

TUBERCULOSE DE L'ENFANT

PR TOURAB – BOUCHAIR N

Année 2019 – 2020

OBJECTIFS

1. Rappeler l'histoire naturelle du BK.
2. Définir les différentes formes anatomo-cliniques de la tuberculose chez l'enfant avec les critères diagnostiques.
3. Rappeler le principe, la technique de l'IDR à la tuberculine et son interprétation en fonction du statut vaccinal.
4. Rappeler le schéma thérapeutique national en insistant sur les présentations des médicaments antituberculeux, les indications, les modalités de surveillance.
5. Rappeler les différentes étapes de la prévention de la tuberculose en Algérie

INTRODUCTION

La tuberculose reste un problème d'actualité partout dans le monde. En 2016, l'OMS estimait que 1 million d'enfants ont développé la tuberculose, soit 10 % de l'ensemble des cas.

Le diagnostic positif de tuberculose est difficile chez l'enfant car il s'agit de formes récentes (TBC primaire ou initiale). Il est rarement établi sur une certitude bactériologique ; il repose le plus souvent sur une discussion de présomption.

Le traitement de la tuberculose est actuellement bien standardisé. Il s'agit d'une chimiothérapie de courte durée (schéma national).

RAPPELS

L'agent causal est le mycobactérium tuberculosis ou bacille de KOCH (BK).

L'homme malade est le réservoir principal du BK. Il s'agit le plus souvent d'une TBC pulmonaire cavitaire bacillifère (BK+). Le risque de contagion est d'autant plus important que le contact est étroit et que les lésions pulmonaires du malade sont étendues. Enfin, plus l'enfant est jeune, plus grand est le risque d'être contaminé.

Dans l'entourage d'un cracheur de BK :

- 10% des adultes vont développer une TBC.
- 50% des enfants de moins de 1 an et 25% de moins de 5 ans.
- 10 à 15% des adolescents (variations d'exposition).

Le BK pénètre par voie aérienne jusqu'au niveau des alvéoles où il va entraîner des réactions immunologiques à médiation cellulaire. Le macrophage phagocyte le BK et tente de le détruire ; la destruction est le plus souvent partielle ; le BK continue sa multiplication dans le macrophage. Un follicule tuberculeux se forme et peut évoluer de différentes façons (figure1.) :

- Guérir spontanément et disparaître ou laisser une calcification.
- Se propager rapidement et précocement par voie lymphatique et hématogène entraînant une tuberculose aiguë (méningite, miliaire) ou localisée (foie, rein, os,..)

- Ou encore subir des modifications physicochimiques (caséification puis liquéfaction) permettant la survie du BK pendant une longue période avec le risque de tuberculose de réactivation ou de tuberculose post-primaire qui est en règle pulmonaire.

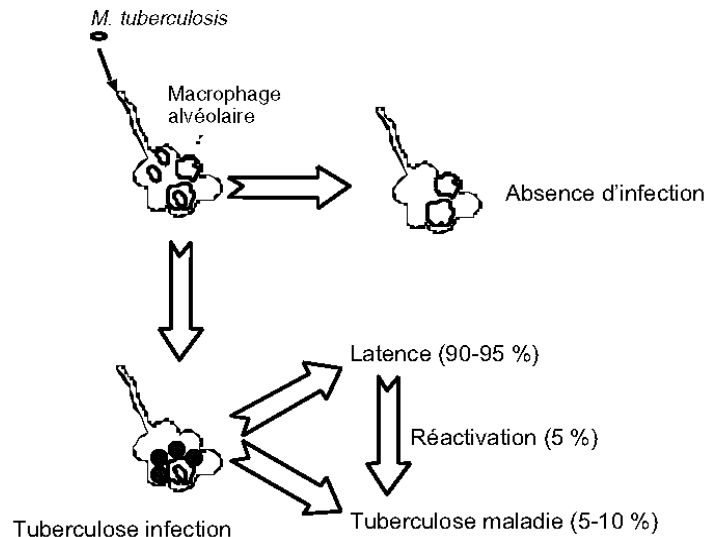


Figure 1. Histoire naturelle du BK

ASPECTS CLINIQUES

A / TUBERCULOSE PRIMAIRE OU INITIALE

1- tuberculose infection : primo-infection tuberculeuse latente :

Il s'agit d'enfants infectés (90% après le premier contact du BK) sans être malades : il n'y a aucune manifestation clinique et /ou radiologique. Cet état se traduit par une positivité des réactions cutanées à la tuberculine.

2-Primo-infection patente : primo-infection symptomatique

Il s'agit d'une tuberculose maladie car il existe une symptomatologie.

2.1 – Signes cliniques

L'expression clinique de la maladie est variable :

- Découverte par un examen systématique ou dans le cadre d'une enquête familiale.
- Des signes peu spécifiques, mais attirent l'attention par leur persistance : fièvre d'allure variable, volontiers prolongée, asthénie, anorexie, amaigrissement ou stagnation pondérale, sueurs nocturnes. Les signes respiratoires sont discrets (toux++), mais traînants.
- Rarement, des tableaux bruyants mais classiques dont l'existence fait évoquer en premier la tuberculose :
 - Erythème noueux : noues enchâssés dans le derme, rougeâtres, violacées, douloureuses, siégeant sur la face antérieure des jambes et la face postérieure des avants bras.
 - Kératoconjonctivite phlycténulaire.
 - Typhobacillose de LANDOUZY : tableau rappelant celui d'une fièvre typhoïde.

2.2 – Signes radiologiques

Devant toute suspicion de tuberculose, il faut demander **une radiographie du thorax face en inspiration et en expiration et un profil.**

Les aspects radiologiques observés :

- Soit une adénopathie médiastinale, hilare, unilatérale ;
- Soit un complexe primaire typique, avec un nodule intra parenchymateux (chancre d'inoculation) et une adénopathie hilare satellite ;
- Soit une adénopathie compliquée d'un trouble de ventilation se manifestant par une opacité segmentaire ou lobaire, pouvant évoluer vers une atélectasie ou encore un emphysème obstructif localisé

B. TUBERCULOSE AIGUE DISSEMINÉE POST- PRIMAIRE

1 – Méningite tuberculeuse

Devenue rare, elle survient 2 – 12 mois après la primo-infection, favorisée par le contact massif et le jeune âge.

Le début est insidieux marqué par une fièvre, une apathie, une anorexie, une irritabilité, des troubles du sommeil, un refus de s'alimenter ; des convulsions peuvent inaugurer le tableau clinique qui constitue l'association : céphalées, épisodes convulsifs, paralysie oculomotrice, altération de l'état de conscience. La survenue d'un coma annonce le décès ou des séquelles neurologiques graves.

Le diagnostic repose sur l'analyse du LCR obtenu par ponction lombaire ; classiquement le LCR est clair (parfois jaune citrin), riche en cellules lymphocytaires avec une hyperprotéinorachie, une hypoglycorachie et une hypochlorurorachie. La recherche du BK est rarement positive à l'examen direct mais variable en culture.

La radiographie du thorax peut être normale ou montrer une miliaire.

Le scanner cérébral doit être réalisé systématiquement à la recherche d'une hydrocéphalie (constante dans les méningites TBC) ou d'autres lésions : tuberculomes, abcès,...

2 – Miliaire tuberculeuse

Elle traduit la dissémination hématogène aiguë et précoce du BK dans les 2 champs pulmonaires. Elle survient donc rapidement après une primo-infection tuberculeuse, plus volontiers chez le nourrisson (avant 5 ans).

Elle se présente comme une maladie générale et progressive avec fièvre élevée, torpeur et détresse respiratoire. L'auscultation pulmonaire est normale.

La radiographie du thorax objective un syndrome interstitiel pur constitué de micronodules de 1 à 2 mm, identiques mais distincts les uns des autres et étendus aux 2 poumons.

Devant toute miliaire tuberculeuse, il faut réaliser un bilan d'extension recherchant une atteinte méningée (fond d'œil à la recherche des tubercules de BOUCHUT, ponction lombaire) et systémique (hépatomégalie, splénomégalie, cœur,

C- TUBERCULOSE POST PRIMAIRE, DE REINFECTION OU DE REACTIVATION

1. **Tuberculose pulmonaire commune**, post-primaire (habituellement chez le grand enfant, de plus de 10 ans), caverneuse ou non caverneuse.

Elle se manifeste par des symptômes subaigus : toux persistante, hémoptysies, amaigrissement, perte de l'appétit, fièvre vespérale et sueurs nocturnes. La radiographie thoracique objective des lésions parenchymateuses non caverneuses (nodules ou « infiltrats ») ou parfois caverneuses, siégeant de préférence dans les lobes supérieurs des poumons.

2. Tuberculose pleurale

La pleurésie sérofibrineuse est rare avant 2 ans ; elle est plus fréquente chez le grand enfant. Le liquide pleural est inflammatoire (exsudat riche en protéines > 30g/l) et lymphocytaire. La recherche de BK à l'examen direct est rarement positive. La biopsie pleurale peut identifier le follicule tuberculeux ; elle n'est envisagée qu'à partir de l'âge de 14 ans (aiguille d'ABRAHAMMS).

3. Formes extra respiratoires

3.1 – Tuberculose abdominale

Les aspects cliniques sont multiples :

- Atteinte ganglionnaire : adénopathies ou une masse posant un problème de diagnostic différentiel avec le lymphome.
- Atteinte péritonéale de diagnostic difficile car le tableau clinique n'est pas spécifique : troubles du transit, douleurs abdominales, rarement tableau d'occlusion. L'ascite est inconstante (exsudat lymphocytaire riche en protéines).
- Atteinte intestinale iléocæcale : difficile à distinguer d'une maladie de Crohn.

3.2 – Autres formes de tuberculose

- Tuberculose ganglionnaire : première localisation extra pulmonaire. Les adénopathies peuvent être superficielles (cervicales ++) ou profondes (médiastinales). Il y'a souvent un problème de diagnostic différentiel
- Tuberculose ostéoarticulaire : exceptionnelle / la localisation rachidienne est la plus fréquente : « Mal de Pott »
- Tuberculose urogénitale : exceptionnelle
- Péricardite tuberculeuse : rare mais grave, elle a tendance à évoluer vers la constriction : PCC = péricardite chronique constrictive.

DIAGNOSTIC

En plus des données cliniques et radiologiques spécifiques à chaque localisation, le diagnostic repose sur les éléments suivants :

1. La recherche d'un contage par un interrogatoire (un sujet malade) et surtout une enquête familiale qui consiste à faire une radiographie du thorax et une IDR à la tuberculine aux différents membres de l'entourage en sachant **que le contage est familial dans plus de la moitié des cas.**

2. L'étude de l'allergie tuberculinique

Le principe est de rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T (CD4 et CD8).

Les deux tuberculines utilisées sont :

- Tuberculine RT23 du Statens institut de Copenhague : tuberculine de référence de l'OMS ; elle est dosée à 2UI de dérivé protéique purifié (PPD) pour 0,1 ml.
- Tuberculine Mérieux /Pasteur : PPD IP48 sous forme lyophilisé avec 1ml de solvant, dosée à 10 UI pour 0,1ml.

Technique d'utilisation

L'IDR à la tuberculine est le test quantitatif recommandé par l'OMS. La technique doit être rigoureuse

- Injection intra dermique stricte ; on utilise des aiguilles intra dermiques courtes (1cm), fines, à biseau court (seringue en plastique à insuline graduée au 1/10^{ème} de millimètre ou seringue oméga rarement disponible).
- On injecte une quantité déterminée de tuberculine : 0,1 ml (10UI) d'IP48 ou 0,1ml (RT23).
- Après nettoyage à l'eau, l'injection se fait au niveau de la face antérieure de l'avant bras ; l'aiguille est enfoncée parallèlement à la peau bien tendu jusqu'à disparition du biseau, orienté vers l'extérieur ; on obtient une papule avec autour un aspect « peau d'orange » (avec caractère exsangue de l'injection).
- La lecture se fait après 72 heures en mesurant le diamètre transversal de l'induration et non celui de la peau. La papule peut être surmontée par des phlyctènes : IDR phlycténulaire.

Interprétation de l'IDR à la tuberculine :

L'IDR indique une infection chez tout enfant si elle est :

- ≥ 10 mm, quelle que soit l'immunisation par le BCG
- ≥ 5 mm chez l'enfant immunodéprimé : infection par le VIH, malnutrition sévère....
- IDR phlycténulaire = positive++

Attention !

- **Une IDR positive ne permet pas de distinguer une infection tuberculeuse d'une maladie tuberculeuse active**
- **A l'inverse, une IDR négative ne permet pas d'exclure une maladie tuberculeuse active.**

Faux négatifs

- Liés à la technique
 - o Mauvaise conservation de la tuberculine
 - o Injection sous cutanée
 - o Mauvaise technique
- Liés à l'enfant
 - o Nouveau-né et nourrisson de moins de 6 mois
 - o Infections virales
 - o Traitement immunosuppresseur et corticoïdes
 - o Test fait moins de 3 mois après le contage
 - o Tuberculoses aiguës graves (miliaire – méningite)
 - o Pathologies annergisantes : LMNH ; HDK, BBS

Faux positifs

- Dose excessive de tuberculine
- Infection à mycobactéries atypiques
- Effet Booster : deux tests cutanés réalisés en moins de 4 – 6 semaines d'intervalle.

3. La bactériologie

La nature des produits soumis à l'examen bactériologique dépend de la localisation de l'infection.

Les prélèvements doivent être envoyés immédiatement au laboratoire sinon il faut les conserver au froid pas plus de 5 à 10 jours.

Prélèvement	Technique
- Crachats Déglutis - Sécrétions Bronchiques - Liquide Pleural - Liquide Péritonéal - Liquide Péricardique - LCR - Liquide Articulaire - Urines - Biopsies d'organes	- Tubages gastriques répétés - Broncho aspiration - Ponction pleurale - Ponction d'ascite - Ponction péricardique - Ponction lombaire - Ponction articulaire - Règles d'asepsie - Chirurgicales ++/ponctions

Les méthodes d'examens :

1. Méthodes classiques : examen direct avec coloration de Ziehl Nelson et culture sur milieu de Lovenstein Johnson (lecture dès le 28^{ème} jour → 40^{ème} jour voire plus).
2. Méthodes modernes
 - Des techniques de culture plus rapides : système BACTEC : une méthode radioactive de Détection rapide sur milieu liquide (8 -10 jours).
 - PCR
 - Le test Xpert MTB/RIF
 - Le test IGRA (Interféron Gamma Release Assay) : il permet de mesurer la réponse in vitro à des antigènes spécifiques de tuberculose. En plus du coût élevé de ce test, les résultats indéterminés sont fréquents, surtout chez l'enfant de moins de 5 ans. Il ne remplace pas l'IDR.

NB : Un test IGRA positif, tout comme une IDR positive est simplement l'indicateur d'une infection et non la confirmation d'un diagnostic de tuberculose-maladie.

Les critères de diagnostic sont le plus souvent des arguments de présomption, au nombre de quatre :
1. Notion d'un contact proche atteint d'une tuberculose pulmonaire à frottis positif.
2. IDR positive.
3. Symptômes cliniques et / ou images radiologiques compatibles avec le diagnostic de tuberculose ;
4. Elimination d'autres étiologies susceptibles de provoquer les mêmes symptômes

TRAITEMENT

Le traitement de la tuberculose est fondé sur une chimiothérapie spécifique de courte durée qui a un double objectif individuel et collectif.

- Au plan individuel, il guérit les malades atteints de TBC.
- Au plan collectif :
 - Il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination des sujets en stérilisant les sources de l'infection
 - Il prévient l'émergence et/ ou l'amplification de la résistance du bacille tuberculeux aux antibiotiques

La durée du traitement est depuis 1980 de 6 mois. L'association des médicaments en proportions fixes (adultes / enfants) est proposée pour réduire les contraintes liées à l'absorption de plusieurs comprimés.

Les médicaments antituberculeux se divisent en deux groupes :

1. Les Médicaments essentiels

- Isoniazide (H), Rifampicine (R) = les plus puissants / hautement bactéricides et stérilisants. Ils préviennent les résistances lorsqu'ils sont associés.
- Streptomycine (S) = très active sur les BK extra cellulaires (multiplication rapide) : n'a plus de place dans les nouvelles recommandations.
- Pyrazinamide (Z) = très actif sur les BK intra cellulaires (multiplication lente) hautement stérilisant.
- Ethambutol (E) = bactériostatique et permet la prévention des résistances lorsqu'il est associé à RH

Seule l'association des médicaments est capable de détruire tous les bacilles.

Les médicaments sont administrés une fois par jour, le matin à jeun en une seule prise

Tableau I.- Posologie et voies d'administration des antiTBC

Médicaments	Dose (mg/kg/j)	Dose maximale (mg)	Voie d'administration
H (INH)	10 (7 – 15)	300	Orale
R (Rifampicine)	15 (10 – 20)	600	Orale
Z (Pyrazinamide)	35 (30 – 40)	2000	Orale
E Ethambutol)	20 (15 – 25)	1200	Orale

Tableau II.- Associations en proportions fixes (adulte / enfant)

Association médicaments	Dosage cp en mg (adulte)	Dosage cp en mg (enfant)
HR	150/300	50/75
HRZ	150/300/400	50/75/150
HRE	150/300/275	
HRZE	150/300/400/275	

Pour les enfants pesant moins de 25 Kg, les associations de médicaments antituberculeux en proportions fixes se présentent sous forme de comprimés à usage pédiatrique, associant 3 ou 2 médicaments essentiels à une posologie appropriée .

- Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide (75mg + 50mg+150mg)
- Rifampicine + Isoniazide (75 mg + 50mg)
- Ethambutol :100mg

Tableau III. Posologie / enfant dont le poids < 25kg

	Phase d'attaque :2 mois		Phase d'entretien : 4 mois
Poids de l'enfant en kg	RHZ cp pédiatrique 75/50/150	E cp 100 mg	RH cp pédiatrique 75/50
4-7	1	1	1
8 – 11	2	2	2
12 – 15	3	3	3
16 – 24	4	4*	4

*donner un cp = 400mg

Il convient de noter qu'à partir de 25 kg, les enfants peuvent recevoir les doses recommandées pour les adultes et les formulations pour adultes.

2. Les Médicaments de réserve

Ils sont au nombre de quatre et ils sont moins actifs mais plus toxiques que les médicaments essentiels. Ils sont réservés aux cas chroniques et ne sont prescrits que par des pneumo-phtisiologues hospitalo-universitaires.

3. Schémas thérapeutiques :

Tableau III. Schémas recommandés pour les nouveaux patients (OMS, 2014)

Catégorie de maladie tuberculeuse	Phase initiale	Phase d'entretien
- Adénopathie médiastinale d'une primo-infection symptomatique, - Adénopathies tuberculeuses superficielles, - Tuberculose pulmonaire à frottis négatif	2RHZ	4RH
- Tuberculose pulmonaire à frottis positif, - Tuberculose pulmonaire à frottis négatif avec opacités pulmonaires étendues ou disséminées - Tuberculose extra-pulmonaire excepté méningite tuberculeuse et TB ostéo-articulaire	2RHZE	4RH
- Méningite tuberculeuse - Méningite ostéo-articulaire	2RHZE	10 RH
- Tuberculose multirésistante	Traitement individualisé	

➤ **Traitement adjuvant :**

- **Corticothérapie** : Prédnisone = 2 mg/ kg / j pendant 6 semaines (dose pleine = 4 semaines puis dégression sur 2 semaines) ; ses indications sont :
 - Adénopathies médiastinales avec opacité lobaire ou segmentaire évoquant un trouble de ventilation.
 - Miliaire aiguë dyspnéisante
 - Méningite
 - TBC des séreuses
 - Granulome endobronchique
- **Kinésithérapie** ⇒ PITBC compliquée d'une atélectasie et dans la pleurésie.

Surveillance du traitement

Une brève hospitalisation initiale peut être utile pour la mise en place du traitement (surtout pour les nourrissons), et pour faire des tubages gastriques de contrôle en cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive . Il n'est pas nécessaire de faire systématiquement le dosage des transaminases.

La surveillance a pour objectif de chercher les effets secondaires des médicaments (Tab IV ;V ;VI) et d'apprécier l'efficacité du traitement.

Tableau IV.- Modalités de surveillance du traitement

<u>Surveillance</u>	Modalités
2 semaines	Poids, examen clinique, adhésion au traitement, tolérance
2 mois	Poids, examen clinique, adhésion au traitement, tolérance Rx thorax Bactériologie si TP BK+
5 mois	Poids, examen clinique, adhésion au traitement, tolérance Bactériologie si initialement TP BK+
6 mois	Poids, examen clinique, adhésion au traitement, tolérance Rx thorax Bactériologie si initialement TP BK+

Tableau V.- Effets secondaires mineurs

Médicament	Effets secondaires	Conduite à tenir
H	Euphorie, Insomnie Acné du visage Paresthésies des MI	Vérifier la posologie et la prise du médct Traitement dermatologique si aggravation Vérifier la posologie + pyridoxine
R	Troubles digestifs Acné du visage Urines rouges	Traitement symptomatique Traitement dermatologique si aggravation RAS
Z	Arthralgies / Anorexie	Traitement symptomatique
E	Nausées	Traitement symptomatique
S	Striction de la face Nausées / Vertiges	Diminution de la dose Traitement symptomatique

Tableau VI.- Effets secondaires majeurs

Effets secondaires	Médicaments responsables	Conduite à tenir
Hypersensibilité généralisée	Tous	Arrêt du traitement Identification du médicament en cause Désensibilisation / reprise ou arrêt définitif du médicament responsable
Purpura Anémie hémolytique	Rifampicine Streptomycine	Arrêt total et définitif
Hépatite avec ictère	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine	Arrêt temporaire du traitement Surveillance clinique et biologique Reprise du TRT en diminuant les doses
Surdité Trouble vestibulaire	Streptomycine	Arrêt total et définitif
Epilepsie	Isoniazide	Contrôle de la posologie du médct
Névrite optique	Ethambutol	Arrêt total et définitif
Anurie	Streptomycine Rifampicine	Arrêt total et définitif

Efficacité du traitement :

Reconnue sur la disparition des généraux et respiratoires, la reprise de l'appétit et la prise de poids , 2 à 4 semaines après le début du traitement antituberculeux.

L'échec thérapeutique est exceptionnel.

La résistance est exceptionnelle imposant une orientation vers un centre de référence pour un régime de 3^{ème} ligne.

PREVENTION

La prévention repose sur trois mesures :

- Le dépistage des malades atteints de tuberculose active contagieuse (objectif principal ++)
- La chimioprophylaxie chez les sujets contacts : enfants de moins de 5 ans avec une IDR positive ⇒ RH pendant 3 mois
- La vaccination par le BCG : obligatoire+++
 - Tous les nouveau-nés (maternité/ domicile)
 - Enfants âgés de 0- 14 ans non porteurs de cicatrice de BCG

⇒ **Dans tous les cas la vaccination est faite sans test tuberculinique préalable**