sont le plus souvent très coûteuses et inapplicables dans les pays en développement.

Les schémas thérapeutiques actuels ont démontré leur efficacité et leur non toxicité chez l'enfant.

Quelle est la place de la **D.O.T.S.** (Directly Observed Treatment, Short course) en Algérie ? : cette méthode de traitement est recommandée par l'OMS qui lorsqu'elle est appliquée permet de limiter les résistances acquises.

Progrès en tuberculose :

Actuellement on constate les progrès de l'épidémiologie moléculaire qui s'applique à l'analyse des différences du matériel génétique des bacilles.

Pour visualiser le polymorphisme de l'ADN on utilise la PCR (réaction de polymérase en chaîne) et surtout la RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction :

- distinction en cas d'une deuxième tuberculose chez une même personne, entre réinfection exogène et rechute
- surveillance de la mobilité des souches résistantes (et traitement précoce).

* *GTTE : pédiatres : T. Anane, M.Baghriche, J.P.Grangaud,,S.M. Mazouni ; pneumologues : N. Ait Khaled, P. Chaulet ; IPA :F.Boulahbal*

Ainsi il a été démontré qu'une deuxième tuberculose n'est pas toujours une rechute mais est souvent due à une réinfection.

L'étude du génome de M. Tuberculosis qui a été réalisée dès 1998 a révélé l'existence de gènes expliquant les phénomènes de latence intracellulaire si importante dans l'histoire naturelle de la maladie.

Progrès également dans la réalisation d'un **nouveau vaccin** pour remplacer le vieux BCG dont l'efficacité difficile à mettre en évidence est cependant certainement réelle dans notre pays où la couverture vaccinale est supérieure à 90% par plusieurs observations ans en Algérie en particulier la rareté des formes aiguës, miliaire hémotogène et surtout méningites.

Cependant la manière la plus efficace de réduire la morbidité et la mortalité liée à la tuberculose de l'enfant est **son contrôle chez l'adulte** et la réduction de sa transmission de l'adulte à l'enfant.

En conclusion les questions essentielles que nous allons nous poser sont :

- Quelle est la place des principaux éléments du diagnostic disponibles ?
- Comment établir le diagnostic ?
- Quelle est la place et quel type de chimioprophylaxie doit on appliquer en Algérie ?

TUBERCULOSE DE L' ENFANT : DU BK A LA MALADIE

*Dominique Gendrel,
(Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris)*

La tuberculose reste une endémie majeure dans tous les pays. Pour comprendre les particularités de la maladie infantile, il est important de revenir sur l'histoire naturelle du BK et sur l'évolution de l'infection chez l'enfant.

I. Histoire naturelle du Bacille de Koch :

Le bacille tuberculeux va pénétrer chez l'enfant par voie respiratoire. Il va survivre et se multiplier dans les macrophages pulmonaires, où le contrôle de l'infection est exercé par l'immunité innée et les cellules NK.

Après 2 mois, la population de BK est devenue importante. La défense contre le germe est alors basée sur l'immunité antituberculeuse qui apparaît progressivement.

C'est à dire que les principales populations à risque sont le très jeune enfant où le système immunitaire n'est pas encore d'excellente qualité, et les déficits immunitaires.

Dans plus de 90% des cas, le foyer pulmonaire va s'entourer de sclérose et les BK vont disparaître progressivement.

Ce n'est que dans 10% des cas que le BK va pouvoir disséminer après un temps plus ou moins long.

L'infection devient alors patente, c'est la maladie tuberculeuse.

Cela est vrai pour toutes les mycobactéries, mais étant donnée que les mycobactéries atypiques sont moins pathogènes, c'est surtout en cas de déficit immunitaire que ces dernières vont s'exprimer.

L'évolution spontanée de la tuberculose chez les sujets non traités n'a pas varié depuis un siècle.

Les études faites au début du XX^{ème} siècle et dans les années 60 et 70 chez les malades adultes non traités ont montré toujours la même chose .

La moitié des sujets vont décéder par tuberculose, un quart va guérir, et le plus grave c'est qu'un quart va rester infecté chroniquement et va répandre le BK dans l'entourage .

Mais celui-ci peut subsister dans l'organisme pendant de longues périodes, et c'est à l'occasion de l'apparition d'un quelconque épisode de déficit immunitaire (médicaments, maladie, ect.) qu'il va pouvoir s'exprimer.

Dans d'autres cas une effraction minime de la coque fibreuse qui entoure le foyer résiduel de BK et qui protège l'organisme suffit à provoquer l'infection, car chez l'adulte, les réinfections sont plus rares.

2. Risques accrus pour l'enfant :

Le risque de développement d'une tuberculose après exposition au BK n'est pas la même pour tous.

On considère que dans l'entourage d'un sujet crachant du BK , 10% des adultes vont faire une tuberculose.

Par contre, 50% des enfants de moins de 1 an vont développer une tuberculose, et 25% environ des enfants de moins de 5 ans.

Chez l'adolescent, le risque peut varier de 15 à 25 % en raison des grandes variations d'exposition.

Il existe donc chez le jeune enfant un risque majeur de développer une tuberculose généralisée, surtout chez le nourrisson .

3. Les différentes populations du BK et les conséquences thérapeutiques :

Le problème va donc se poser en terme de décision thérapeutique chez l'enfant.

Il est important de rappeler ici les bases de la multi-thérapie.

En effet , quand le BK pénètre dans l'organisme, il colonise les macrophages et la croissance risque d'être lente, et encore plus lente quand la population de BK est limitée à quelques uns à l'intérieur du caséum où il est complètement privé d'oxygène.

Ce n'est que quand il existe une pénétration dans l'alvéole et que le BK retrouve des quantités d'oxygène importantes que sa croissance devient rapide. Cela peut donner une caverne avec de nombreux BK.

Ces trois populations particulières seront sensibles, pour chacune d'entre elles, à un type particulier d'antibiotique.

Le meilleur exemple est la streptomycine qui va agir sur les BK en croissance rapide, et donc stériliser systématiquement les crachats positifs venant des cavernes, mais toujours suivie d'une rechute en raison de la faible action de la streptomycine sur les BK intra-ganglionnaires.

Compte tenu de la co-existence de plusieurs populations différentes de BK il est absolument indispensable d'utiliser une multithérapie.

D'autre part, la résistance à l'INH seule n'est pas rare dans la population générale dans certaines régions du monde.

Dans certaines régions d'Afrique Centrale, la résistance à l'INH peut aller

jusqu'à 15% et jusqu'à 5 ou 7% dans certaines régions méditerranéennes.

Depuis la démonstration initialement faite en Algérie par Tahar Anane de l'efficacité des traitements multiples, l'OMS conseille chez l'enfant de traiter par tri-thérapie ou quadrithérapie initiale de 2 mois, suivie d'une bithérapie de 4 mois dans toutes les formes de tuberculose de l'enfant. Quand le taux de bien suivi le taux de guérison est pratiquement de 98%.

4. Tuberculose latente et tuberculose patente :

En conséquence, il est absolument indispensable de différencier chez l'enfant :

- les tuberculoses patentes, c'est à dire des tuberculoses maladies avec des images radiologiques, qui peuvent être très discrètes,
- et la tuberculose latente, c'est à dire un contact avec le BK marqué par la positivité des réactions cutanées à la tuberculine mais une absence d'image radiologique.

La radiographie du thorax de face et de profil chez l'enfant représente donc l'examen principal.

Cependant, elle peut quelque fois être prise en défaut quand les adénopathies médiastinales sont discrètes.

En effet, nous avons montré que chez des enfants ayant une infection tuberculeuse prouvée par la positivité de l'intra-dermo-réaction, les adénopathies médiastinales retrouvées par le scanner n'étaient pas visibles à la radiographie dans 20 à 25 % des cas.

A l'inverse, dans 10 à 15% des radiographies jugées suspectes au scanner il n'y a pas d'adénopathies.

Pour toutes ces raisons, se repose le problème des tuberculoses latentes.

L'attitude habituelle de traiter pendant 6 mois par INH seule est parfaitement justifiée par le faible coût.

L'efficacité de ce traitement unique est de 80% environ.

Par contre se pose très sérieusement le problème d'un traitement de tuberculose latente par bi-thérapie, en associant INH et rifampicine et peut être en

raccourcissant la durée du traitement (3 mois au lieu de 6 mois).

Au total, la tuberculose de l'enfant reste encore une maladie aux questions non résolues, tant par les difficultés de l'exploration que par les difficultés de traitement.

LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la tuberculose de l'enfant est un véritable défi puisque dans la majorité des cas la confirmation (bactériologique) n'est pas disponible.

En effet même dans les pays développés les nouvelles techniques comme la PCR et la tomodensitométrie n'ont pas permis de faciliter le diagnostic de la tuberculose de l'enfant.

En définitive, où que l'on soit dans le monde, c'est la triade constituée par les critères suivants qui reste l'argument de la plus haute valeur prédictive chez l'enfant avec la présence :

- d'un test cutané tuberculique positif
- d'une radiographie anormale
- et d'antécédents de contact étroit avec un adulte présentant une tuberculose contagieuse

■ Circonstances de diagnostic :

Deux situations peuvent conduire à soupçonner qu'un enfant est atteint de tuberculose :

1. La première est l'évocation de cette affection lors de la discussion des différents diagnostics possibles chez un enfant malade.
2. La seconde est le dépistage systématique après le diagnostic d'une tuberculose contagieuse de l'adulte.

■ Eléments du diagnostic :

1. Notion de contagie :

Elle concerne essentiellement un adulte présentant une tuberculose pulmonaire contagieuse. Cette notion est essentielle quand elle est retrouvée. Le risque est maximum chez les enfants contacts vivants au domicile de tuberculose pulmonaire M+ (contage familial).

La notion de l'ancienneté du contagie est-elle déterminante ? : qu'il soit récent ou ancien cette notion est importante tout en sachant que plus l'enfant est jeune plus il va développer la maladie précocement.

Chez l'enfant de moins de 5 ans :

- 80 % des cas de tuberculose maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le contagie.
- Et pratiquement tous les cas surviennent dans les 5 ans qui suivent la primo-infection.

Tout en sachant qu'il est possible d'observer après un contagie ancien chez le grand enfant et l'adolescent une réactivation endogène .

L'enfant est rarement contagieux, en dehors du grand enfant présentant une tuberculose pulmonaire cavitaire (en effet du fait de leurs réactions immunes différentes à l'infection tuberculeuse les enfants développent beaucoup moins de lésions cavitaires que les adultes).

Tableau 1: Notion de contage : [1]

Contage	Nombre	%
Présent	726	64 %
Non retrouvé	402	36 %
Total	1.128	100 %

2. Intradermoréaction à la tuberculine

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

Le principe est de rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée induite par des antigènes mycobactériens. L'injection de tuberculine dans la peau d'un sujet infecté par le bacille de Koch de façon active ou quiescente provoque une réaction inflammatoire avec accumulation de lymphocytes T (CD4 et CD 8 surtout) sensibilisés aux antigènes du BK.

Cette réaction atteint son intensité maximale en 72 H. Ce processus fait intervenir essentiellement l'immunité cellulaire et réalise **une réaction dite d'hypersensibilité retardée.**

3 Eléments sont susceptibles d'influencer sa fiabilité :

- **Sa sensibilité** : C'est à dire sa possible absence de positivité alors que le sujet a été en contact avec le bacille de Koch.
- **Sa spécificité** : C'est à dire sa possible positivation liée à d'autres facteurs qu'une immunité tuberculeuse.
- **Sa variabilité** : C'est à dire une possible différence de résultats entre 2 tests chez un même enfant.

✓ Utilisations de tuberculines purifiées :

La tuberculine disponible contient une quantité définie de fraction protéique purifiée (PPD).

Les 2 tuberculines les plus utilisées sont :

- **La tuberculine RT23** du Statens Serum Institut de Copenhague qui est la tuberculine de référence de l'OMS dosée à 2 unités de dérivé protéique purifiée (stabilisée par le Tween 80) pour 0,1 ml.
- **La tuberculine Mérieux/Pasteur** sous forme lyophilisée avec 1 ml de solvant : dosée à 10 unités pour 0,1 ml (la seule utilisée actuellement en Algérie).

La tuberculine Mérieux donne par rapport à la RT23 des diamètres d'induration plus élevées (de 2 à 4 mm).

✓ Technique de réalisation :

L'IDR à la tuberculine est le seul test quantitatif disponible et le seul recommandé par l'OMS (test de Mantoux).

La technique doit être rigoureuse :

- Injection intradermique stricte : aiguilles intradermiques courtes (1 cm), fines (5/10) à biseau court (seringue à insuline en plastique graduée au 1/10^{ème} de mm ou seringue oméga rarement disponible).
- On injecte une quantité déterminée de tuberculine (test quantitatif) :
0,1ml = 10 ui tuberculine Mérieux/Pasteur
0,1ml = 2 ui tuberculine RT23
- On obtient un aspect « peau d'orange » (avec caractère exsangue de l'injection).
- Le résultat est lu à la 72^{ème} heure en mesurant le diamètre transversal de l'induration et non celui de l'érythème. Le résultat du test est toujours mesuré

en millimètres. La papule peut être surmontée de phlyctènes (IDR phlycténulaire).

✓ **Limites de l'intradermoréaction à la tuberculine :**

Ils sont liés à sa sensibilité et à sa spécificité :

➤ **Sa sensibilité :** l'IDR à la tuberculine n'est pas totalement sensible.

♦ **Facteurs induisant une IDR faussement négative :**

liés à la technique :

- Mauvaise conservation de la tuberculine
- Injection en sous/cutané
- Mauvaise technique

liés à l'enfant :

- Age : nouveau né et nourrisson de moins de 6 mois
- Infections virales
- Traitements immunosuppresseurs et corticoïdes
- Test pratiqué moins de 3 mois après le contage
- Tuberculoses aiguës (miliaire, méningite)

♦ **Facteurs induisant une IDR faussement positive :**

- Dose excessive de tuberculine
- Infection à mycobactérium atypiques
- Exacerbation de l'intensité de la réponse observée (effet booster) quand le délai est inférieur entre 2 tests (respecter un délai de 4 à 6 semaines entre 2 tests).

➤ **Sa spécificité :** Les mycobactéries atypiques s'accompagnent également

d'une réaction positive. Celle-ci est comprise entre 5 et 10 mm.

➤ **Sa variabilité :** La variabilité de lecture (sur 2 lectures faites par un même observateur) est importante : ± 5 mm.

La variabilité entre 2 observateurs est encore plus grande.

✓ **Interprétation des résultats :**

➤ **Interprétation de la positivité :**

L'interprétation des résultats doit se faire en fonction de la vaccination par le BCG et elle est guidée par la définition de « seuils » de tuberculose évolutive (critères de diagnostic) : choix d'une valeur seuil :

- **enfants non vaccinés** (cicatrice non présente) : **IDR ≥ 10 mm**

- **enfants vaccinés** (cicatrice présente) : **IDR ≥ 15 mm**

On considère qu'une induration phlycténulaire ou pseudophlygmoneuse est en rapport avec une infection tuberculeuse.

Dans le cas où **une augmentation de l'induration supérieure à 10 mm** entre 2 tests réalisés à un mois d'intervalle est constatée : cette augmentation est considérée comme étant en rapport avec une infection tuberculeuse récente.

Il faut noter que l'âge auquel le BCG a été fait modifie le degré de positivité de l'IDR, celle-ci est habituellement, mais pas toujours, inférieure à 10 mm.

Une anergie persistante après une vaccination par le BCG peut persister chez des enfants correctement vaccinés. En effet l'absence d'hypersensibilité retardée exprimée dans la réaction

cutanée n'implique pas l'absence d'immunité cellulaire protectrice.

En résumé :

- Une tuberculose s'accompagne d'une induration habituellement supérieure à 10 mm.
- Cependant une IDR négative n'élimine pas le diagnostic de tuberculose.
- Le BCG s'accompagne très rarement par une induration supérieure à 15 mm : au delà de ce seuil la tuberculose doit être évoquée en premier.
- Chez un enfant vacciné un virage tuberculitique défini par une augmentation d'au moins 10 mm de l'IDR entre 2 tests espacés d'au moins un mois doit faire rechercher une infection tuberculeuse.

Ainsi l'IDR à la tuberculine occupe un rôle important dans le diagnostic de la tuberculose de l'enfant mais ce test présente des limites :

- Fréquence des faux négatifs
- Réaction croisée avec les mycobactérium atypiques
- Difficultés d'interprétation en cas de vaccination par le BCG

Mais il faut souligner :

- **que les seuils retenus ne sont pas des valeurs absolues**
- **et qu'en aucune manière le diagnostic de tuberculose ne doit être retenu sur seulement une forte positivité du test tuberculitique.**

■ Analyse clinique de l'IDR à la tuberculine :

Nous avons réalisé une analyse chez 1.128 enfants traités pour tuberculose.

1. Résultats globaux :

Tableau 2 : IDR à la tuberculine : [1]

IDR	Nombre	%
Négative	153	14 %
6 – 9 mm	123	11 %
10 – 14 mm	354	31 %
15 mm et plus	482	43 %
Non faite	16	1 %
Total	1.128	100 %

[1] Thèse DSM T.Anane, service pédiatrie BEO

Dans 14 % des cas un test tuberculitique négatif a été retrouvé. Cette négativité est constatée avec une fréquence variable selon les pays : Inde 18 %, USA 13 %, Togo 31%, Côte Ivoire 30%.

Par contre dans 74 % des cas une induration significative, supérieure à 10mm a été constatée.

2. En fonction de l'âge :

On note que la positivité augmente avec les tranche d'âge considérées avec une induration à ≥ 10 mm dans 71% des cas après l'âge de 10 ans.

Tableau 3 : IDR à la tuberculine et âge : [1]

Age	IDR < 10mm	IDR ≥ 10 mm
0 - 4 ans	115 41 %	167 59 %
5 - 9 ans	150 39 %	241 61 %

10- 15 ans	131 29 %	324 71 %
------------	----------	----------

3. En fonction de l'état nutritionnel :

Une réaction tuberculique négative est fréquemment retrouvée chez les enfants présentant une malnutrition et la fréquence des tests négatifs augmente avec le degré de malnutrition.

Tableau 4 : IDR et état nutritionnel : [1]

<i>Etat nutritionnel</i>	<i>Nbre</i>	<i>IDR négative</i>
Normal	438	32 8 %
Malnutrition I G*	118	19 16 %
Malnutrition II G	65	16 25 %
Malnutrition III G	32	14 44 %

(*Classification de Gomez)

4. En fonction des formes de tuberculose :

Tableau 5 : IDR et formes de tuberculose :

<i>Formes de tuberculose</i>	<i>IDR ≥ 10mm</i>
Primoinfection patente	82 %
Tuberculose pulmonaire	61 %
Pleurale	55 %
Extra-respiratoire	59 %

Une induration tuberculine supérieure à 10 mm est retrouvée avec une très grande fréquence (82 % des cas) en cas de primoinfection patente.

Par contre une IDR négative est retrouvée dans 75 % des méningites, 66% des miliaires aiguës hématogènes et 36% des cas de tuberculoses pulmonaire cavitaires étendues. [1]

3- Imagerie thoracique :

✓ **Une radiographie du thorax** de bonne qualité (de face et de profil) est un examen indispensable devant toute suspicion de tuberculose de l'enfant.

C'est un examen essentiel qui permet de retrouver des images évocatrices de tuberculose de l'enfant.

Les anomalies radiologiques sont dominées dans plus de 50 % des cas par la présence de signes de primoinfection (adénopathies médiastinales).

✓ **Place de la tomодensitométrie :**

- Dans les pays développés celle ci n'est pas un examen de première intention devant une suspicion d'infection tuberculeuse. Elle est indiquée lorsque la radiographie du thorax n'est pas suffisante pour préciser l'étendue des lésions.
- Dans les pays en développement, en particulier en Algérie, dans le cadre du programme national, la tomодensitométrie n'est pas indiquée : une radiographie du thorax de bonne qualité est suffisante.

Elle est indiquée uniquement dans l'exploration des tuberculoses extra-respiratoires.

4- Endoscopie bronchique :

Les indications de l'endoscopie bronchique ne se discute que dans les pays développés et son importance dans

le bilan de la tuberculose de l'enfant est controversée.

De point de vue bactériologique, le rendement des cultures est plus faible avec cette technique qu'avec des tubages gastriques correctement effectués.

L'endoscopie bronchique n'est pas indiquée dans la quasi-totalité des cas. Elle peut être utile mais n'est pas indispensable la mise en route du traitement dans les cas de primo-infection avec troubles de la ventilation. Elle permet dans ce cas :

- de retrouver des lésions spécifiques (granulome endobronchique)
- d'évaluer l'obstruction bronchique

Elle est indiquée également dans le cadre du diagnostic différentiel (suspicion d'un corps étranger...).

5- Laboratoire :

✓ Bactériologie :

La tuberculose de l'enfant est paucibacillaire cependant devant toute suspicion de tuberculose la pratique de 3 tubages gastriques est indispensable, dont l'inconvénient est la nécessité d'une hospitalisation.

C'est pour cela que dès que cela est possible, chez l'enfant de plus de 10 l'examen des crachats peut être suffisant.

La méthode de choix consiste à prélever par **tubage gastrique** une partie du contenu de l'estomac le matin au réveil, avant le lever (3 prélèvements). Cela nécessite une courte hospitalisation de l'enfant. On aspire à l'aide d'une seringue une quantité suffisante (5 à 10 ml) de liquide gastrique. Si le volume de sécrétion recueilli est insuffisant on peut injecter 10 ml de serum physiologique puis le réaspirer.

Le milieu spécifique permettant la croissance des mycobactéries est le milieu de Lowenstein Jensen. Les colonies de *M. tuberculosis* se développent en moyenne en 4 à 6 semaines.

En cas de notion de contagé connu : se renseigner sur **l'antibiogramme du contaminateur**.

Dans notre étude 18 % des formes respiratoires et 70 % des formes extra-respiratoires ont été prouvées.

Tableau 6 : Laboratoire et formes respiratoires [1]

Tuberculose	Nbre	Cas prouvés	
		N	%
Primo-infection	562	18	3 %
Pulmonaire	165	43	26 %
Pulm excavée	98	60	62 %
Miliaire	37	19	49 %
Pleurale	95	13	14 %
Total	957	153	18 %

Tableau 7 : Laboratoire et formes extra-respiratoires [1]

Tuberculose	Nbre	Cas prouvés	
		N	%
Adénites	103	94	91 %
Méningite	13	7	54%
Ostéoarticulaire	17	6	35 %
Péritonéale	24	9	38 %
Autres	17	6	35 %
Total	174	122	70%

✓ Autres examens :

Les examens biologiques (FNS, bilan inflammatoire...) ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic.

Les autres méthodes de diagnostic sont de peu d'intérêt :

- La sérologie (méthode ELISA n'est plus d'actualité (sensibilité et spécificité réduite)
- La **PCR** (polymérase chain reaction) a une place limitée dans le diagnostic de la tuberculose de l'enfant. Dans les pays en développement en particulier en Algérie elle n'est pas réalisable et ne présente aucun intérêt dans le cadre d'un programme national.

La PCR dont le coût est très élevé offre par ailleurs peu d'avantages par rapport aux examens bactériologiques habituels (avec également possibilités de faux positifs).

Au total l'examen direct et la culture des frottis de prélèvements biologiques (tubages gastriques, liquide pleural, LCR..) est toujours indiqué : c'est le procédé le moins cher, le plus facile et le plus rapide.

L'examen anatomopathologique est indiqué :

- dans les adénites superficielles (la ponction dans ce cas est insuffisante)
- dans les autres formes de tuberculoses extra-respiratoires.

▣ Catégories diagnostiques :

La tuberculose est un problème majeure dans les pays en développement où sont concentrés 95 % des cas. Le coût du diagnostic, ses difficultés techniques et les ressources limitées dans ces pays en limitent les possibilités de diagnostic chez l'enfant.

Même dans les pays développés les performances de la plupart des tests de diagnostic restent médiocres.

C'est pour cela que l'idée d'un score basé sur des symptômes cliniques et l>IDR à la tuberculine applicable à la tuberculose de l'enfant a été proposé par certains auteurs et l'OMS il y a une vingtaine d'années.

Mais ces scores qui ont une sensibilité et une spécificité faibles en particulier chez l'enfant qui peut présenter beaucoup d'autres maladies respiratoires ont été abandonnés depuis.

Dans notre contexte de quels paramètres peut on disposer pour poser le diagnostic de tuberculose de l'enfant ?

- **La bactériologie**, examen de certitude est rarement disponible, et quand elle existe c'est le plus souvent

à la culture. Et donc la décision thérapeutique est décidée le plus souvent. sans preuve bactériologique

- Ainsi en pratique le diagnostic est basé sur l'analyse de la symptomatologie clinique et des données de la **triade** (notion de contagé, IDR à la tuberculine et radiographie).

La notion de contagé en particulier est essentielle pour le diagnostic et quand elle est retrouvée et représente le critère essentiel.

C'est pour cela qu'il faut la rechercher avec le plus grand soin. Elle est retrouvée dans plus de 50% des cas (75 % des cas chez l'enfant de moins de 4 ans).

Ainsi en pratique la démarche diagnostique est basée sur une bonne anamnèse et des examens peu coûteux (IDR et radiographie du thorax) qui nécessitent cependant une très grande rigueur dans la réalisation de ces examens.

Les circonstances de diagnostic sont :

- lors d'un dépistage systématique
- lors la présence de symptômes

1. Symptômes et catégories cliniques :

♦ **Tuberculose infection** : primo-infection latente : est définie par :

- l'existence d'une notion de contagé
- l'absence de cicatrice du BCG
- la présence d'une IDR à la tuberculine
- et absence de signes cliniques et radio-logiques.

♦ **Tuberculose maladie** :

➤ Primo-infection patente :

- Symptomatologie discrète : toux, fébricule vespérale

- Soit asymptomatique de découverte systématique
- Parfois manifestations extra-respiratoires : érythème noueux et kératoconjonctivite.

➤ Tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire :

Les signes respiratoires et généraux sont en premier plan : fébricule vespérale, amaigrissement, sueurs, asthénie, amaigrissement, toux chronique parfois hémoptysies

Au moment de la décision thérapeutique seulement 12 % des cas de tuberculose pulmonaire avaient une microscopie directe disponible.

Tableau 8: Catégories diagnostiques dans les formes respiratoires [1]

Catégories	Mo Co	M+ ou C+	Total	
Contage + IDR+	341	43	384	40%
Contage – IDR+	242	33	275	29%
Contage + IDR-	165	26	191	20%
Contage -IDR -	56	51	107	11%
Total	804	153	957	100%

Classification :

1. Tuberculose infection : P.I. latente

2. Tuberculose maladie :

♦ **primoinfection patente :**

adénopathie médiastinale (avec ou sans trouble ventilation)

♦ **tuberculose pulmonaire :**

- excavée ou non
- miliare aigue hématogène

♦ **tuberculose extrapulmonaire :**

- Tuberculose pleurale
- Tuberculose des séreuses
- Tuberculose ostéoarticulaire
- Tuberculose méningée
- Tuberculose rénale

Situations rencontrées :

Contage + IDR + = 40 %

Contage (-) IDR + = 29 %

Contage + IDR (-) = 20 %

En dehors des signes radiologiques, dans 79% cas un des 2 critères (contage et/ou IDR) est disponible.

Cependant dans 11 % cas le diagnostic a été posé en l'absence de ces 2 critères, et dans 56 cas (6%) sans preuve bactériologique également.

La décision thérapeutique a été prise dans ces cas devant l'existence de symptômes cliniques et d'images radiologiques évocatrices de tuberculose de l'enfant.

Cependant cette situation est rare et dans la majorité les éléments importants du diagnostic sont souvent présents.

2. Situations cliniques :

Nous avons analysé les situations cliniques que nous avons rencontrées.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT DANS L'ALGEROIS

Introduction

Nous avons réalisé une enquête dans le but d'établir le profil évolutif de la tuberculose dans l'Algérois.

Une étude rétrospective a été réalisée au niveau de 8 services de pédiatrie dont le recrutement des malades est différent.

- Période de l'étude : 1992-2002
- Services participant à l'enquête : Bab El Oued, Béni Messous, Parnet, Mustapha, Bologhine, Birtraria, Ain Taya, Blida.

Résultats

Au cours de ces 11 années d'enquête 1.649 enfants âgés de 0 à 15 ans ont été hospitalisés et traités pour tuberculose :

- Période 1992 - 1996 : 721 cas
- Période 1997 - 2002 : 928 cas

Soit un total de **1.649 cas**.

La majorité de ces malades ont été diagnostiqués et suivis au niveau de deux services de pédiatrie :

- CHU Bab el Oued : 637 cas
- CHU Béni Messous : 377 cas

Ceci est en rapport pour le service de Bab El Oued avec la situation géographique du service qui draine en particulier les quartiers de Bab El Oued et de la Casbah.; pour celui de Béni Messous du fait de la tradition d'une consultation de tuberculose assurée par le Dr J.Cernay.

1. Analyse globale :

L'analyse des cas diagnostiqués fait ressortir une augmentation assez sensible des cas ces dernières années.

Tableau 1 : profil épidémiologique

1992	1993	1994	1995	1996
124	137	134	163	163

1997	1998	1999	2000	2001	2002
139	171	135	157	165	161

2. Population étudiée :

La répartition selon l'âge et le sexe est assez harmonieuse, cependant on peut remarquer que la tranche d'âge de 0 à 4 ans est la moins concernée (26% des cas).

On note une légère prédominance des filles (52 % des cas).

Tableau 2 : Age et sexe

Age	G	F	Nbre	%
0 – 4 ans	244	190	434	26%
5 – 9 ans	245	251	496	36%
10–15ans	310	409	719	44%
Total	799	850	1.649	100%

3. Vaccination par le BCG :

61 % de ces enfants étaient porteurs d'une cicatrice vaccinale.

Tableau 3 : Vaccination par le BCG

BCG	Nbre	%
Présence d'une cicatrice	1.014	61 %
Absence de cicatrice	635	39 %
Total	1.649	100 %

4. Notion d'un contact avec un tuberculeux contagieux :

La notion de contagion est un critère essentiel du diagnostic. On peut constater que le contaminateur n'est identifié que dans 53% des cas.

Tableau 4 : Notion de contagion

Contage	0-4 ans	5-9 ans	10-15 ans	Total	
Connu	285	267	319	871	53%
Inconnu	149	229	400	778	47%

Et plus l'enfant est petit, plus un contact étroit avec un tuberculeux adulte contagieux est retrouvé dans la famille (66% des cas chez l'enfant de moins de 4 ans).

5. Etat nutritionnel :

20% de ces enfants présentent une malnutrition, le plus souvent modérée.

Tableau 5 : Etat nutritionnel

Etat nutritionnel	Nbre	%
Normal	1.202	80%
Malnutrition I Gomez	174	12%
Malnutrition II Gomez	91	6%
Malnutrition III Gomez	36	2%

6. IDR à la tuberculine :

Un test tuberculinique négatif a été constaté avec une grande fréquence (18%) avec cependant une IDR \geq 10 mm dans 62% des cas.

Tableau 6 : IDR à la tuberculine

IDR	Nbre	%
Négative	304	18%
5 - 9 mm	146	9%
10 - 14 mm	391	24%
15 mm et +	633	38%
Non faite	175	11%
Total	1.649	100%

7. Formes de tuberculose :

La tuberculose respiratoire est la localisation dominante avec 69% des cas. Alors qu'une forme extra-respiratoire n'est retrouvée que dans 31% des cas.

Tableau 7 : Répartition globale

Localisations	Nbre	%
Respiratoire	1.138	69%
Resp et Extra- Resp	75	5%
Extra- Respiratoire	436	26%
Total	1.649	100%

Concernant les formes cliniques de tuberculose la primo-infection patente avec ou sans trouble de la ventilation est la forme la plus rencontrée.

La tuberculose pulmonaire, toutes formes confondues représente 16% des cas alors que l'on peut noter la grande fréquence de la tuberculose pleurale.

Tableau 8 : Formes cliniques

Localisations	Nbre	%
Primo-infection patente	733	45%
Tub pulmonaire	149	9%
Tub pulmonaire excavée	70	4%
Miliaire	57	3%

Pleurale	204	13%
Méningite	12	0,7%
Extra-respiratoire	422	25,3%
Total	1.649	100%

12 cas de méningites ont été diagnostiqués cette dernière décennie dont seulement 3 cas ces 5 dernières années. 8 d'entre eux et 30 cas de miliaire étaient porteurs d'une cicatrice de BCG.

6. Laboratoire :

Quelle est la place du laboratoire dans la tuberculose de l'enfant ?

Dans cette étude rétrospective seulement 11 % des formes respiratoires sont confirmées de manière variable selon les localisations :

- 3 % pour la P.I. patente
- 30 % pour la tuberculose pulmonaire non cavitaire
- 34% pour la tuberculose pulmonaire cavitaire

Tableau 9 : Laboratoire et formes respiratoires

Localisations	Nbre	M+	MoC+	%
P.I. patente;	733	4	18	3%
Pulmonaire	149	7	37	30%
Pulm. Excavée	70	15	9	34%
Miliaire	57	7	13	35%
Pleurale	204	5	20	12%
Total	1213	38	97	11%

Les formes extra-respiratoires sont dominées par les adénites superficielles.

Les méningites tuberculeuses sont devenues très rares.

Tableau 10 : Laboratoire et formes extra-respiratoires

Tuberculose	Nbre	Prouvés	
Adénite superf	285	190	68%
Péritonéale	70	13	30%
Méningée	12	4	33%
ostéoarticulaire	35	9	26%
Autres *	34	5	15%
Total	436	221	51%

* dont 10 péricardites, 10 tuberculoses intestinales, et 5 tuberculoses rénales.

ROLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

D. Yala, M. Ifticene, F. Boulahbal
Laboratoire de la Tuberculose et des Mycobactéries IPA

Le diagnostic de certitude de la tuberculose chez l'enfant revêt une importance cruciale car de lui dépend la conduite du traitement et la recherche du contage responsable de la transmission de la tuberculose dans la communauté.

Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant est souvent basé sur les données épidémiologiques cliniques et radiologiques. Les investigations portant sur l'identification du cas contaminateur dans l'entourage immédiat de l'enfant doivent être menées immédiatement quand un enfant est suspect d'avoir une tuberculose. L'identification du sujet contaminateur permet d'avoir des informations utiles sur la probabilité de l'étiologie tuberculeuse du tableau clinique, du traitement à instaurer

Les examens bactériologiques des prélèvements sont souvent décevants. Les examens microscopiques sont souvent négatifs, même quand ils sont pratiqués sur des prélèvements de

tubages gastriques ou d'aspiration broncho-alvéolaire, ceci du fait de la pauvreté en bacilles de la tuberculose de l'enfant. La culture n'est positive que dans 60% des cas en moyenne dans la majorité des études menées sur ce sujet. Les tests rapides de diagnostic, comme les tests directs d'amplification pratiqués sur les prélèvements ont un immense avantage sur la culture car permettent d'augmenter le taux de résultats positifs, de 60 à 80% de résultats positifs, en outre les résultats sont disponibles dans les 24 heures, donnant à la fois le diagnostic et l'identification de *M.tuberculosis*. Les tests sérologiques qui consistent à rechercher les antigènes ou les anticorps antituberculeux dans les liquides pathologiques ou le sérum ont été également essayés par de nombreuses équipes, mais contrairement aux techniques de biologie moléculaire ne semblent pas donner des résultats convaincants, tout au moins avec les kits existants actuellement sur le marché. La plus part d'entre-eux manquent de sensibilité et de spécificité pour en faire

des tests de diagnostic recommandables à l'usage régulier.

Méthodes de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

- **Diagnostic bactériologique avec les méthodes classiques**

1. Les prélèvements

Les examens microscopiques et la culture sur milieu de Löwenstein Jensen doivent être pratiqués systématiquement, car ce sont les examens les mieux maîtrisés dans les laboratoires dans notre pays. Une attention toute particulière doit être apportée au moment du recueil, pour assurer la bonne qualité des prélèvements, qu'ils soient d'origine pulmonaire ou extra pulmonaire. En effet, les échantillons sur lesquels les analyses vont porter doivent être recueillis dans les meilleures conditions d'asepsie, éviter leur contamination par d'autres germes étrangers à la sphère infectée, éviter leur conservation à la température ambiante ou à la lumière solaire, toujours néfaste pour la survie du bacille. Chaque fois que cela est possible, ils doivent être répétés au moins trois fois pour augmenter les chances d'isolement des bacilles. Ils doivent être transportés rapidement au laboratoire chargé des analyses. Les prélèvements effectués chez l'enfant, généralement traumatisants, en dehors du crachat spontané ou de l'urine recueillie par voie naturelle, doivent être considérés comme des prélèvements précieux, et être faits, acheminés et traités au laboratoire avec le plus grand soin pour obtenir des résultats fiables et ne pas courir le risque d'avoir à les refaire.

Les prélèvements d'origine extrapulmonaire sont à faire également avec grand soin. L'asepsie est la première règle à respecter. Le prélèvement doit être placé dans des tubes stériles et manipulé stérilement.

L'ensemencement sur milieu de culture doit être fait sur plusieurs tubes, pour avoir la chance de cultiver les quelques bacilles présents dans l'échantillon. Aucune décontamination n'est nécessaire pour les échantillons provenant de cavités naturelles stériles et prélevés stérilement. Certains prélèvements comme le LCR ou les liquides de ponction de séreuse, peuvent être ensemencés au lit du malade si l'on dispose des tubes de milieu de culture et si l'on peut garantir que l'ensemencement se fera stérilement. Les fragments de tissu de biopsie destinés à l'examen bactériologique par culture doivent être placés dans des tubes stériles contenant 2 à 3ml d'eau physiologique stérile et non un fixateur qui ne permettrait plus aux bacilles de se multiplier.

2. Les examens bactériologiques

Sur chaque prélèvement, des examens microscopiques sont faits et lus au microscope à lumière blanche ou au microscope à fluorescence. Tous les échantillons doivent être mis en culture sur milieu de culture adéquat. Les expectorations et les prélèvements naturellement contaminés comme les urines, les pus de lésions fistulisées en particulier, doivent subir un traitement particulier de décontamination qui devrait les débarrasser des germes contaminants et sélectionner les mycobactéries. Tous les procédés de décontamination ont le pouvoir de détruire les contaminants mais aussi dans une certaine proportion les bacilles tuberculeux. C'est pour cela que la mise en culture des échantillons venant de l'enfant doivent être décontaminés avec beaucoup de soins : ils sont caractérisés par leur pauvreté en bacilles, toute décontamination mal contrôlée, soit excessive et conduirait alors à la destruction de tous les germes y compris les mycobactéries, donc à une culture faussement négative, soit

insuffisante, laissant les contaminants présents qui vont se multiplier rapidement sur le milieu et le rendre inapte à assurer la multiplication des bacilles tuberculeux.

Les résultats des examens bactériologiques obtenus sur les prélèvements d'enfants, comparés à ceux obtenus chez les adultes sont les suivants :

Résultats bactériologiques de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte (entre 2000 et 2002)

Année	M (-) / C (-)	M (-) / C (+)	M (+) / C (+)	% des (+)	Total
2000	2436	360	198	18.6	2994
2001	3565	285	229	12.6	4079
2002	3846	687	413	22.2	4946

M(-) = Microscopie négative C(-) = Culture négative

M(+)= Microscopie positive C(+)= Culture positive

Résultats bactériologiques de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant (entre 2000 et 2002)

Année	M (-) / C (-)	M (-) / C (+)	M (+) / C (+)	% des (+)	Total
2000	69	8	1	11.5	78
2001	165	9	2	6.2	176
2002	157	23	3	14.2	183

M(-) = Microscopie négative C(-) = Culture négative

M(+)= Microscopie positive C (+) Culture positive

Les mauvais résultats des techniques bactériologiques dans le diagnostic de la tuberculose de l'enfant sont la conséquence de deux problèmes essentiels :

1. La pauvreté bacillaire des lésions chez l'enfant. La tuberculose de

l'enfant est souvent une tuberculose fermée caractérisée par des lésions miliaries ou nodulaires très pauvres en bacilles. Les examens microscopiques sont souvent négatifs et les cultures positives dans environ 50 à 60% des cas

2. L'impossibilité de répéter les prélèvements et d'avoir des échantillons de bon volume. Seul le prélèvement de l'expectoration après toux spontanée pourrait ressembler à celui prélevé chez l'adulte, mais chez le jeune enfant, ce type de prélèvement est souvent impossible et l'on est souvent obligé de recourir à des techniques de prélèvement traumatisantes que l'on ne peut répéter.

Diagnostic avec les méthodes rapides

La détection de *M.tuberculosis* dans les échantillons cliniques chez l'enfant pourrait gagner beaucoup de l'arrivée dans le domaine du diagnostic, des techniques de biologie moléculaire qui semble donner de bons résultats aux bactériologistes et aux pédiatres. La méthode PCR utilisant la sonde IS6110 spécifique de *M.tuberculosis* a été évaluée par de nombreuses équipes dans le monde comme outil de diagnostic de la tuberculose de l'enfant.

L'une des dernières publications faite à ce sujet (Clin Inf Dis 2003 Jan 1 ; 36(12) :16-23 a rapporté les résultats obtenus dans le diagnostic de la tuberculose chez 222 enfants comparant les résultats de la méthode PCR avec ceux de la culture sur trois types de milieu de culture et ceux de l'examen microscopique. Chez les enfants hautement suspects de tuberculose, la sensibilité de la PCR a été comparable à celle des trois méthodes de cultures combinées (67% et 71% respectivement), mais

nettement supérieure à la culture sur milieu de Löwenstein Jensen (54%) et à ceux de l'examen microscopique (42%). Le taux de détection par la PCR était de 100% sur les échantillons positifs en culture et de 76,7% pour les échantillons négatifs à la microscopie. La spécificité était de 100% sur les échantillons des enfants du groupe contrôle. Comparé à la culture, la PCR a montré une sensibilité de 90,4% et une spécificité de 94%. Pour les auteurs de l'article, la PCR est une méthode rapide et sensible pour un diagnostic précoce de la tuberculose chez l'enfant. Dans nos pays, l'usage de cette technique reste encore tributaire d'une part, côté laboratoire, de la standardisation et de la maîtrise de la technique, de la disponibilité régulière des réactifs et du matériel, côté clinique, de la standardisation de l'approche diagnostique, de la définition des caractéristiques permettant une sélection fine des enfants pour lesquels le diagnostic moléculaire sera demandé. Enfin, le prix de telles analyses n'est pas négligeable dans nos pays, un test PCR reviendra à plus de 50 examens microscopiques et à plus de 25 cultures. La technique PCR pourrait être, quand toutes les conditions techniques requises au laboratoire sont réunies, réservée au diagnostic des tuberculoses hautement suspectées, (d'où la nécessité d'établir des critères de diagnostic standardisés) et quand le pronostic vital est en jeu, nécessitant l'administration rapide du traitement antituberculeux.

Quant aux techniques sérologiques, les différents antigènes testés n'ont montré ni une sensibilité ni une spécificité remarquables pour être recommandés pour le diagnostic de la tuberculose. Les équipes travaillant sur ce point sont encore à la recherche d'antigènes plus spécifiques de *M.tuberculosis* pour rendre les tests plus attractifs.

Etude de la sensibilité aux antituberculeux

La sensibilité aux antibiotiques des souches isolées d'enfants comparée à celle obtenus chez les adultes montrent que la résistance aux antituberculeux n'est pas rare. Chez les malades nouveaux cas, jamais traités, la résistance observée dans un groupe de malades tuberculeux âgés de moins de 15 ans identifiés sur 2 années (2000 et 2002)

Nombre total de cas pour lesquels le test de sensibilité est disponible : 68 souches testées réparties selon l'âge en 5 souches isolées d'enfants de moins de 2 ans. Elles sont toutes sensibles ; 7 souches isolées d'enfants âgés entre 2 et 5 ans, elles sont également toutes sensibles et 56 souches d'enfants âgés entre 5 et 15 ans. Parmi ces dernières nous avons identifié 6 souches résistantes aux antituberculeux, dont 1 résistante à l'isoniazide et la Streptomycine chez

un malade nouveau cas, et 5 souches résistantes à rifampicine et isoniazide, toutes isolées de cas déjà traités dont 1 seul enfant est âgé de moins de 10 ans (7 ans). Chez la majorité de ces enfants une notion de contagie familiale par un tuberculeux déjà identifié comme tuberculose MDR est connue. Une attention particulière doit être apportée à la surveillance d'enfants contact de tuberculeux porteurs de souches MDR. La transmission de ces bacilles MDR est une réalité et le risque de voir se développer des tuberculoses multirésistantes primaires chez les enfants est à prévenir par une prise en charge sérieuse des tuberculeux chroniques cracheurs de bacilles MDR.

LES MEDICAMENTS DE LA TUBERCULOSE DE L' ENFANT

- **Effets secondaires**
- **Analyse de l'hépatotoxicité**

Les médicaments antituberculeux sont habituellement bien tolérés par l'enfant. Cependant tous les antituberculeux sont susceptibles de provoquer des effets indésirables chez l'enfant, beaucoup moins que chez l'adulte. Habituellement ces effets sont

mineurs et nécessitent aucune thérapeutique ni l'arrêt du traitement.

Ainsi les régimes actuels, en particulier l'association isoniazide-rifampicine, peuvent entraîner une hépatotoxicité d'évolution favorable.

▣ Présentation des antituberculeux

1. Les médicaments essentiels :

1.1- Isoniazide :

Il est bactéricide sur les bacilles en division mais moins actif sur les bacilles à réplication lente vis à vis desquels il est bactériostatique.

L'absorption gastro-intestinale est complète (biodisponibilité de 75 à 95%) ; cependant cette biodisponibilité est réduite en cas d'ingestion concomittente d'aliments.

L'élimination de l'isoniazide est essentiellement métabolique. La voie principale de transformation est une acétylation avec formation d'acétylisoniazide.

Cette réaction enzymatique dépend de la N. acétyltransférase dont l'activité est génétiquement déterminée. Il existe en effet des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides.

L'acétylation de l'isoniazide est sous contrôle génétique et varie selon les pays, avec une grande proportion d'acétyleurs lents au Maghreb et en Europe, alors que les acétyleurs rapides prédominent au Extrême Orient.

Posologies : 5 - 6 mg/Kg/24 H (dose minimale 4 mg/Kg/24 H).

• **Effets secondaires :**

Il est bien toléré par l'enfant :

- Troubles digestifs : nausées, (très rares)
- Réactions d'hyperexcitabilité, d'euphorie
- Perturbations de la fonction hépatique : hépatotoxicité
- Réaction d'hypersensibilité généralisée

Les complications neurologiques (neuropathie périphérique, convulsions) du fait d'un déficit induit en vitamine B6, se voient seulement en cas de posologie supérieure à 10 mg/Kg/24H.

1.2- Rifampicine :

La rifampicine est un dérivé semi-synthétique qui est bactéricide.

L'absorption digestive est rapide, la biodisponibilité est voisine de 100 %, mais l'ingestion concomittente d'aliments réduit considérablement la quantité absorbée, ce qui conduit à administrer la rifampicine à jeun.

L'élimination se fait en majeure partie par la bile.

Posologies : 10 – 12 mg/Kg/24H (dose minimale 8 mg/Kg/j)

• **Effets secondaires :**

- Mineurs :

- Digestifs : nausées, vomissements
- Coloration rougeâtre des urines, larmes, de la salive
- Erythème avec prurit (transitoire)

- Majeurs : (exceptionnels surtout en cas de fortes doses)

- Réaction d'hypersensibilité généralisée (choc anaphylactique)
- Thrombopénie avec purpura
- Anémie hémolytique
- Insuffisance rénale aiguë

1.3- Pyrazinamide :

La pyrazinamide est bactéricide vis à vis des bacilles intracellulaires.

L'absorption est rapide, avec une bonne diffusion dans le LCR.

L'administration doit être faite à jeun. Une insuffisance hépatique grave constitue une contre-indication à son utilisation.

• **Effets secondaires :**

- Les réactions d'hypersensibilité cutanée et généralisée sont extrêmement rares chez l'enfant.
- Arthralgies : qui sont rares chez l'enfant, au début du traitement dues à une hyperurécémie modérée et transitoire secondaire à une inhibition de la sécrétion rénale de l'acide urique.
- La toxicité hépatique est également rare chez l'enfant.

Posologies : 25 mg/Kg/24 H (20 à 30 mg/Kg/24H)

1.4- Ethambutol :

L'éthambutol est bactéricide à 20 mg/Kg/24H, bactériostatique à 15 mg/Kg/24 H.

L'absorption est rapide, la biodisponibilité est d'environ 80%.

L'élimination est essentiellement rénale (elle diminue en cas d'insuffisance rénale).

La principale complication est la névrite optique rétro-bulbaire qui se traduit par une diminution de l'acuité visuelle et la perte de la vision des couleurs vert et rouge. Cet effet peut être uni ou bilatérale et son incidence est liée à la posologie d'éthambutol utilisée :

- *Vision floue, diminution acuité visuelle*

- *Scotome central*

- *Et souvent impossibilité de distinguer la couleur vert et rouge (dyschromatopsie).*

La toxicité oculaire est réversible et disparaît après l'arrêt du traitement mais la perte des perception des couleurs peut persister longtemps.

La poursuite du traitement après le début des troubles oculaires peut provoquer la perte définitive de la vision.

Posologie : 15 mg/Kg/24H (chez l'enfant de plus de 5 ans)

A ne pas utiliser en Algérie chez les enfants de moins de 5 ans car 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).

Ainsi l'OMS et l'American Thoracic Society et le Center for disease control and prevention ne recommandent l'utilisation de l'éthambutol chez l'enfant de moins de 5 ans qu'après avoir envisagé le recours aux autres antituberculeux. Au total : les complications oculaires sont très rares et sont liées à la posologie utilisée.

Malgré cela pour la majorité des auteurs l'éthambutol peut être utilisé en cas de nécessité chez l'enfant de moins de 5 ans sans grande crainte d'effets secondaires.

1.5- Streptomycine :

La streptomycine est un antibiotique du groupe des aminoglycosides. Il est bactéricide. Il ne peut être utilisé que par voie I.M. ou I.V. Elle est éliminée essentiellement par voie rénale.

Posologies : 15 - 20 mg/Kg/24 H

• **Effets secondaires :**

- Ototoxicité dose dépendante : surdité vestibulaire avec céphalées, vertiges.
- En revanche elle est moins néphrotoxique que les autres aminosides (gentamycine, kanamycine).

Néanmoins une surveillance rénale est nécessaire en cas d'insuffisance rénale pré-existante.

Effets secondaires mineurs des médicaments de première intention :

Médicaments	Effets secondaires	Mesures à prendre
Isoniazide	Euphorie	Vérifier la Posologie
Rifampicine	Urines rouges tr. digestifs	Aucune traitement symptomatique
Streptomycine	Nausées, Vertiges	Diminution de la dose
Pyrazinamide	Arthralgies Anorexie	Traitement symptomatique
Ethambutol	Nausées	Traitement symptomatique

Effets secondaires majeurs des médicaments de première intention :

Effets majeurs	Médicaments	Mesures à prendre
Hypersensibilité généralisée	Tous	Arrêt traitem. Identification désensibilisation si H, R
Hépatite avec ictère	Isoniazide Rifampicine pyrazinamide	Arrêt puis Reprise :dose minimale
Surdité	Streptomycine	Arrêt définitif

Troubles oculaires	Ethambutol	Arrêt définitif
Anurie	Rifampicine streptomycine	Arrêt définitif

- L'éthionamide (Eth)
- La kanamycine (K), l'amykacine, la capréomycine
- Quinolones : ofloxacin (O), la lévofloxacin
- La cyclosérine (C)
- L'acide para-aminosalicylique

2. Les médicaments de seconde intention :

Ils sont au nombre de 8 et sont classés en 4 groupes selon leur activité bactéricide :

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels.

- Ethionamide : 15 mg/Kg/24 H
- Kanamycine : 15 mg/Kg/24 H
- Ofloxacin : 10 mg/Kg/24 H

Parmi eux les seuls utilisés en Algérie sont au nombre de 4 :

Effets secondaires des médicaments de seconde intention :

- **Ethionamide :**
 - Troubles psychotiques : (*hallucinations, dépression*)
 - Hypoglycémie
- **Cyclosérine :**
 - Troubles neurologiques : (*tremblements,*

vertiges) - Majeurs : convulsion, état confusionnel troubles du comportement (suicide)
• Ofloxacine : - Troubles neurologiques (vertiges, céphalées) - Troubles articulaires
• Kanamycine : idem que streptomycine

■ Analyse clinique des effets secondaires :

Nous avons réalisés une analyse des effets secondaires des régimes appliqués en Algérie depuis 1980 : 672 enfants traités et suivis au niveau du service de pédiatrie du CHU Béni Messous et CHU Bab El Oued (1980-1998). [2]

1- Effets secondaires :

Les effets indésirables sont rares en dehors des effets mineurs tels que les troubles digestifs (nausées, rares vomissements, douleurs abdominales) durant les 2 premières semaines du traitement. Une éruption cutanée transitoire en début du traitement a été observée dans 4% des cas et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.

La survenue d'arthralgies durant les 2 premiers mois a été rare (28 cas). Aucune complication neurologique n'a été constatée.

Cependant **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 4^{ème} jour) a permis d'incriminer la rifampicine. Une désensibilisation progressive sous couvert de la prednisone 1mg/Kg/24H (avec reprise de l'isoniazide et de la pyrazinamide) a été entreprise : 1/10^{ème} de la dose totale au départ puis la dose

est doublée tous les 2 jours jusqu'à dose totale.

<ul style="list-style-type: none"> ■ Effets mineurs : (transitoires) <ul style="list-style-type: none"> - troubles digestifs : 18 % - rash cutané : 4 % - arthralgies : 4% ■ Effets majeurs : <ul style="list-style-type: none"> hypersensibilité généralisée : 2 cas (à la rifampicine)
--

2- Analyse de l'hépatotoxicité :

Nous avons réalisés une surveillance des complications hépatiques avec en particulier dosages des transaminases à J0, J15, J30, à 2,4,6 mois. [2]

1.1- Résultats globaux :

Nous avons noté très peu d'élévation des transaminases : 55 cas soit 8 %.

Tableau 1 : Elévation des transaminases

Nombre de fois la limite supérieure de la normale	Effectif
N X 2	11
N X 3	12
N X 4	14
N X 8	8
N X 10	7
N X 20	1
Ictère	2
Total	55

L'augmentation des transaminases est survenue dans la majorité des cas dans les 3 premières semaines du traitement et comme cela a été rapporté dans plusieurs études dans 92% dans les 2 premiers mois.

Elle a été transitoire avec une normalisation en 10 à 15 jours en moyenne.

Tableau 2 : Elévation des transaminases

<ul style="list-style-type: none"> • Date et circonstances de survenue : surtout les 2 premiers mois : 51 cas (92%) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>1^{ère} semaine</td> <td>: 04</td> </tr> <tr> <td>2^{ème} semaine</td> <td>: 18</td> </tr> <tr> <td>3^{ème} semaine</td> <td>: 19</td> </tr> <tr> <td>4^{ème} semaine</td> <td>: 10</td> </tr> <tr> <td>3^{ème}- 4^{ème} mois</td> <td>: 04</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • 2 cas d'ictère • asymptomatique : 52/55 	1 ^{ère} semaine	: 04	2 ^{ème} semaine	: 18	3 ^{ème} semaine	: 19	4 ^{ème} semaine	: 10	3 ^{ème} - 4 ^{ème} mois	: 04
1 ^{ère} semaine	: 04									
2 ^{ème} semaine	: 18									
3 ^{ème} semaine	: 19									
4 ^{ème} semaine	: 10									
3 ^{ème} - 4 ^{ème} mois	: 04									

10 - 15 ans	272	18	07 %
Total	672	55	08 %

2.2- Hépatotoxicité et malnutrition :

Dans notre série 33 % des enfants présentaient une malnutrition. Nous avons constaté une plus grande fréquence de l'élévation des transaminases chez les enfants malnutris : 5 % chez les enfants eutrophiques contre 15 % chez les enfants présentant une malnutrition.

Nous avons constaté également que cette hépatotoxicité augmentait avec le degré de la malnutrition.

Cette hépatotoxicité a été asymptomatique dans la majorité des cas (52/55).

Les 2 cas d'ictère ont nécessité un arrêt temporaire du traitement puis dès normalisation des tests hépatiques une reprise avec les doses minimales (4 mg/Kg/j pour l'isoniazide et 8 mg/Kg/j pour la rifampicine).

2.2- Hépatotoxicité et âge :

Dans notre série 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 signalaient une plus grande fréquence de la toxicité hépatique chez le nourrisson de moins de 18 mois.

Tableau 3 : Hépatotoxicité et âge

Age	Effectif	Elévation transaminases
00 - 04 ans	163	18 11 %
05 - 09 ans	237	19 08 %

Tableau 4 : Hépatotoxicité et malnutrition

Etat nutritionnel	Nbre	Elévation transaminases	
Normal	448	22	5%
Malnutrition modérée	186	23	12/
Malnutrition sévère	38	10	26%
Total	672	55	8%

Une fréquence plus grande de l'hépatotoxicité chez les enfants présentant une malnutrition a été rapportée par plusieurs auteurs. D. Gendrel, dans une étude réalisée au Gabon, a retrouvé 40 % d'augmentation des transaminases en cas de malnutrition.

2.3- Hépatotoxicité et posologies :

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

Dans l'étude des taux sériques que nous avons réalisé en collaboration avec l'Institut Pasteur d'Alger nous avons constaté que les concentrations plasmatiques moyennes obtenues 3 H après la prise des antituberculeux représentaient 60 à 100 fois la concentration minimum inhibitrice pour l'isoniazide et 20 à 35 fois la CMI pour la rifampicine.

Etude des concentrations sériques :
H, R (J1, J15, J21, J180)

→ **isoniazide : 60 à 100 fois la CMI**
rifampicine : 20 à 35 fois la CMI

→ **Stables et nettement suffisant**
durant toute la durée traitement :

- *quelque soit l'âge*
- *même chez les enfants malnutris*

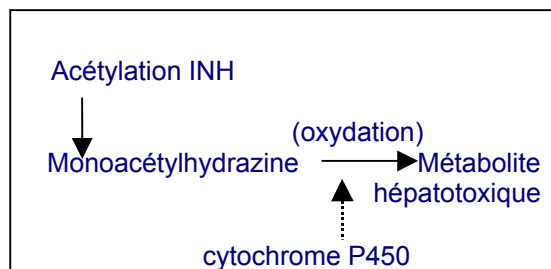
Ces conclusions sont en accord avec celles de plusieurs autres auteurs qui concluent qu'une dose d'isoniazide supérieure à 10 mg/Kg/j était non seulement inutile mais aussi toxique (risque de toxicité hépatique et neurologique).

De plus il a retrouvé que la fréquence des perturbations hépatiques augmentait avec l'augmentation des posologies.

C'est ainsi que l'UICT recommande une posologie de 5 mg/Kg/24 H chez l'enfant.

2.4. Hépatotoxicité et posologies :

Le taux d'acétylation dans le foie détermine la vitesse d'élimination de l'isoniazide de l'organisme. En effet l'acétylhydrazine est oxydé en un métabolite hépatotoxique par un cytochrome P450, la rifampicine jouant le rôle d'un inducteur de cette enzyme hépatique (ce qui explique la fréquence élevée de l'hépatotoxicité depuis l'association de la rifampicine à l'isoniazide dans les régimes en 1980).



Le rapport de l'hépatotoxicité avec la variation de l'acétylation de l'isoniazide qui est variable selon les individus et est génétiquement déterminé a été évoqué .

Cependant il ne semble pas influencer la fréquence de survenue des complications hépatiques comme le montre cette étude réalisée à Madras (Inde).

Dans cette étude où il a été enregistré

Etude Madras (Inde) : 3.000 cas ictère

- acétyleurs lents : 1.800 cas (1,9 %)
- acétyleurs rapides : 1.200 cas (1,2 %)

3.000 cas d'ictère en 20 ans il n'y a pas de différence significative entre les acétyleurs lents et les acétyleurs rapides.

En pratique :

Concernant les perturbations hépatiques en rapport avec les antituberculeux chez l'enfant l'attitude préconisée :

- 1- La surveillance biologique des transaminases n'est pas nécessaire.
- 2- Les dosages ne sont indiqués que si des signes cliniques d'hépatite sont constatés : troubles digestifs, ictère.
2. En cas d'élévation des transaminases le traitement aux mêmes posologies doit être poursuivi, la normalisation se fait en 2 à 3 semaines.
3. En cas de survenue d'un ictère, circonstance rare, le traitement doit être interrompu puis repris avec les doses minimales dès normalisation des tests biologiques.

▣ Situations particulières :

1- *Embryon, fœtus et nouveau né d'une mère traitée pour tuberculose :*

Au cours de la grossesse tous les antituberculeux sont susceptibles de traverser le placenta de façon plus ou moins importante sous forme active et de pénétrer dans le fœtus.

• **Isoniazide :**

Traverse rapidement le placenta. Aux posologies utilisées l'isoniazide administré à une femme enceinte n'est pas tératogène pour l'embryon humain et peut être administré durant toute la durée de la grossesse.

• **Rifampicine :**

Traverse le placenta sous forme active. Elle peut être utilisée durant toute la grossesse.

Précaution à prendre du fait du risque accru de maladie hémorragique du nouveau né (en rapport avec le rôle inducteur de la rifampicine) : par précaution administrer de la vit K à la

mère en fin de grossesse et au NNé à la naissance.

• **Pyrazinamide :**

Son utilisation aux posologies habituelles est possible chez la femme enceinte durant toute la grossesse.

• **Ethambutol :**

Utilisation possible aux doses actuelles durant toute la grossesse.

• **Streptomycine :**

Elle est susceptible de traverser le placenta mais ce passage est variable.

Le risque de lésions auditives est indiscutable.

Elle entraîne des effets secondaires importants de la 8^{ème} paire crânienne, lésions vestibulaires, surdité profonde bilatérale.

Ainsi la streptomycine est contre indiquée durant toute la durée de la grossesse.

Au total : seule la streptomycine est contre-indiquée durant la grossesse.

2. Chez le nouveau né et nourrisson nourri au sein par une mère traitée pour tuberculose :

La question se pose est de savoir si l'allaitement peut être poursuivi.

En effet les principaux antituberculeux sont excrétés dans le lait maternel à de faibles pourcentages.

Actuellement il est admis que le traitement de la tuberculose de la mère n'entraîne pas de risque de toxicité pour l'enfant nourri au sein.

En conclusion :

Les antituberculeux utilisés en première intention dans les régimes du schéma national :

- *ne sont pas toxiques*
- *sont bien tolérés par l'enfant*
- *et entraînent rarement des effets secondaires graves.*

LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT

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

Auparavant des traitements de 12 mois étaient appliqués.

Le traitement actuel de la tuberculose de l'enfant est similaire à celui de l'adulte, avec l'adoption des mêmes attitudes thérapeutiques.

▣ Bases physiopathologiques du traitement :

Le traitement dépend des propriétés du bacille tuberculeux et des antituberculeux utilisés.

◆ Rappels bactériologiques :

Il est important de rappeler certaines notions concernant le bacille de Koch pour comprendre le traitement.

- Le bacille tuberculeux se multiplie lentement (**une division toutes les 20 heures**) ce qui justifie une seule prise quotidienne pour empêcher la multiplication bactérienne.

- La multiplication des bacilles est proportionnelle à la tension en oxygène (**aérobiose stricte**) : les cavernes très oxygénées sont riches en bacilles.

L'enfant chez qui les formes cavitaires sont rares est peu contagieux.

- La **résistance des drogues** anti-tuberculeuses est la conséquence de mutations touchant un des gènes du bacille.

La résistance à une drogue est ainsi indépendante de la résistance à une autre.

- **La résistance à une drogue** dépend de l'importance de la population bacillaire. Le traitement avec un seul médicament permet le développement de bacilles résistants.

- En effet il existe dans toute population de bacilles tuberculeux sensibles à tous les antibiotiques **une faible proportion de bacilles qui vont subir une mutation** et devenir résistants à un antituberculeux ; ces mutants restent sensibles aux autres antibiotiques.

Cette proportion de mutants est pour un million de bacilles :

- de 5 bacilles pour l'isoniazide

- de 0,1 bacilles pour la rifampicine

- de 40 bacilles pour la streptomycine

Cette notion est fondamentale et impose **l'association de plusieurs antibiotiques**.

Lésions tuberculeuses et efficacité des antibiotiques :

- Le BK est une **bactérie intracellulaire** qui se multiplie dans les macrophages ; ceux-ci phagocytent le bacille dès son entrée dans l'organisme.

- Dans un **environnement acide** : seuls sont bactéricides la pyrazinamide et à

un degré moindre l'isoniazide et la rifampicine.

- Dans les lésions caséuses mal oxygénées à pH neutre seule la rifampicine est active
- La caverne est très riche en bacilles : la streptomycine, l'isoniazide et la rifampicine sont les plus actifs.

Action des antituberculeux sur les différentes populations de BK (D'après Grosset) :

Antibiotiques	BK à multiplication active (cavernes)	Bk à multiplication faible	
		pHacide	pHneutre
Rifampicine	++	+	+
Isoniazide	++	+	+
Pyrazinamide	0	++	0
Streptomycin	+++	0	0

▣ **Schémas thérapeutiques :** (utilisés en Algérie)

1- Antibiotiques antituberculeux :

- Les schémas actuels ont apportés des modifications majeures :
- accourcissement de la période de contagion du fait du pouvoir hautement bactéricide de la rifampicine
- durée de traitement diminuée du fait de l'efficacité de la pyrazinamide sur les germes intracellulaires.

1.1- Les antituberculeux essentiels :

Ils sont au nombre de 5 :

- isoniazide (H)
- rifampicine (R)
- la pyrazinamide (Z)
- la streptomycine (S)
- l'éthambutol (E)

Les 4 premiers sont bactéricides, l'éthambutol est bactériostatique.

- **L'isoniazide et la rifampicine** sont les plus puissantes et représentent des drogues majeures, hautement bactéricides et stérilisantes.

- **Le pyrazinamide** est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante.

- **La streptomycine** est très active sur les bacilles extra-cellulaires qui se multiplient très rapidement.

- **L'éthambutol** est surtout actif pour prévenir l'émergence des bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine.

1.2- Les médicaments de seconde intention :

Ils sont au nombre de 8 et sont classés en 4 groupes selon leur activité bactéricide :

- l'éthionamide (Eth)
- la kanamycine (K), l'amykacine, la capréomycine
- Quinolones : ofloxacine (O) la lévofloxacine
- la cyclosérine (C)
- l'acide para-aminosalicylique (PAS)

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels.

Parmi eux les seuls utilisés en Algérie sont au nombre de 4 :

- Ethionamide : 15 mg/Kg/24 H
- Kanamycine : 15 mg/Kg/24 H
- Ofloxacin : 10 mg/Kg/24 H
- Cyclosérine : 15 mg/Kg/24 H

2- Analyse des régimes de 6 mois :

De 1980 à 2002 les traitements appliqués ont été ceux définis par le schéma national depuis 1980.

- avec **2 SRHZ/4RH**, 7/7 dans les formes suivantes : pulmonaire, méningée, ostéoarticulaire et rénale
- avec **2 RHZ / 4 RH** pour toutes les autres formes : primo-infection patente, tuberculoses pleurale, péritonéale, péricarique et toutes les autres localisations.

733 enfants hospitalisés et traités pour tuberculose de 1982 à 1997 avec un recul minimum de 2 ans ont participé cette enquête. *

63 d'entre eux ont été exclus de l'analyse.

Tableau 1 : Sélection des cas analysables

Cas admis	P.I. 321	Pulm 235	Pleurale 67	ExtraR 110	Total
Exclusion : ♦ avant 6 mois					
-décès par tub	0	4	0	4	8
- interruption du traitement	8	5	2	4	19
♦ après 6 mois					

- perdus de vue	11	6	5	7	29
- décès autre que tuberculose	3	3	0	1	7
Cas restant pour analyse	299	217	60	94	270

*T.Anane et Coll

L'évolution, pendant au minimum 24 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).

Seuls 7 malades (1%) ont présenté une rechute : 4 tuberculoses cavitaires, une miliaire, 2 adénites cervicales.

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.

On peut constater que les taux de rechute est faible. En effet la fréquence des rechutes était plus élevée avec les traitements de 12 mois avec isoniazide, streptomycine et PAS appliqués avant 1980.

Dans une étude rétrospective que nous avons réalisée le taux de rechute sur 267 cas hospitalisés de 1975 à 1979 était de 6,6% en moyenne (12 % pour les formes pulmonaires).

Parmi les 8 décès (1,1%) 7 sont survenus au début du traitement chez des enfants de moins de 2 ans présentant une forme aigüe de tuberculose (miliaire et méningite) avec une malnutrition sévère et un retard au traitement ; ainsi qu'un enfant âgé de 14 ans présentant une tuberculose multirésistante (isoniazide, rifampicine et streptomycine).

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

Tableau 2 : résultats du suivi*

Formes	Cas analysés	Guérison		Rechutes		Total rechutes	
		Sans	Avec	7-12	12 & +		
Primoinf	299	278	21	0	0	0	
Tub Pulm	217	162	50	5	0	5	2,3%
Extra Resp	94	84	8	2	0	2	2,1%
Total	670	572	91	7	0	7	1%

*T.Anane et Coll

2- Les nouveaux régimes thérapeutiques (septembre 2002) :

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 ERHZ / 4 RH :

- est aussi efficace (que l'ancien régime 2 SRHZ/4RH)
- est plus économique
- est d'administration plus simple et ne comporte pas d'injection.

SCHEMAS THERAPEUTIQUES 2002 :

1/ 2 ERHZ / 4 RH : 7/7

Enfants de 5 ans et plus :

- tuberculose pulmonaire
- tuberculose ostéo-articulaire, rénale, péricardique

2/ 2 SRHZ / 4 RH : 7/7

✓ Enfants de moins de 5 ans :

- tuberculose pulmonaire
- tuberculose miliaire
- tuberculose méningée
- tuberculose ostéo-articulaire, rénale, péricardique

✓ Enfants de plus de 5 ans :

- miliaire aigue hémotogène
- tuberculose méningée

3/ 2 RHZ / 4 RH : 7/7

Appliqué quelque soit l'âge de l'enfant dans les formes suivantes :

- adénopathie médiastinale simple ou avec trouble de la ventilation
- tuberculose pleurale, péritonéale
- adénites superficielles et autres formes de tuberculose

Posologies et voies administrations : (en mg/kg /24 H)

Rifampicine R	Isoniazide H	Pyrazinamide Z	Streptomycine S	Ethambutol E
10-12 (mini 8)	5-6 (mini 4)	25	15	15

♦ Présentations :

- Une association triple : RHZ pédiatrique : R 60 mg/ H 30mg/ Z 150 mg
- Une association double : RH pédiatrique : R 60 mg/ H 30mg
- Streptomycine : 1 amp = 0,5 et 1 g
- Ethambutol cp = 400 mg

Lorsque le poids est supérieur à 25 Kg on peut utiliser les posologies pour adultes :

- association triple : RHZ : R150 mg / H 75 mg/ Z 400 mg
- association quadruple : RHZE : R150 mg / H 75 mg/ Z 400 mg/ E 275 mg

3- Traitement corticoïdes :

- Les corticoïdes diminuent la réaction inflammatoire de l'hôte et réduisent par

conséquent l'importance des lésions tissulaires.

- Il a été démontré qu'ils diminuent la mortalité et les séquelles neurologiques dans les méningites tuberculeuses de l'enfant : réduisent l'œdème cérébral, préviennent les vascularites, sources d'accidents cérébraux et d'infarctus.
- Ils sont également utilisés en cas de granulome endobronchique, de tuberculose des séreuses.

Ils sont indiqués dans les tuberculoses des séreuses et dans la tuberculose endobronchique.

Indications :

Corticoïdes : prednisone 1-1,5 mg/kg/24H
pendant 4 - 6 semaines

- adénopathies médiastinales avec troubles de la ventilation
- miliaire aigue hématogène
- tuberculoses des séreuses : méningée,
- pleurale, péritonéale, péricardique
- granulome endobronchique

Modalités pratiques :

♦ 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 effectué dès le 15^{ème} jour et selon l'évolution clinique dès le 1^{er} mois pour les tuberculoses pulmonaires.

♦ Surveillance :

Elle doit toujours être effectuée au niveau d'une structure située le plus près du domicile familial, service de pédiatrie si possible en particulier pour le jeune enfant.

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.

♦ Modalités de la surveillance :

- Primoinfection : 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} mois (avec téléthorax au 2^{ème} et 6^{ème} mois)
- Tuberculose pulmonaire, pleurale : tous les mois , téléthorax au 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} mois

Dans tous les cas surveillance après arrêt du traitement tous les 6 mois pendant 12 mois minimum. (les rechutes surviennent essentiellement dans les 6 mois suivant la fin du traitement).

♦ Situations particulières :

Le traitement de 1^{ère} ligne peut être prolongé de 3 à 6 mois selon l'évolution dans les situations suivantes :

- méningites tuberculeuses avec signes neurologiques importants
- tuberculose ostéoarticulaire étendue
- adénites périphériques persistantes

♦ 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 et de réaliser des contrôles rapprochés.

En cas d'interruption du traitement de plus de 2 mois il est préconisé de reprendre le même traitement pendant une nouvelle durée de 6 mois ; en cas d'interruption temporaire de moins de 2 mois, reprise du traitement pour une durée totale effective de 6 mois.

En cas d'échec du traitement confirmé
(par bactériologie) :

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.

Il faut dans ce cas reprendre le traitement de 1^{ère} ligne et de faire une adaptation en fonction de l'évolution ;

Le traitement de 2^{ème} ligne préconisé par les directives nationales est :

2 HZE / 1 RHZE / 5 RHE

Quel traitement faut-il appliquer en cas de multirésistance chez le contamineur (résistance à la rifampicine et à l'isoniazide) : cette situation est rare en Algérie.

Le régime de 3^{ème} ligne du fait de sa grande toxicité est pratiquement inapplicable chez l'enfant :

3 Eth O K Z C / 18 Eth O Z

Il est logique en cas de multirésistance acquise du contamineur d'évoquer la possibilité d'une contamination ancienne de l'enfant par du BK sensible et de débiter un régime de première ligne avec surveillance rigoureuse.

LA STRATEGIE MODERNE DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE ET SON ADAPTATION A L'ALGERIE

Pierre CHAULET , Amel Boughoufalah , Sofiane Ali Halassa

Introduction

Depuis 10 ans, la lutte contre la tuberculose, déclarée "urgence mondiale" par l'assemblée mondiale de la santé [1], a été réalisée dans la plupart des pays sur la base de la stratégie recommandée par l'OMS. [2]

Au cours de cette période, de nouvelles recommandations de l'OMS ont précisé ou complété les lignes générales de cette stratégie.

Le but de notre présentation est de décrire successivement :

- les principales étapes du développement de la stratégie moderne de la lutte contre la tuberculose
- l'adaptation de cette stratégie qui a été faite en Algérie, notamment à partir de la relance du programme national antituberculeux en 1999
- et particulièrement les dispositions qui concernent la tuberculose de l'enfant, arrêtées avec le concours des pédiatres.

La stratégie de l'OMS et son développement

1- La stratégie de lutte antituberculeuse recommandée par l'OMS.[3] connue sous le nom de marque de " stratégie DOTS " (initiales de Directly Observed Treatment, short course) comporte 5 composantes essentielles, le traitement court directement supervisé n'étant que l'un de ces composants :

- l'engagement politique et financier du gouvernement pour appliquer au niveau national un programme

antituberculeux intégré aux activités des structures sanitaires de base, sous la direction d'une unité centrale appuyée par un groupe d'experts.

- 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, s'i elle est disponible.
- 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.
- L'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux essentiels et en réactifs de laboratoire
- La mise en place d'un système de conformation spécifique :

✓ *registre de déclaration des cas et dossiers individuels des malades*

✓ *rapports périodiques : mensuels, trimestriels, annuels permettant la supervision des activités, l'évaluation du devenir des cas et des performances du programme ainsi que la surveillance épidémiologique de la tuberculose. [3]*

- 2- Pour faciliter la mise en œuvre de cette stratégie, plusieurs mesures ont été prises par l'OMS en vue d'aider les

pays à établir ou à relancer leurs programmes nationaux.

➤ **Développement des modules de formation** pour la prise en charge de la tuberculose au niveau du district et au national : ces modules ont souvent servi de modèles pour la révision des guides techniques. [5,6]

➤ **Organisation d'ateliers pédagogiques** régionaux, sous régionaux et nationaux pour impliquer les enseignants des écoles de médecine dans l'enseignement théorique et l'apprentissage pratique des compétences nécessaires à l'exécution du programme national antituberculeux. [7]

➤ **Promotion d'associations en proportions fixes** de 2,3 et 4 médicaments antituberculeux selon les formulations standardisées, applicables chez l'adulte et chez l'enfant. [8]

➤ **Soutien à l'approche pratique de la santé respiratoire** (practical approach to lung health strategy) pour améliorer la détection des cas de tuberculose contagieuse grâce à la prise en charge intégrée de la tuberculose et des principales maladies respiratoires dans les services de santé des districts. [9]

➤ **Recommandations pour la prise en charge des cas de tuberculose à bacilles résistants** et en particulier à bacilles multirésistants. [10,11]

L'adaptation de la stratégie moderne de lutte contre la tuberculose en Algérie

Depuis plus de 20 ans, l'Algérie avait adopté les principaux éléments de la stratégie recommandée par l'OMS : détection prioritaire des cas contagieux, chimiothérapie de courte durée pour tous les cas reconnus, système d'information spécifique, vaccination BCG à la naissance.

En 1999, il est apparu nécessaire d'adhérer plus complètement aux recommandations de l'OMS, ce qui a été

fait à l'occasion de la révision du " manuel de la lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux " [12] et de l'élaboration du " Plan stratégique national de relance de la lutte contre la tuberculose en Algérie (2001-2005) " [13]

• **Les mesures techniques** ont été les suivantes :

- définition des catégories de malades à admettre au traitement
- choix des régimes de chimiothérapie standardisée pour chaque catégorie de malades, adaptés en 2002 après la mise sur le marché des nouvelles associations en proportions fixes de médicaments anti-tuberculeux.
- prise charge des cas chroniques (à bacilles multirésistants ou présumés tels) ans les services spécialisés des CHU.

• **Les mesures organisationnelles** ont été renforcées :

- Transformation des anciens "dispensaires antituberculeux" ou "centres de contrôle de la lutte antituberculeuse" en "**Unités de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires**" (UCTMR) intégrées dans les services de santé de chaque secteur sanitaire.
- **Amélioration du système d'information sanitaire** par la modification du registre de déclaration des cas et la mise en place de supports d'information appropriés :
 - listes mensuelles des cas déclarés,
 - rapports trimestriels sur le dépistage, le traitement et la gestion du programme,
 - rapport annuel sur les résultats du programme.
- **Sessions de formation dans les régions** pour les coordinateurs du programme des wilayate (DSP) et des

secteurs sanitaires (Responsables des UCTTMR et SEMEP).

- Enfin des **enquêtes de surveillance épidémiologique** ont été lancées en 2002 :

- Première enquête nationale sur **la surveillance de la résistance du BK** aux antituberculeux chez les malades jamais traités, première enquête nationale sur la **séroprévalence VIH** chez les tuberculeux.

Quelle place pour la tuberculose de l'enfant

1. Depuis les années 1980, la tuberculose de l'enfant a régressé en Algérie, si l'on compare les données les plus fiables enregistrées en 1984 et en 2001.

Ce recul porte surtout sur les formes de tuberculose du jeune enfant de moins de 10 ans. On peut l'attribuer en partie à l'efficacité de la vaccination BCG faite à la naissance (10 méningites tuberculeuses chez les moins de 15 ans ont été déclarées en 2001 et en partie à la détection et au traitement des sources d'infection de l'adulte..

Cependant la persistance d'une incidence relativement élevée de la tuberculose de l'adulte (surtout depuis les 10 dernières années) doit inciter à la vigilance, non seulement dans l'application rigoureuse de la vaccination BCG des nouveaux nés, mais aussi et surtout dans la détection aussi précoce que possible des cas de tuberculose de l'enfant par l'examen systématique des enfants vivants en contact d'adultes malades.

2. En 2001, la tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans représentait **6% de l'ensemble des cas de tuberculose** notifiées en Algérie.

La tuberculose pulmonaire représente 23,6% des cas (elle est prouvée bactériologiquement 6 fois sur 10).

La tuberculose extra-pulmonaire, notamment la primo-infection, représente 76,4% des cas. Les localisations extra-pulmonaires les plus fréquentes sont ganglionnaires (périphérique et médiastinale) et pleurale.

La localisation ostéo-articulaire est relativement plus rare. Ces 3 localisations extra-pulmonaires représentent 90% des cas de tuberculose extra-pulmonaire de l'enfant.

3. L'une des difficultés de la tuberculose de l'enfant est la **catégorisation précise des cas pour le traitement.**

Il faut en effet tenir compte de l'âge et de la sévérité de la maladie :

- Les formes aiguës (miliaire, méningite) doivent toujours recevoir un régime de 6 mois comportant quatre antituberculeux dont la streptomycine dans la phase initiale.
- En cas de tuberculose pulmonaire évolutive (bactériologiquement prouvée ou non) et de tuberculose extra-pulmonaire sévère (localisation ostéo-articulaire, péricardique, rénale) en appliquant :
 - un régime de 6 mois avec streptomycine dans la phase initiale chez les moins de 5 ans.
 - un régime de 6 mois avec éthambutol. (au lieu de la streptomycine) dans la phase initiale à partir de 5 ans.
- Enfin quelque soit l'âge, en cas de primo-infection patente et de localisations extrapulmonaires autres que celles déjà citées, un régime de 6 mois comportant seulement 3 médicaments essentiels pendant la phase initiale est recommandé.

4. Une amélioration importante a été acquise en 2002 : l'introduction

d'associations en proportions fixes des médicaments antituberculeux) à usage pédiatrique quotidien

- L'association de 3 médicaments essentiels comporte, par comprimé, 60 mg de rifampicine, 30 mg d'isoniazide et 150 mg de pyrazinamide.
- L'association de 2 médicaments essentiels comporte, par comprimé, 60 mg de rifampicine et 30 mg d'isoniazide.

Ces formulations permettent d'adapter la posologie au poids de l'enfant à raison d'un comprimé par 5 Kg de poids à partir de 5 Kg jusqu'à 29 Kg.

Ces médicaments sont actuellement livrés par boîte de 1000 comprimés au niveau de chaque wilaya.

Il appartient au coordinateur du programme antituberculeux de la wilaya d'assurer une répartition adéquate (dans des boîtes métalliques hermétiques) entre les secteurs sanitaires de la wilaya, selon le nombre de cas de tuberculose de l'enfant déclarés par chaque secteur.

5. Une autre difficulté apparue dans la prise en charge de la tuberculose de l'enfant est **l'estimation réelle du nombre de cas**, et donc des besoins en médicaments anti-tuberculeux.

Une coordination plus étroite est nécessaire entre le responsable de l'UCTMR et les responsables des consultations de pédiatrie pour organiser la notification des cas de tuberculose de l'enfant quel que soit le lieu de leur prise en charge thérapeutique.

6. Concernant **la prévention de la tuberculose de l'enfant**, des accidents récents (dus à des erreurs de manipulation) soulignent l'importance de la difficulté de l'acte vaccinal au BCG chez le nouveau né.

Seul un personnel entraîné à faire des injections intradermiques aux

nouveau-nés, et utilisant des seringues graduées appropriées permettant d'injecter 1/20^{ème} de ml (0,05 ml) devrait être autorisé à faire la vaccination BCG.

Le récent manuel de la lutte antituberculeuse prévoit la conduite à tenir pour le nouveau né ou le nourrisson de moins de 6 mois dont la mère est atteinte de tuberculose contagieuse, conformément aux recommandations de l'OMS [14].

7. La place de la **chimio prophylaxie** est limitée. Conformément aux recommandations de l'OMS pour les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée ou modérée, une chimio prophylaxie par isoniazide seul pendant 6 mois est recommandée dans le programme national pour les enfants contact de moins de 5 ans, apparemment sains
 - quel que soit leur statut vaccinal vis à vis du BCG
 - ou la taille de leur réaction tuberculinique.

Quelles perspectives pour l'horizon 2010

1. L'objectif du programme national de lutte antituberculeuse est **de réduire de moitié d'ici à 2010** le taux annuel des nouveaux cas de tuberculose contagieuse, et l'incidence des miliaires et des méningites de l'enfant.

Pour atteindre cet objectif un effort considérable doit être fait :

- pour améliorer la notification des cas,
 - superviser les activités des secteurs sanitaires et les critères de diagnostic appliqués, notamment pour les tuberculoses de l'enfant,
 - et assurer l'exhaustivité de la déclaration des cas dans tous les secteurs sanitaires.
2. Le développement du réseau de **laboratoires de culture**, qui devraient atteindre le nombre de 30 d'ici 2005, permettra de réduire le nombre de cas de tuberculose non prouvée bactéri-

logiquement, chez l'adulte comme chez l'enfant.

3. L'intégration des activités de dépistage de la tuberculose dans ***l'approche pratique de la santé respiratoire*** recommandée par l'OMS est actuellement préparée par un groupe de pédiatres et de pneumologues : elle sera étendue progressivement à tous les secteurs sanitaires d'ici 2005.

Le travail en commun des médecins généralistes et des spécialistes notamment pédiatres et pneumologues devrait permettre un progrès quantitatif et qualitatif dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections respiratoires aiguës, de l'asthme, de la tuberculose et des bronchopneumopathies chroniques.

References

[1] World Health Organization. Forty-fourth World health assembly ; WHO44/1991/Rec/1/1991

[2] World Health Organization. Framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179,1994

[3] World Health Organization. What is DOTS A guide to understanding the WHO recommended TB control strategy know as DOTS. WHO /CDS/CPC/ TB/99.270,1999

[4] Pio A, Chaulet P. Tuberculosis hand book. World Health organization 1998. WHO/TB/98.253

[5] World Health Organization. Managing TB at district level. Geneva 1994. WHO/TB/96.211

[6] World Health Organization. Managing TB at national level. Geneva 1996. WHO/TB/96.203

[7] World Health Organization. Tuberculosis control and medical schools, Geneva 1998. WHO/TB/98.236

[8] World Health Organization. Fixed dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Geneva 1999. WHO CDS/ CPC/TB/99.267

[9] World Health Organization. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva 2002. WHO CDS/TB/2002.297

[10] Grofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis, World Health Organization, 1997 .WHO/ TB/ 96. 210, (Rev 1)

[11] World Health Organization. Guidelines for establishing DOTS. Plus pilot projects for the management of multidrug resistant tuberculosis. Geneva 2000. WHO/CDS/ TB/2000.279

[12] République Algérienne Démocratique et Populaire. Programme national de lutte contre la tuberculose. Manuel de lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux, Alger, 1999 (1^{ère} édition), 2001 (2^{ème} édition)

[13] République Algérienne Démocratique et Populaire. Plan stratégique de relance de la lutte contre la tuberculose en Algérie (2001-2005), Alger Décembre 2001

[14] World Health Organization. Breastfeeding and maternal tuberculosis. Update (Division of child Health Development) 23, Feb 1998

LE BCG EST-IL TOUJOURS D'ACTUALITE ?

Nicole Guérin, Pédiatre, Membre du Comité technique des Vaccinations

La lutte contre la tuberculose est fondée sur le dépistage des cas, la prise en charge et le traitement des malades, en particulier des malades contagieux, et la vaccination par le BCG.

Celle-ci a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce, méningites tuberculeuses et miliaires en particulier.

Bien que le BCG soit le vaccin pour lequel la couverture vaccinale est la plus élevée dans le monde, il existe encore des inconnues et des controverses à propos de son efficacité et de son impact et les stratégies de vaccination BCG sont très diverses.

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 tuberculique ni revaccination.

Dans les pays industrialisés, les politiques vont de l'absence de vaccination à la répétition de plusieurs vaccination par enfant.

La politique vaccinale française en la matière est parmi les plus lourdes au monde en dépit de la décroissance régulière de l'incidence de la tuberculose.

La situation de la tuberculose

Dans le monde, la situation est inquiétante : selon les dernières estimations de l'OMS, un tiers de la population mondiale est infectée par le BK, 9 millions de nouveaux cas surviennent chaque année et trois millions

de personnes meurent de tuberculose. 80% des cas mondiaux surviennent dans 22 pays, où l'incidence varie entre 75 et 539 pour 100 000 habitants [WER 1999]. Loin d'être stable, l'incidence de la maladie a tendance à augmenter. C'est en particulier le cas dans la plupart des pays en développement et en Europe de l'Est et dans les pays issus de l'ex-Union soviétique.

En France, comme dans la plupart des pays de l'Union européenne, les chiffres de l'incidence déclarée de tuberculose ont régulièrement diminué. Le taux d'incidence pour 100 000 habitants a augmenté transitoirement en 1992-93 puis à nouveau diminué, passant entre 1993 et 1999 de 17,2 à 11 à l'échelle nationale ; l'Ile de France reste la région la plus touchée, les personnes âgées et étrangères ont les taux d'incidence les plus élevés [BEH 2001].

La vaccination par le BCG

Le vaccin BCG dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* mis au point par Calmette et Guérin, qui a perdu sa virulence par atténuation au moyen de 230 passages sur milieu de culture à base de pomme de terre billée glycinée. C'est le vaccin le plus utilisé dans le monde et environ 100 millions d'enfants le reçoivent chaque année.

Les recommandations de l'OMS sont de l'appliquer une fois, par voie intradermique, le plus tôt possible après la naissance, sans contrôle tuberculique ni revaccination ultérieure[3]. Ces recommandations sont basées sur la mauvaise corrélation observée par Fine [4] et Gernez Rieux [5] entre les taux de conversion tuberculique ou la taille de l'induration et l'immunité protectrice.

Une étude plus récente a mis en évidence un effet protecteur du BCG parmi des personnes présentant en majorité une réaction négative au test tuberculinique post vaccinal [6]. Différentes observations ont également souligné que la revaccination n'entraînait pas de protection supplémentaire, et l'expérience finlandaise a démontré que l'arrêt de la revaccination n'a pas eu d'impact négatif sur l'épidémiologie de la maladie.

Les trois quarts des vaccins utilisés dans le monde sont issus de la production locale, et seules certaines sous-souches sont préqualifiées pour la vente par les agences des Nations unies [7].

La politique vaccinale en France

La réglementation a été modifiée par le décret 96-775 du 5 septembre 1996 [8].

La vaccination est obligatoire pour l'enfant à l'entrée en collectivité (y compris chez une assistante maternelle), et à 6 ans à l'entrée à l'école. Elle s'applique également à certaines catégories professionnelles, et les étudiants de ces professions.

Sont considérés comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale les personnes ayant un test tuberculinique positif ou celles qui peuvent faire état de deux vaccinations, même anciennes, réalisées par voie intradermique, sauf si le médecin du travail les considère comme particulièrement exposées.

Seul le vaccin tuberculeux lyophilisé Pasteur est distribué en France pour usage intradermique. Chez l'enfant de plus d'un an, le volume à injecter est de 0,1 ml et une demi-dose avant un an. La réalisation technique d'une injection intradermique de vaccin est difficile, c'est pourquoi, dans la pratique courante, il est devenu habituel d'utiliser le vaccin BCG par piqûres multiples pour les enfants de moins de 3 ans.

Une étude de l'hypersensibilité retardée induite par cette technique vaccinale et ce vaccin montre que le pourcentage de

réactions tuberculiques positives, mesurées par IDR à 10 unités est de 75% contre 95% après vaccination par voie intradermique [9].

La couverture vaccinale chez les enfants de 2 ans est de 84 % en 2000, et de 95 % à l'âge de 6 ans (chiffres provisoires).

Un contrôle tuberculinique est recommandé entre 3 et 12 mois après la vaccination, et entre 10 et 12 ans. Bien qu'on n'ait jamais mis en évidence son réel intérêt, une réaction négative à un test effectué par intradermo-réaction doit conduire à la revaccination. La loi n'impose cependant pas plus de deux vaccinations par voie intradermique.

Une augmentation du diamètre de l'induration de la réaction de Mantoux de 10 mm ou davantage entre deux contrôles successifs doit faire suspecter une surinfection tuberculeuse.

Effets indésirables et contre-indications du BCG

Bien que les vaccins BCG soient considérés comme très sûrs, ils figurent aussi parmi les plus réactogènes qui soient utilisés.

Le BCG est le seul vaccin d'usage courant qui provoque une réaction locale. Une cicatrice subsiste chez la plupart des sujets vaccinés et constitue une indication utile, bien qu'imparfaite, d'une vaccination antérieure par le BCG.

L'administration intradermique du BCG, délicate quel que soit l'âge du sujet, l'est particulièrement 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. Le changement des souches de vaccin utilisées dans différents pays a entraîné des erreurs programmatiques et l'apparition de poussées de réactions indésirables.

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].

Les 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 ont 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 que les sujets présentant une infection symptomatique par le VIH (SIDA) de la vaccination systématique par le BCG à la naissance.

Les pays industrialisés ont tendance à avoir des directives plus strictes sur les contre-indications aux vaccins que les pays en développement.

Les contre-indications définitives sont les déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire (incluant les infections par les virus de l'immunodéficience humaine VIH). Dans le cas particulier des enfants nés de mère séropositive pour le VIH, il est nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant, déterminée par immunotransfert (Western Blot), avec l'apport éventuel des techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté et le vacciner au besoin.

Protection conférée par le BCG

C'est une prévention primaire qui vise à infecter le sujet avec un vaccin atténué avant le premier contact infectant avec le bacille de Koch.

Aucun test de laboratoire n'est corrélé avec le pouvoir protecteur. Il n'y a pas de relation exacte entre la protection et la concentration du vaccin en unités reviviscibles. L'existence et la taille d'une

cicatrice ainsi que l'importance de l'allergie tuberculique post-vaccinale étaient classiquement considérés comme des arguments indirects de bonne qualité de protection individuelle.

La protection directe conférée par le BCG contre la tuberculose a été évaluée grâce à de nombreuses études. Deux méta-analyses ont été publiées au début des années 1990.

Celle de Rodrigues et al [10] conclue à une efficacité du BCG sur la prévention des formes extra-pulmonaires de tuberculose (méningites et miliaires) de l'ordre de 86%, (IC 95%=65-95%) pour les essais contrôlés randomisés et de 75% (IC 95%=61-84%) pour les études cas témoins. Les résultats concernant la tuberculose pulmonaire ont été jugés par les auteurs trop hétérogènes pour permettre une estimation moyenne du pouvoir protecteur.

L'étude de Colditz et al [11] a abouti à une estimation de 49% pour l'efficacité du BCG contre les formes pulmonaires, de 78% contre les formes disséminées, de 64% contre les formes méningées seules et de 71% contre les formes létales. Aucune de ces deux études n'a pu estimer la durée de la protection.

Au total, l'efficacité du BCG contre les méningites et les miliaires tuberculeuses semble aujourd'hui établie, sans qu'il soit possible faute de données d'étendre ces résultats aux autres formes extra-pulmonaires. Les hypothèses émises pour expliquer la très grande hétérogénéité des résultats des études portant sur la prévention contre les formes pulmonaires incluent la diversité des souches de BCG utilisées, et la diversité de la prévalence dans l'environnement des mycobactéries atypiques. La faible protection contre les formes pulmonaires trouvée dans certaines études serait le reflet d'une moins bonne spécificité du diagnostic de tuberculose dans sa forme pulmonaire ou d'une relation entre l'efficacité et l'âge d'administration du vaccin (les formes extrapulmonaires étant plus fréquentes chez l'enfant).

Cependant, l'équipe de Colditz a publié en

1995 [12] une seconde méta-analyse de l'efficacité du BCG, basée sur les seuls articles pour lesquels les données permettaient d'évaluer l'efficacité du BCG administré au nouveau-né et au nourrisson. Cette étude a conclu à un pouvoir protecteur contre l'ensemble des formes de tuberculose d'au moins 50% pendant 10 ans.

Les estimations françaises sont en accord avec ces résultats. L'enquête de l'Institut Pasteur de Lille a conclu à une protection conférée par le BCG pendant 20 ans de 83,6% contre les formes extra-pulmonaires de tuberculose et de 54,5% contre la tuberculose pulmonaire[5].

Une étude de la tuberculose méningée selon les antécédents de BCG menée chez des enfants de moins de 15 ans dans le Bas Rhin entre 1965 et 1984 donne une estimation du taux de protection conférée par le BCG contre la méningite tuberculeuse de 91% [13]. Ce chiffre est proche de l'estimation fournie par la surveillance active de la méningite tuberculeuse chez l'enfant en France, qui a permis en 1990 d'estimer le taux d'efficacité du BCG chez les enfants de moins de 5 ans à 87,5% [14].

Cette dernière étude renseigne aussi sur le pronostic des méningites tuberculeuses : parmi les six cas, trois sont décédés en moins de 15 jours.

Le BCG aurait également un effet protecteur contre les adénites liées aux mycobactéries environnementales, en particulier *M avium-intracellulare*, et contre la lèpre.

Critères pour envisager d'interrompre la vaccination généralisée

L'OMS considère que malgré ses insuffisances, il est probable que le BCG restera très utile au moins pendant les 10 années à venir pour la vaccination des nourrissons dans les pays d'endémie élevée[7].

L'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires a publié des critères pour décider de la suppression de la vaccination systématique dans les pays où la prévalence de la tuberculose est faible[15]. Avant d'envisager d'arrêter ou de modifier sa politique de vaccination par le BCG, le pays doit s'assurer que certaines conditions sont remplies :

- Il existe un programme efficace de lutte contre la tuberculose
- Il existe un système de surveillance fiable
- L'impact négatif de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine a été pris en compte.

L'analyse de la situation française au regard de ces conditions conduit aux résultats suivants : la diminution presque continue de l'incidence de la tuberculose, la stagnation de la prévalence des formes multirésistantes à 0,5% depuis 1993 et la faible proportion des souches résistantes à l'isoniazide ou la rifampicine sont des témoins d'une prise en charge efficace de la maladie.

Les données relatives au nombre de tuberculeux séropositifs vis à vis du VIH conduisent à relativiser l'impact potentiel de l'infection à VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose.

Les critères proprement dits sont les suivants :

- Le taux d'incidence annuel sur les trois dernières années des cas présentant des bacilles acido-alcool-résistants à l'examen microscopique des expectorations doit être inférieur à 5 pour 100 000. Ce taux, évalué en France sur les 7 années 1993-1999 est de 4,5 pour 100 000.
- Ou le taux d'incidence annuel sur les 5 dernières années des cas de méningites chez les enfants de moins de cinq ans doit être inférieur à 1 pour 10 millions d'habitants. Ce taux a été

estimé en France de 1995 à 1999 à 0,6 pour 10 millions d'habitants.

- Ou le risque annuel d'infection de tuberculose doit être inférieur à 0,1%. Ce risque est impossible à mesurer en France du fait de la généralisation du BCG.

Au total, la situation épidémiologique actuelle en France est très proche des valeurs proposées par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG, et des réflexions sont actuellement menées sur cette éventualité. Faut-il arrêter totalement les revaccinations ? Faut-il arrêter le suivi des réactions tuberculiques post-vaccinales ? Faut-il réserver la vaccination à des populations à risque ? Faut-il ne conserver que la technique intradermique ?[16].

Mise au point et évaluation de nouveaux vaccins

L'impact de la vaccination BCG sur la mortalité par tuberculose est estimé par l'OMS à 5% ce qui démontre à l'évidence la nécessité de disposer de vaccins améliorés.

Plusieurs voies de recherche sont actuellement poursuivies pour mettre au point un vaccin antituberculeux plus efficace.

Le décryptage complet des génomes par séquençage systématique de *Mycobacterium tuberculosis*, les outils pour isoler, transférer, voire inactiver le matériel génétique progressent et l'absence de variation antigénique encourage la recherche d'antigènes protecteurs et de nouvelles souches atténuées à potentiel vaccinal.

Depuis 1997, plus de 170 candidats vaccins ont été testés sous contrats avec les National Institutes of Health des Etats Unis.

Quatre approches sont actuellement considérées, l'approche « vaccins sous-unités », l'approche « ADN nu », l'approche « vaccins vivants atténués », et l'approche basée sur des vecteurs vivants atténués non mycobactériens, comme les salmonelles ou la vaccine [17, 18].

Toutes ces recherches laissent espérer des améliorations de la prévention vaccinale de la tuberculose pour les prochaines années, et augurer de modifications dans la politique vaccinale en France.

Conclusions

Le BCG est indiscutablement utile à la naissance dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée. Il évite aux enfants des formes graves et invalidantes de tuberculose.

Son utilité est discutable dans les pays où la prévalence est faible. Quant à son utilisation chez les adolescents et les adultes, elle est loin de faire l'unanimité, pas plus que les revaccinations. Des études sur de nouveaux vaccins plus efficaces sont en cours.

Références

- [1] Lutte contre la tuberculose. Progrès réalisés en 1995-1997. WHO Wkly Epidemiol Rec 1999 ;74 :217-27.
- [2] Decludt B, Campese C. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1998 et 1999. Bull Epidemiol Hebd 2001 ;10 :41-3.
- [3] WHO Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. WHO Wkly Epidemiol Rec 1995 ;70 :229-31.
- [4] Fine PE. The BCG story :lessons from the past and implications for the future. Rev Infect Dis 1989 ;11 Suppl 2 :S353-9.
- [5] Gernez-Rieux C, Gervois M. Protection conférée par le BCG pendant les vingt ans suivant la vaccination. Bull WHO 1973 ;48 :139-54.
- [6] Al-Kassimi FA, Al-Hajjal MS, Al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the Protective Effect of Neonatal BCG Correlate with Vaccine-included Tuberculin Reaction ? Am J Resp Crit Care Med 1995 ;152 :1575-78.
- [7] Le BCG dans les programmes de vaccination. WHO Wkly Epidemiol Rec 2001 ;76 :33-39.
- [8] Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant le Code de la santé publique. J.O. du 5 septembre 1996.
- [9] Feurs E, Grosset J. Usage courant de la vaccination antituberculeuse et tests tuberculiniques, auprès des enfants du Val-de-Marne, à l'entrée à l'école primaire. Bull Epidemiol Hebd 1994 ; 42 : 197-8.
- [10] Rodrigues LC, DiwanVK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993 ;22 :1154-8.
- [11] Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994 ;271 :698-702.
- [12] Colditz GA, Berney CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick, Fineberg HV. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis :meta-analysis of the published literature. Pediatrics 1995 ;96 :29-35.
- [13] Lotte A, Burghard G, Petitjean R, Perdrizet S, Cooreman J, Lert F, Rempp M, Pierau F. Diminution du risque de méningite tuberculeuse chez les enfants en France. Influence de la vaccination par le BCG. Bull UICTMR 1988 ;63-4.
- [14] Schwoebel V, Hubert B, Grosset J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. Lancet 1992 ;340 :611.
- [15] International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programme using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. Tubercle Lung Dis 1994 ;75 :179-80.
- [16] Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Institut de Veille sanitaire, Juillet 2001.
- [17] Collins HL, Kaufmann HE. Prospects for better tuberculosis vaccines. Lancet Infect Dis 2001 ;1 :21-8.
- [18] Ginsberg AM. What's new in tuberculosis vaccines ? Bull World Health Organ 2002;80:

PREVENTION DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT CHIMIOPROPHYLAXIE

I- Introduction

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,
- Le traitement préventif des enfants apparemment sains vivant au contact d'un tuberculeux contagieux ou chimioprophylaxie.

Dans les pays en développement et lorsque l'incidence de la maladie reste élevée, l'essentiel de l'action doit concerner le dépistage et le traitement correct des malades reconnus : c'est la meilleure approche à long terme pour réduire la fréquence de la tuberculose de l'enfant.

La chimioprophylaxie appliquée aux enfants asymptomatiques âgés de moins de 5 ans a pour but de réduire le risque de progression de l'infection vers la tuberculose maladie.

Si elle n'a aucun impact sur la transmission de la maladie, elle réduit de façon significative la morbidité tuberculeuse chez l'enfant : elle permet une réduction du risque de contracter une tuberculose maladie de 80 à 90%.

Dans les pays développés où l'incidence de la maladie est faible, cette mesure contribue à un meilleur contrôle de la maladie et concerne toutes les tranches d'âge de l'enfance.

Dans les pays en développement, où les ressources sont affectées prioritairement au traitement des cas de tuberculose maladie, elle n'est recommandée que pour les groupes à risque.

II- Bases épidémiologiques : (du traitement chimioprophylactique)

1- Le **risque d'infection par mycobactérium tuberculosis** :

Les enfants exposés à une source de contamination (une personne vivant sous le même toit présentant une tuberculose pulmonaire à microscopie positive) ont un risque élevé d'être infectés par le bacille de la tuberculose.

Les facteurs de risque pour l'acquisition de l'infection tuberculeuse sont :

- Le contact étroit avec un tuberculeux contagieux
- Le statut économique (pauvreté),
- La malnutrition,
- La promiscuité

L'apparition de l'infection peut prendre jusqu'à 3 mois après la contamination.

Le risque d'infection tuberculeuse chez les sujets contact est fonction de la proximité du contact et est fortement corrélé à l'intensité et à la durée du contact.

Plusieurs études ont montré que la prévalence était nettement plus élevée lorsque le contact est étroit et prolongé (personnes partageant la même chambre, contage familial).

2- La tuberculose maladie : Facteurs de risque.

Après une contamination par le bacille tuberculeux, le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est estimé à :

- 43 % avant l'âge de 1 an
- 24 % entre 1 et 5 ans
- 15 % entre 11 et 15 ans

Ainsi 50% des enfants de moins de 1 an vont développer une tuberculose, et 25% environ des enfants de moins de 5 ans.

Dans l'étude Madras (Inde) la survenue des formes aiguës (méningite et miliaire) est de 5 à 10% chez les nourrissons, et de 1% après 2 ans.

La période où le risque est maximum se situe au cours des 2 premières années suivant l'infection tuberculeuse : le passage de l'infection à la maladie se fait dans la 1^{ère} année dans 54% des cas et avant la 2^{ème} année dans 82% des cas.

Plusieurs facteurs accroissant le risque de passage d'une infection

latente par M. tuberculosis à la tuberculose maladie ont été identifiés.

Les plus importants chez l'enfant sont :

- le jeune âge
- le terrain immunitaire
- les facteurs génétiques
- les conditions économiques
- les difficultés d'accès aux soins

Ainsi le jeune âge constitue le principal facteur de risque : chez les enfants de moins de 5 ans le risque de voir progresser une infection tuberculeuse latente vers une tuberculose maladie est plus élevé que dans toute autre tranche d'âge et le risque de développer une forme grave (méningite, miliaire) est plus important. L'incidence de la maladie après l'infection diminue avec l'âge et est voisine de celui de l'adulte (15% après l'âge de 10 ans).

Ces risques justifient chez le jeune enfant de moins de 5 ans une attitude thérapeutique différente de celle préconisée pour les adultes.

III- Modalités du dépistage enfants-contact : (dans l'entourage d'un tuberculeux à microscopie positive)

Compte tenu des données épidémiologiques qui précèdent les enfants de 0 à 15 ans ayant été en contact avec un tuberculeux contagieux doivent être examinés le plus rapidement possible pour identifier parmi eux les cas de tuberculose (infection ou maladie) :

- interrogatoire
- examen clinique complet
- examen radiologique : radio du thorax face et profil

- test tuberculique par voie intradermique

Le test tuberculique cutané est actuellement le seul moyen valable pour dépister les sujets infectés par le bacille tuberculeux .

Les directives nationales (2001) préconisent :

1- S'il existe des signes cliniques et/ou radiologiques évoquant la possibilité d'une tuberculose :

Un bilan précis doit être effectué si possible en milieu hospitalier :

- Examen microscopique direct et par culture du liquide des tubages gastriques ou des crachats chez l'enfant de plus de 10 ans.
- Examen bactériologiques ou anatomopathologiques des liquides pathologiques ou des prélèvements biopsiques.

La décision thérapeutique sera fonction des résultats de ces investigations.

2- L'enfant est apparemment sain : il n'y a pas de signes cliniques ou radiologiques.

La décision sera prise en fonction du statut vaccinal et du résultat du test tuberculique. Il est essentiel dans cette démarche que la réalisation du test tuberculique soit faite par une personne bien entraînée.

• La cicatrice vaccinale est absente :

- ✓ Si la réaction tuberculique est inférieure à 10 mm : l'enfant devra être vacciné par le BCG quel que soit son âge,
- ✓ si la réaction tuberculique est égale ou supérieure à 10 mm :

- enfant de moins de 5 ans : chimioprophylaxie INH 5 mg/Kg/j pendant 6 mois.

- enfant de plus de 5 ans : doit être revu et examiné en cas de symptômes.

• La cicatrice vaccinale est présente :

- ✓ Si la réaction tuberculique est inférieure à 15 mm : l'enfant ne fera l'objet d'aucune prescription et revu et examiné en cas d'apparition de symptômes quelque que soit l'âge.

- ✓ Si la réaction tuberculique est égale ou supérieure à 15 mm :

- Enfant de moins de 5 ans : chimioprophylaxie INH 5 mg/Kg/j pendant 6 mois

- Enfant de plus de 5 ans : doit être revu et examiné en cas de symptômes.

3. Cas particulier du nouveau né et du nourrisson de moins de 6 mois : (dont la mère est atteinte de tuberculose contagieuse) :

Le nouveau né ou nourrisson est dans ce cas exposé à un risque de contamination important.

Dans tous les cas la mère malade doit recevoir le traitement standard qui correspond à son cas, elle ne doit pas être séparée de son enfant et elle doit l'allaiter normalement ;

- ✓ S'il existe des signes cliniques et /ou radiologiques évocateurs de tuberculose chez le nouveau né ou le nourrisson : le traitement 6 mois doit être administré.

- ✓ Chez le nouveau né apparemment sain, la conduite à tenir dépend essentiellement du moment où la

tuberculose maternelle a été retenue et a commencé à être traitée :

- si la mère a commencé son traitement plus de 2 mois avant la naissance et que ses frottis sont négatifs avant l'accouchement : vaccination par le BCG (sans chimioprophylaxie)
- si la mère a commencé son traitement moins de 2 mois avant l'accouchement ou moins de 2 mois après et que ses frottis sont positifs : chimioprophylaxie de 6 mois par INH seul, vaccination BCG à la fin de la chimioprophylaxie.
- si la mère a contracté la tuberculose et a vu son traitement institué plus de 2 mois après l'accouchement : INH 6 mois puis BCG à la fin de la chimioprophylaxie comme précédemment.

IV- Quelle chimioprophylaxie

L'efficacité du traitement des enfants contact 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 12mois 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 (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.

Ce traitement est habituellement bien accepté et bien toléré par l'enfant.

D'autres alternatives thérapeutiques sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Modalités de la chimioprophylaxie :

Médicaments	Durée	Origine
INH 5mg/Kg/j (max 300 mg/j)	6 mois	OMS ,1999
INH 5mg/Kg/j	6 mois	UICTMR, 1996
INH 5mg/Kg/j	9 mois	Canada, 1998
INH 5mg/Kg/j	9 mois	ATS, AAP*,2000
RH ou INH	3 mois 6 mois	British Thoracic Society, 1995
RH	3 mois	France, société de Pathol Infect,1995

* American Thoracic Society , American Academy of Pediatrics

IV- Recommandations de l'OMS et de l'UICTMR : (pour les pays en développement)

- Tous les enfants de moins de 5 ans vivant sous le même toit qu'un patient à frottis positif et **ayant des symptômes évocateurs de**

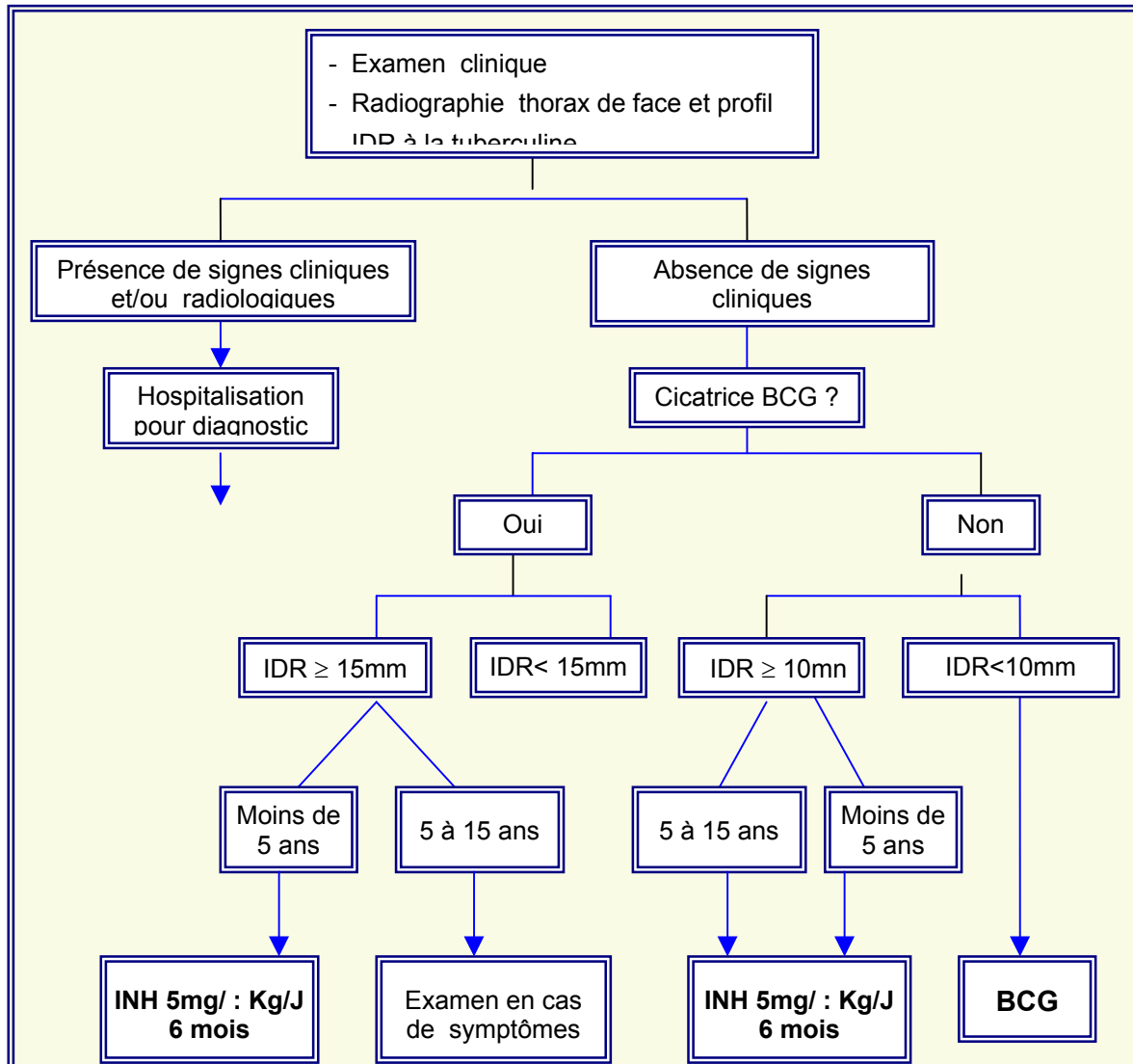
tuberculose : doivent recevoir un traitement antituberculeux.

- Tous les enfants de moins de 5 ans **apparemment sains** doivent recevoir une chimioprophylaxie comprenant de l'isoniazide chaque jour à la dose de 5 mg/Kg/j pendant 6 mois.

En Algérie, une réflexion sur l'adoption de nouvelles règles de chimioprophylaxie est nécessaire ; mais il est essentiel de rappeler qu'avant de proposer une chimioprophylaxie chez un enfant contact il faut éliminer une tuberculose maladie sur la base des examens clinique et paracliniques.

Directives nationales 2001 :

ENFANT CONTACT D'UN TUBERCULEUX CONTAGIEUX



Bibliographie

- [1] T. Anane, Thèse de DSM, : Problèmes posés par la tuberculose de l'enfant en Algérie, Perspectives d'avenir, Alger, 1987
- [2] T. Anane et Coll : Analyse de la chimiothérapie courte de 6 mois en Algérie Editions Springer-Verlag Paris, 1998/119-130,
- [3] G. Pons, D. Gendrel et J. Grosset. Les médicaments de la tuberculose de l'enfant. Edition Springer-Verlag, Paris, 1998
- [4] Gendrel D et Coll : Hépatotoxicité de l'association isoniazide-rifampicine chez l'enfant africain. Arch Fr Pediatr 1989 ; 46 : 1357-1361
- [5] WHO, Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis, WHO/TUB/91 WHO, Geneva, 1999, 161
- [6] H.L. Rieder Interventions for tuberculosis control and elimination, Document UICT, 2002
- [7] Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse, Première édition, UICT, 1999
- [8] G. Tournier et A. Clément : les éléments du diagnostique : IDR et Bactériologie . Table Ronde sur la tuberculose de l'enfant : J.P.P, Medecine-Sciences Flammarion, 1997 : 67-73
- [9] D. Gendrel et A. Bourillon . Table Ronde sur la tuberculose de l'enfant : Traitement de la tuberculose de l'enfant. J.P.P, Medecine-Sciences Flammarion , 1997 79-86
- [10] J. Starke. Resurgence of tuberculosis in children. J Pediatr 1992 ; 120 : 839-55
- [11] Guide de la tuberculose pour les pays à faibles revenus. 4^{ème} édition, UICTMR, 1996
- [12] République Algérienne Démocratique et Populaire. Programme national de lutte contre la tuberculose. Manuel de lutte antituberculeuse à l'usage des personnels médicaux, Alger, 2001
- [13] C. Olivier. L'intradermoréaction à la tuberculine. Arch Pediatr 2000 ; 7 suppl 3/559-64 ;
- [14] V. Gajdos, C. Delecourt l'intradermoréaction pour le diagnostic de la tuberculose de l'enfant. Arch Pediatr 1999 ; 461-4 ;
- [15] J. Grosset. Histoire naturelle du bacille tuberculeux Editions Springer-Verlag Paris, 1998 / 73-84
- [16] Guerin N, Levy-Bruhl D, Picolet H. Les tests tuberculiques par voie intradermique : comparaison des tuberculines RT23 et Mérieux dans différentes populations. Med Mal Inf 1995 ; 25 : 402-5
- [17] A. Trébucq. L'éthambutol doit-il être recommandé en traitement de routine dans la tuberculose de l'enfant ; une revue de la littérature ; Int J Tuberc Lung Dis 1997 ; 1(1) : 12-15
- [18] P. Chaulet, SM Mazouni . Les médicaments de la tuberculose de l'enfant ; effets indésirables et surveillance du traitement. Editions Springer-Verlag Paris, 1998 / 73-84