



Direction de l'Épidémiologie et de
Lutte contre les Maladies

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE ANTITUBERCULEUSE

GUIDE NATIONAL DE PRISE EN CHARGE
DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT
À L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ



2020



Direction de l'Épidémiologie et de
Lutte contre les Maladies

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE ANTITUBERCULEUSE

GUIDE NATIONAL DE PRISE EN CHARGE
DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT
À L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

PRÉFACE



La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique à travers le monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 10 millions de personnes contractent une tuberculose active et 1,6 million en meurent chaque année.

Les enfants et les adolescents sont plus vulnérables face à la tuberculose ; ils encourent un risque accru de progression de l'infection tuberculeuse latente vers la tuberculose maladie.

Ainsi, la proportion de cas de tuberculose de l'enfant varie de 3% à plus de 25%, en fonction de l'endémicité des pays, toujours selon l'OMS, qui recommande de ce fait des stratégies, des interventions et des soins particuliers à ce groupe de population.

Au Maroc, le Ministère de la Santé a réalisé des avancées notables en matière de détection et de prise en charge de la tuberculose, aussi bien de l'enfant que de l'adolescent. Cela a permis de réduire chez les moins de 15 ans la proportion de tuberculose active de 17% à 7% et la proportion du complexe primaire cliniquement patent de 12% à 1%, entre 1980 et 2019.

Néanmoins, il faut reconnaître que la prise en charge de la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent présente encore des insuffisances et qu'aucun guide normatif pour ce groupe de population n'a été élaboré jusqu'à présent dans notre pays.

Aussi et, en vue de pallier à cette lacune et d'améliorer encore les performances enregistrées, le Ministère de la Santé a procédé à l'élaboration d'un guide national de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent, qui constituera le document consensuel de référence adapté au contexte marocain.

Ce guide est destiné aux professionnels de santé marocains, quels que soient leurs secteurs d'activité, visant renforcer leurs compétences et standardiser leurs attitudes en termes de dépistage, de diagnostic et de traitement de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent.

Tout en espérant que le document corresponde aux attentes de nos professionnels et qu'il leur soit d'une grande utilité, je tiens à rendre hommage à Professeur Bouskraoui pour la qualité de son travail, aux membres des comités scientifique et de lecture pour leur révision et à l'équipe du Programme National de Lutte Antituberculeuse pour son pilotage et coordination.

Enfin, mes vifs remerciements au Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et à l'UNICEF, pour leur appui financier.

Dr. Mohammed Youbi

Directeur de l'Epidémiologie
et de Lutte contre les Maladies

REMERCIEMENTS

Ce guide est le fruit d'un travail de collaboration étroite entre les différents intervenants dans la prise en charge de la tuberculose au Maroc. Nous tenons à remercier toutes les personnes énumérées ci-dessous pour leur engagement et leur contribution à enrichir le contenu du document :

Comité de rédaction

Pr M. Bouskraoui (CHU - MOHAMMED VI Marrakech)
Dr Y. Piro (DELM)
Dr Y. Aqachmar (OMS MAROC)

Comité de lecture et de validation

DIRECTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES

Division des Maladies Transmissibles

Dr A. Meziane Bellefquih

Service des Maladies Respiratoires

Dr L. Bouhamidi
Mme I. Chelloufi
Dr D. Daoudi
Dr A. El Hajji
Dr H. Moumni
Mr A. Lahlou
Mr M. Sghiar

Unité de Gestion des Médicaments des Programmes de Santé

Dr M. Addahbi

Unité de Gestion du Programme d'Appui du Fonds mondial

Mme B. El Omari
Mme A. Choqairi

INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Dr O. Lahlou
Dr N. Bouklata
Mme R. Sabouni

DIRECTION RÉGIONALE DE LA SANTÉ RABAT-SALE-KENITRA

Dr B. El Basri
Dr S. El Hassani
Dr S. Zaid

DIRECTION RÉGIONALE DE LA SANTÉ MARRAKECH-SAFI

Dr N. Moumen

CHU - IBN SINA RABAT

Dr A. Asermouh
Pr S. Benchekroun
Pr J. Benamor
Pr J.E. Bourkadi
Pr N. El Hafidi
Pr C. Mahraoui

CHU - IBN ROCHD CASABLANCA

Pr H. Afif
Pr K. Marhoum El Filali
Pr J. Najib

SECTEUR PRIVÉ

Pr A. Bahlaoui
Pr G. Iraqi

UNICEF MAROC

Dr M. Boussefiane

SOMMAIRE

Abréviations	8
Définitions	9
1. Introduction	10
2. Epidémiologie de la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent	11
3. Histoire naturelle et physiopathologie	14
4. Facteurs de risque de l'infection tuberculeuse chez l'enfant	17
5. Particularités de la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent	18
6. Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent	20
6.1. Critères de présomption	20
6.2. Critères de certitude	26
6.3. Approche diagnostique de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent	28
6.4. Algorithmes de dépistage et de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent	33
6.5. Particularités de la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent en fonction de l'âge	58
7. Traitement de la tuberculose maladie chez l'enfant et l'adolescent	61
7.1. Objectifs et principes du traitement	61
7.2. Médicaments antituberculeux de première ligne	62
7.3. Posologies journalières	63
7.4. Nombre de comprimés nécessaires par tranche de poids et par jour	63
7.5. Schémas de traitement curatif de la tuberculose pharmacosensible chez l'enfant et l'adolescent	65
7.6. Particularités du traitement de la tuberculose selon la localisation	67
7.7. Suivi thérapeutique	67
7.8. Observance thérapeutique	68
7.9. Effets indésirables	69
7.10. Traitement adjuvant	70
7.11. Soutien nutritionnel	71
7.12. Lieu du traitement	71
8. Prévention de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent	73
8.1. Vaccination BCG	73
8.2. Identification et prise en charge des sujets contacts	76
8.3. Traitement de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant et l'adolescent	80
8.4. Lutte contre l'infection tuberculeuse à domicile et en milieu de soin	83

9. Tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant et l'adolescent	86
9.1. Identification des cas présumés de tuberculose pharmacorésistante	86
9.2. Diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante	86
9.3. Traitement des enfants et adolescents co-infectés tuberculose/VIH	87
9.4. Prévention de la tuberculose maladie chez l'enfant ayant été en contact avec un cas de tuberculose pharmaco-résistante	89
10. Tuberculose et VIH	91
10.1. Interaction tuberculose et VIH	91
10.2. Démarche diagnostique de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent vivant avec le VIH	92
10.3. Traitement des enfants et adolescents co-infectés tuberculose/VIH	93
11. Une approche intégrée centrée sur la famille pour aborder la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent	101
11.1. tuberculose pendant la grossesse ou au cours de la période néo-natale et prise en charge du nouveau-né dont la mère présente une tuberculose active	101
11.2. Intégration des soins maternels et infantiles ciblant l'association tuberculose/VIH	103
11.3. Soutien au patient et à la famille dans le cas d'un enfant atteint de tuberculose	103
12. Gestion par le Programme National de Lutte Antituberculeuse chez l'enfant et l'adolescent	106
12.1. Rôle du PNLAT au niveau central	106
12.2. Déclaration et enregistrement	106
12.3. Soins intégrés	108
Annexe I : Définitions des cas de tuberculose et des résultats thérapeutiques	110
Annexe II : Intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine	115
Annexe III : Procédures d'obtention d'échantillons cliniques pour examen d'expectorations au microscope	119
Annexe IV : Technique de la vaccination BCG	123
Annexe V : Prise en charge du nouveau-né exposé à la tuberculose	124

ABRÉVIATIONS

Anti-TNF	Médicaments inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale « Tumor Necrosis Factor »
BAAR	Bacille acido-alcoolrésistant
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Koch
CDTMR	Centre de Diagnostic et de traitement des Maladies Respiratoires
CV	Charge virale
E	Ethambutol
EVVIH	Enfant Vivant avec le VIH
FDR	Facteur de risque
IDR	Intradermo-réaction
IGRA	Test de détection de l'interféron-gamma (Interféron Gamma Release Assay)
IO	Infections Opportunistes
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
ITL	Infection Tuberculeuse Latente
H	Isoniazide
LAT	Lutte Antituberculeuse
MBT	Mycobacterium Tuberculosis
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNLAT	Programme National de Lutte Antituberculeuse
R	Rifampicine
RR	Résistance à la rifampicine
S	Streptomycine
Sida	Syndrome d'immunodéficience acquise
TARV	Traitement antirétroviral
TB	Tuberculose
TB MR	Tuberculose multirésistante
TB PR	Tuberculose pharmacorésistante
TB UR	Tuberculose ultrarésistante
TEP	Tuberculose extra-pulmonaire
TM	Tuberculose maladie
TPO	Traitement antituberculeux Directement Observé
TP	Tuberculose Pulmonaire
TPI	Traitement préventif par l'isoniazide
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Pyrazinamide

DÉFINITIONS

Certains termes utilisés dans ce guide répondent aux définitions ci-dessous. Les définitions des cas de TB et des résultats thérapeutiques sont rapportées dans l'**Annexe I**.

Nouveau-né	Personne âgée de moins de 28 jours.
Nourrisson	Personne âgée de moins d'un an.
Enfant	Personne âgée de moins de 10 ans.
Adolescent	Personne âgée de 10 à 19 ans.
Adulte	Personne âgée de plus de 19 ans.
Cas index ou avéré	Premier cas identifié d'un nouvel épisode de tuberculose comportant un risque de contamination d'autres personnes. Un cas index est un cas à partir duquel est centrée l'investigation des contacts possibles (mais il n'est pas nécessairement le cas source ou initial).
Cas source	Personne porteuse d'une infection tuberculeuse (présentant en général une tuberculose pulmonaire bacillifère ou chez laquelle une culture mycobactérienne est positive), qui transmet l'infection à une ou plusieurs personnes.
Contact	Situation de toute personne ayant été exposée à un cas avéré.
Contact étroit	Personne ayant séjourné dans le même espace clos que le cas avéré pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées (8 heures cumulées ou plus) au cours des trois mois ayant précédé le début du traitement de l'épisode en cours chez le cas index.
Infection	L'infection par <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> peut survenir lors d'un contact avec une personne atteinte de tuberculose active et signifie que la bactérie est présente dans l'organisme de la personne nouvellement contaminée.
Infection Tuberculeuse Latente	Etat caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes du bacille tuberculeux acquis antérieurement, sans signes cliniques et ni radiologiques manifestes d'une tuberculose active. L'infection tuberculeuse latente témoigne d'une exposition au bacille tuberculeux, du développement de l'infection et enfin du contrôle de la mycobactérie par le système immunitaire, celle-ci étant réduite à l'état de quiescence.
Tuberculose maladie	La TB maladie, ou tuberculose active , se réfère au développement, chez un sujet infecté par <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> , de certains symptômes et/ou signes cliniques caractéristiques, associés ou non à des anomalies biologiques et/ou radiologiques et/ou histologiques. Le diagnostic la maladie est confirmé ou non par des examens bactériologiques.

1. INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est une cause importante de morbi-mortalité chez l'enfant et l'adolescent, en particulier dans les pays endémiques pour la TB. Les défis spécifiques qu'elle pose, lorsqu'elle touche cette tranche particulière de la population, suscite une attention croissante à l'échelle mondiale et nationale.

Au Maroc, en vue de réduire la charge de la TB chez ce groupe de population vulnérable, le Ministère de la Santé s'est doté du présent guide qui constitue le référentiel national en matière de prévention, de diagnostic et de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent. Elaboré sur la base d'une large concertation, il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la lutte antituberculeuse, notamment les pneumo-phtisiologues, les médecins pédiatres et les médecins généralistes et les infirmiers.

Les directives du présent guide sont issues des recommandations de l'OMS et des données scientifiques récentes d'une part et des spécificités nationales d'autre part. Elles incluent les aspects suivants :

- L'utilisation de nouveaux moyens de diagnostic tels que le test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic initial de la TB ;
- L'utilisation de l'intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) et des tests de détection de l'interféron gamma (IGRA) pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL) chez l'enfant et l'adolescent ;
- Les posologies révisées des médicaments antituberculeux applicables aux enfants ainsi que les schémas thérapeutiques de la TB pour l'enfant et l'adolescent ;
- L'intérêt de la vaccination par le BCG ;
- L'investigation épidémiologique auprès des cas contacts et les recommandations de traitement préventif en ce qui concerne les enfants âgés de moins de 5 ans et les enfants et les adolescents vivant avec le VIH ;
- Le traitement des formes multi-résistantes de TB (TB MR) chez l'enfant et l'adolescent ;
- La prise en charge de la coinfection tuberculose/VIH chez l'enfant et l'adolescent.

Références :

1. *Lignes directrices concernant la prise en charge de la TB chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la TB – 2^{ème} éd. Organisation Mondiale de la Santé 2016.*
2. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Organisation Mondiale de la Santé 2018.*
3. *Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis : a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2004, 8:392-402.*
4. *Rapport 2013 sur la lutte contre la TB dans le monde. Genève, Organisation Mondiale de la Santé.*

2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

La TB demeure l'une des grandes causes de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adolescents dans le monde. L'enfant et l'adolescent sont généralement contaminés à partir d'un adulte qui diffuse le bacille de Koch (BK). Ainsi, toute augmentation de la fréquence de la TB chez l'adulte a pour conséquence une augmentation de la fréquence de la TB chez l'enfant et l'adolescent. La fréquence de la TB chez l'enfant et l'adolescent représente un indicateur sensible de la manière dont la maladie est contrôlée dans une population.

Au niveau mondial, l'OMS estime que :

- 7,5 millions de personnes âgées de moins de 15 ans sont infectées chaque année par la TB ;
- 1,12 million de personnes âgées de moins de 15 ans ont développé la TB en 2018, dont 50% seulement ont été notifiés aux programmes nationaux de lutte contre la TB ;
- La proportion des cas de TB chez les personnes âgées de moins de 15 ans représente 11% de l'ensemble des cas en 2018. Cette proportion peut dépasser les 25% selon les pays et les années.
- 205 000 personnes âgées de moins de 15 ans sont décédées des suites de la TB en 2018, dont 16% vivaient avec le VIH ;
- 25 000 enfants et adolescents de moins de 15 ans ont contracté une TB multi-résistante en 2014, dont moins de 10% seulement ont reçu un diagnostic et eu accès à un traitement.

Au Maroc, la distribution proportionnelle des cas notifiés de TB toutes formes par tranches d'âge a significativement évolué entre 1980 et 2019. Ainsi, la tranche d'âge de moins de 15 ans qui comptait 17% des cas notifiés de TB en 1980, ne compte plus que 7% en 2019, alors que celle des cas âgés de 45 ans et plus a augmenté de 16,6% en 1980 à 30,2% en 2019 (cf. **Figure 1**).

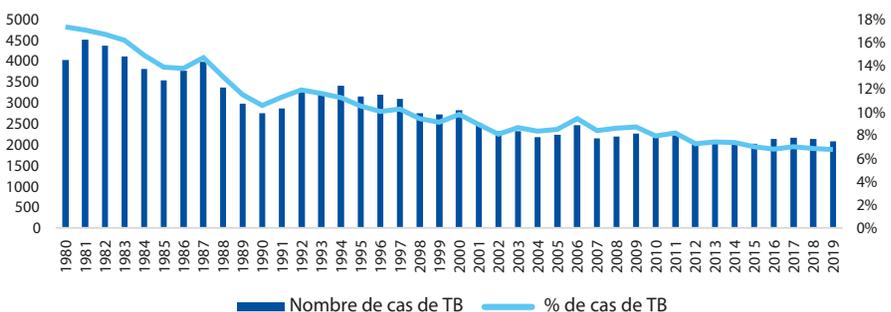


Figure 1. Evolution du nombre et de la proportion des cas incidents de TB toutes formes chez les personnes âgées de moins de 15 ans au Maroc, 1980-2019.

En 2019, 2081 cas de TB ont été notifiés chez les personnes âgées de moins de 15 ans ; la forme extra-pulmonaire était la plus fréquente et représentait 81% des cas avec une forte prédominance de la localisation ganglionnaire (45% des cas). (cf. **Figure 2**).

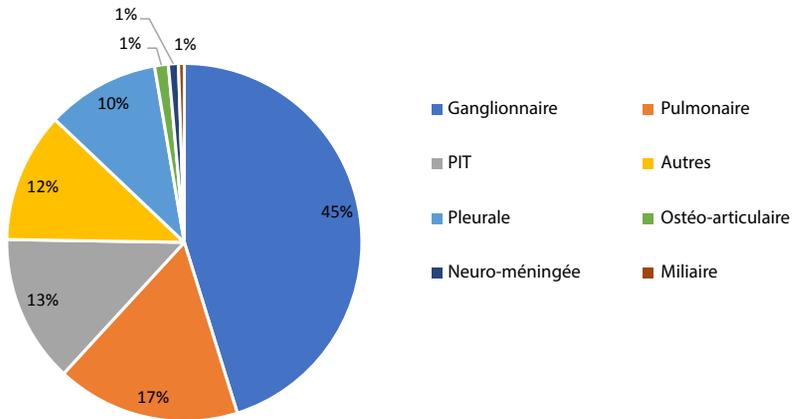


Figure 2. Distribution proportionnelle des cas incidents de tuberculose selon la localisation anatomique chez les personnes âgées de moins de 15 ans au Maroc, 2019.

La proportion des cas notifiés de complexe primaire tuberculeux cliniquement patent (primo-infection tuberculeuse patente : PIT) parmi l'ensemble des cas notifiés a progressivement diminué de 12% à 1% entre 1980 et 2019 (cf. **Figure 3**).

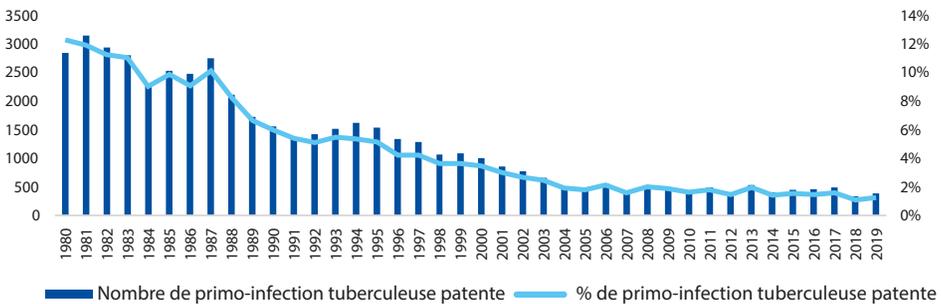


Figure 3. Evolution du nombre et de la proportion des cas de primo-infection tuberculeuse patente au Maroc, 1980-2019.

Malgré la tendance enregistrée, vers la diminution, de la notification de la TB chez les personnes âgées de moins de 15 ans, cette situation exige toutefois de renforcer encore plus les activités de dépistage et de lutte contre la TB chez les enfants et les adolescents afin d'éviter les manifestations graves de la maladie, de prévenir et

de prendre en charge les cas de coïnfection TB-VIH, et de contrôler l'émergence des formes multi-résistantes dans ce groupe d'âge.

Références :

1. *Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, Deuxième édition 2019, Organisation Mondiale de la Santé, WHO/CDS/TB/2018.22*
2. *Les données du Programme national de Lutte Antituberculeuse au Maroc, 1980 - 2018*

3. HISTOIRE NATURELLE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La TB est une maladie infectieuse à potentiel épidémique due à une mycobactérie du complexe tuberculosis. Les principaux germes responsables sont *Mycobacterium Tuberculosis* (MBT) ou bacille de Koch (BK), *Mycobacterium Bovis* et *Mycobacterium Africanum*.

L'enfance constitue habituellement la période de premier contact de l'hôte avec le bacille tuberculeux, d'où le terme de « primo-infection tuberculeuse », longtemps associé aux formes pédiatriques d'infection tuberculeuse.

La source de contamination est le plus souvent un adulte, même si la transmission d'enfant à enfant, ou d'adolescent à enfant, et la transmission par consommation de produits laitiers non pasteurisés, sont possibles.

Le bacille tuberculeux est un pathogène aux facettes multiples, capable d'induire aussi bien une maladie aiguë qu'un processus d'infection latente. La connaissance de l'histoire naturelle permet de bien comprendre la grande variation d'expressions cliniques de l'infection tuberculeuse de l'enfant et de l'adolescent.

Lorsque l'infection tuberculeuse est transmise par voie aérienne, la lésion primaire (ou nodule primaire) est située dans le parenchyme pulmonaire. Celle-ci va souvent disparaître, parfois en se calcifiant. Plus rarement, elle va augmenter de taille et s'étendre au parenchyme et/ou à la plèvre adjacente, expliquant la survenue d'épanchements pleuraux dans les primo-infections de l'enfant. De ce site initial, les bacilles sont drainés par les macrophages vers les ganglions régionaux. C'est à ce stade que le risque de dissémination hématogène est le plus important, entraînant des lésions soit focales, soit de type miliaire avec atteintes de plusieurs organes. Le développement de la réponse immunitaire spécifique, en deux à dix semaines, permet le plus souvent d'empêcher cette évolution, donnant lieu à une infection tuberculeuse latente (ITL), sans signes cliniques ni radiologiques. Parfois, la multiplication bacillaire est cependant mal contrôlée et une TM survient (**cf. Figure 4**). Le risque de passage à une TM dépend de l'âge de l'enfant ou de l'adolescent atteint. Il est plus élevé durant les cinq premières années de la vie puis diminue jusqu'à 12 ans et ré-augmente ensuite à l'adolescence.

L'hypertrophie ganglionnaire caractérise la maladie observée lors de la primo-infection tuberculeuse patente (PIT). Ces ganglions régionaux peuvent comprimer les voies aériennes adjacentes, entraînant une atélectasie ou un emphysème obstructif. Ils peuvent aussi se caséifier et se fistuliser dans les bronches ou dans la trachée, faisant courir le risque d'un accident asphyxique aigu.

Sur un plan physiopathologique, la différence entre infection latente et TM n'est pas si simple. Des données concordantes témoignent d'un certain degré de multiplication bacillaire au cours de ce processus d'infection dite « latente ». Des séries anciennes témoignaient déjà de la rare possibilité d'isoler quelques bacilles par culture de prélèvements provenant d'enfants exposés, asymptomatiques. Les méthodes d'amplification génique ont confirmé cette présence potentielle de rares bacilles dans

les voies aériennes d'enfants infectés avec radiographie de thorax normale. Par ailleurs, la tomодensitométrie thoracique a révélé la présence, chez des enfants infectés, de petites adénopathies hilaires ou médiastinales, invisibles à la radiographie du thorax, chez des enfants infectés. Ces éléments témoignent à l'évidence d'un réel processus d'infection. Le caractère « latent » de cette infection est lié au fait que la population bacillaire reste très faible, car rapidement maîtrisée par les défenses immunitaires développées par le sujet infecté. Les traitements par mono ou bithérapie ont démontré leur efficacité dans cette indication.

L'ITL est un syndrome clinique témoignant de trois événements :

- Une exposition à une mycobactérie du complexe tuberculosis s'est produite ;
- Une infection s'est développée ;
- Le contrôlé du bacille par la réponse immunitaire et sa réduction à un état quiescent.

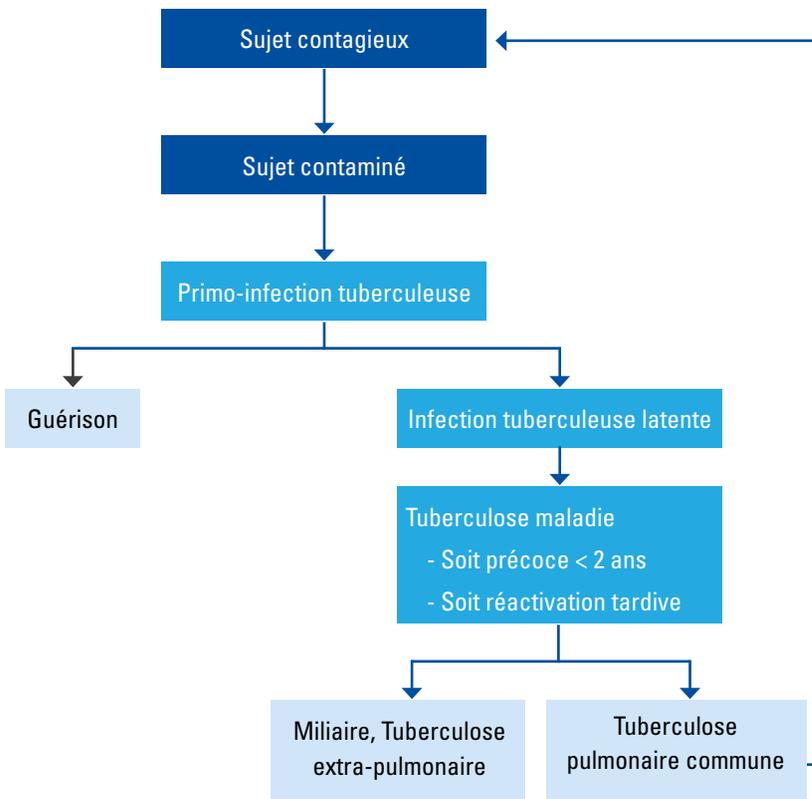


Figure 4. Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine.

Les stades de l'infection tuberculeuse sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Les différents stades de l'infection tuberculeuse.

Exposition à la TB		Contact avec un patient tuberculeux contagieux
Primo-infection tuberculeuse		<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes généraux, éventuellement toux épisodique traînante - Eventuellement signes radiologiques avec une adénopathie hilare ou médiastinale, avec ou sans chancre d'inoculation et infiltrat
Infection tuberculeuse latente		<ul style="list-style-type: none"> - Aucun signe clinique ou radiologique manifeste de maladie. - Tests IDR à la tuberculine ou IGRA positifs
Apparition de la TB maladie	TB pulmonaire primaire	<ul style="list-style-type: none"> - Apparition de la maladie peu après la contamination (souvent chez les personnes immuno-déficientes et les enfants en bas âge), avec signes cliniques : fièvre, toux, ... - Signes radiologiques : cavité pulmonaire avec adénopathie hilare ou médiastinale, épanchement pleural
	Réactivation	Atteinte pulmonaire et/ou extra-pulmonaire avec signes cliniques et/ou radiologiques
	Séquelles de TB	Lésions fibreuses, bronchectasies, calcifications, cicatrices...

4. FACTEURS DE RISQUE DE L'INFECTION TUBERCULEUSE CHEZ L'ENFANT

Le risque d'infection chez l'enfant exposé dépend de différents facteurs liés à la contagiosité du cas index, aux conditions d'exposition et à la vulnérabilité de l'enfant lui-même.

Une fois l'enfant infecté, d'autres facteurs sont susceptibles de favoriser la progression immédiate vers la maladie, en particulier le jeune âge de l'enfant. Un âge inférieur à cinq ans est un facteur de risque de développement d'une TB maladie (TM), après un contact avec mycobactérie du complexe tuberculosi.

En moyenne, 20 à 25% des enfants sont infectés à leur domicile après exposition à un cas de TB pulmonaire (TP). La proportion des infectés ayant d'emblée des signes de tuberculose maladie (TM) varie avec l'âge de l'enfant et peut dépasser 40% chez les moins de cinq ans. Le risque de réactivation ultérieure, tout au long de la vie concerne habituellement 5 à 10% des infections latentes initiales.

Par ailleurs, les adolescents sont exposés au risque de TB et constituent une population importante à prendre en compte dans la lutte contre cette maladie. La tuberculose est fréquente chez les adolescents, qui ont souvent de multiples contacts dans les environnements collectifs comme les écoles et les autres établissements d'enseignement.

Tableau 2. Facteurs de risque de l'infection tuberculeuse et de la progression vers la TB maladie chez des enfants exposés à un cas contagieux de TB.

	Facteurs augmentant le risque d'infection	Facteurs augmentant le risque de progression vers la maladie en cas d'infection
Facteurs liés au cas source	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre croissant de bacilles au niveau des expectorations - Présence de cavernes à la radiographie du thorax - Tabagisme actif 	Présence de cavernes à la radiographie du thorax
Facteurs liés à l'enfant exposé	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaises conditions socio-économiques - Adolescence - Lien familial de premier degré avec le cas source - Tabagisme actif (adolescent) - Tabagisme passif 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge < 5 ans - Immunodépression, VIH - Insuffisance rénale - Malnutrition
Facteurs liés aux conditions d'exposition	<ul style="list-style-type: none"> - Durée d'exposition - Répétition des expositions - Confinement lors de l'exposition - Proximité nocturne avec le cas source 	

5. PARTICULARITÉS DE LA TB DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Plusieurs particularités distinguent la TB de l'enfant de celle de l'adulte :

- La maladie se développe dans les suites immédiates d'une primo-infection avec comme spécificités :
 - Le caractère pauci-bacillaire et l'importance des atteintes ganglionnaires. Ainsi, la preuve bactériologique est rare. En effet, l'examen microscopique direct du liquide de tubage gastrique ne révèle la présence de BAAR que dans moins de 20% des cas. Les cultures de ces prélèvements n'apportent la confirmation de l'infection que dans moins de 50% des cas. Par conséquent, le diagnostic de la TB chez l'enfant repose le plus souvent sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques non spécifiques. Les tests tuberculiques, la radiographie thoracique plus ou moins l'endoscopie trachéo-bronchique peuvent orienter le diagnostic.
 - Le risque de TB pharmacorésistante (TB PR) est moins important.
 - Le risque de passage de la TB-infection à la TM est plus important chez l'enfant et varie en fonction de l'âge. Selon Smith (1963), ce risque est de 43% avant 1 an, 24% entre 1 et 5 ans, 16% entre 11 et 15 ans et de 10 à 15% chez l'adulte
- Le risque de développer une forme grave de TB (miliaire ou neuro-méningée) est plus important chez l'enfant, tout particulièrement chez le nourrisson. Le diagnostic étant parfois porté devant des formes cliniquement patentes très avancées, voire déjà au stade de complications, il n'est pas rare d'observer des formes sévères avec des lésions pulmonaires d'emblée graves et étendues, des miliaires, des atteintes extra-respiratoires notamment neuro-méningées, abdominales, péricardiques, ostéo-articulaires et ostéo-médullaires.

Par ailleurs, la TB de l'enfant, tout comme la TB de l'adulte, reste une maladie sociale favorisée par :

- Les conditions socio-économiques défavorables : pauvreté, précarité, faible revenu, les enfants sans abri ;
- Les mauvaises conditions d'habitat : logement mal ventilé, mal éclairé, surpeuplé ;
- Les mauvaises conditions de vie et d'hygiène ;
- La malnutrition : bien qu'il soit parfois difficile de faire la part entre ce qui revient à la maladie tuberculeuse et ce qui revient aux troubles nutritionnels préexistants ;
- La consommation de produits laitiers non pasteurisés.

Enfin, le risque de développer une TM chez l'enfant est accru en cas d'immunodépression, notamment dans le cadre de l'infection par le VIH.

Chez l'adolescent, la TB est caractérisée par :

- La fréquence de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire avec infiltrats au niveau des sommets et apparition de formes cavitaires très symptomatiques, comme chez l'adulte ;
- La fréquence des formes extra-pulmonaires, comme chez l'enfant.

Références :

1. *Lignes directrices concernant la prise en charge de la TB chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la TB – 2^{ème} éd. Organisation mondiale de la Santé 2016*
2. C. Delacourt, *Particularités de la tuberculose chez l'enfant, Revue des Maladies Respiratoires, Volume 28, numéro 4, pages 529-541 (avril 2011)*

6. DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

L'approche diagnostique repose sur une évaluation soigneuse et complète de toutes les preuves obtenues par une anamnèse minutieuse, un examen physique complet et des investigations paracliniques appropriées.

6.1. Critères de présomption

Le diagnostic de la tuberculose (TB) est évoqué par la présence de signes cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques.

6.1.1. Anamnèse

L'anamnèse doit être méthodique et inclure la recherche d'éventuels contacts avec des personnes ayant la TB, de symptômes cohérents avec cette maladie ainsi qu'un antécédent d'un ancien épisode de TB.

6.1.1.1. Identification des contacts

Les enfants de bas âge sont habituellement contaminés par le bacille tuberculeux dans leur entourage familial. Le contact avec la personne source est en règle générale récent car les enfants qui développent une tuberculose le font le plus souvent dans l'année qui suit leur exposition et leur infection.

Le risque de contagion est plus élevé :

- En cas de contact étroit et prolongé ;
- Si le cas source présente une TP à frottis positif.

L'approche du dépistage et de la prise en charge des enfants ayant été en contact avec des cas de TB est présentée de manière plus détaillée au **Chapitre n° 8.2.**

6.1.1.2. Recherche des symptômes

Lorsqu'elle est symptomatique, la TB de l'enfant et de l'adolescent se manifeste par des symptômes chroniques non spécifiques, sans intervalle de rémission, c'est-à-dire des symptômes qui persistent plus de deux semaines sans amélioration soutenue ni résolution, notamment après traitement d'autres causes potentielles. Les symptômes les plus communs sont :

- Les signes généraux :
 - La fièvre ;
 - L'anorexie ;
 - La perte de poids ou le retard de croissance ;
 - La fatigue, l'apathie, la baisse du rendement scolaire et/ou des activités ludiques ;
 - Les sueurs nocturnes.
- En cas de TP : une toux persistante de plus de deux semaines, sèche ou accompagnée d'expectorations ; des hémoptysies chez le grand enfant et l'adolescent.

- En cas de TB extra-pulmonaire (TEP) : les manifestations cliniques varient en fonction du site, persistent et évoluent dans le temps. Devant des signes suspects de TEP, il faut toujours rechercher une localisation pulmonaire.

6.1.2. Examen clinique

La perte de poids et le retard de croissance constituent des éléments clés du diagnostic de la TB de l'enfant. La vérification de la courbe de croissance de l'enfant est, de ce fait, un élément incontournable.

Les enfants à qui l'on administre, à des fins thérapeutiques, un traitement nutritionnel ou une supplémentation nutritionnelle mais qui ne prennent toujours pas de poids, ou qui continuent à en perdre, doivent être considérés comme étant présumés atteints d'une maladie chronique, comme la TB.

Au stade de l'examen clinique, il n'existe pas de caractéristiques spécifiques qui puissent confirmer que l'on est en présence d'une TP.

Pour la TEP, le **Tableau 3** rapporte les signes cliniques qu'il convient de rechercher.

Tableau 3. Signes cliniques selon la localisation de la TEP.

Localisation	Signes cliniques
Ganglionnaire	Adénopathie cervicale avec augmentation de volume souvent non douloureuse, ferme, évoluant vers le ramollissement puis la fistulisation, cicatrisant en écrouelles.
Ostéo-articulaire	<ul style="list-style-type: none"> - Raideur et gibbosité surtout si apparition récente (Mal de Pott). - Gonflement d'une articulation ou d'un os, douleur articulaire à la marche d'évolution chronique (en l'absence de traumatisme). - Exemple : Tumeur blanche du genou, gros genou douloureux, unilatéral, chaud, raide et en flexion.
Méningée	Syndrome méningé avec altération de l'état général et signes de localisation neurologique, à début subaigu ne répondant pas au traitement par antibiotiques.
Séreuse	<ul style="list-style-type: none"> - Epanchement pleural (pleurésie), - Epanchement péricardique (péricardite) - Epanchement péritonéal (ascite).
Cutanée	Nodules ulcérés non spécifiques.

6.1.3 Imagerie médicale

6.1.3.1. Radiographie thoracique

Il s'agit de l'examen de référence pour le diagnostic des lésions tuberculeuses pulmonaires et d'épanchement pleural.

Par définition, la radiographie du thorax doit être normale pour affirmer le diagnostic d'ITL.

Au cours de la TM de l'enfant et de l'adolescent, une grande variété d'aspects radiologiques peut être observée au niveau thoracique :

- L'atteinte ganglionnaire, médiastinale ou hilare, représente la lésion caractéristique de la TM de l'enfant. Elle est plus importante chez le jeune enfant et le nourrisson. Des calcifications sont possibles, même chez le nourrisson. Des localisations multiples sont observées dans presque tous les cas. Les localisations préférentielles sont la localisation sous-carinaire, hilare (droite et/ou gauche) et para-trachéale droite. La localisation précarinaire et médiastinale antérieure peut également être présente. Des adénopathies para-trachéales gauches sont possibles, mais moins fréquentes.
- Les adénopathies peuvent se compliquer d'une compression des voies aériennes adjacentes et de troubles de ventilation des segments pulmonaires d'aval.
- Des lésions parenchymateuses sont fréquemment présentes au cours de la TM de l'enfant. Le plus souvent, il s'agit d'opacités souvent segmentaires ou lobaires, parfois moins systématisées, pouvant prendre des aspects pseudo-tumoraux. Ces opacités peuvent contenir des zones d'hypodensité, et même des cavités formées par la nécrose tissulaire. Des calcifications peuvent également être présentes au sein de ces opacités.
- Les infiltrats des sommets et les cavernes peuvent être visualisés chez l'adolescent, témoignant d'une atteinte parenchymateuse de type « adulte », par réactivation d'une infection ancienne.
- L'atteinte pleurale est une complication peu fréquente de la primo-infection tuberculeuse, pouvant être surtout observée chez l'adolescent.

Lorsqu'il s'agit d'une maladie primaire, les lésions parenchymateuses peuvent être localisées n'importe où. Celles-ci sont, généralement, de localisation apicale lorsqu'il s'agit d'une TB de réactivation.

Parfois chez les enfants sous traitement, les anomalies radiographiques s'aggravent à court terme, avant que l'on observe une amélioration. Habituellement, une certaine réponse au traitement s'observe au bout de 2 mois, mais même à la fin d'un traitement satisfaisant, l'adénopathie peut ne pas se résorber complètement.

6.1.3.2 Tomodensitométrie du thorax

Elle permet de détecter des lésions fines qui échappent à la résolution de la radiographie en cas de doute diagnostique, et permet également de diagnostiquer les éventuelles séquelles ou complications. Cet examen n'est pas recommandé pour le diagnostic ordinaire de la tuberculose chez l'enfant.

Encadré 1 : Apport de l'imagerie médicale dans le diagnostic de la tuberculose

- Les manifestations radiologiques de la TB thoracique sont variables et parfois trompeuses.
- La radiographie du thorax demeure l'examen de première intention montrant un aspect caractéristique dans la plupart des cas.
- La tomodensitométrie joue un rôle fondamental en cas de discordance radio-clinique, permettant d'orienter le diagnostic précocement en mettant en évidence des signes d'activité de la maladie. Son rôle est essentiel dans la prise en charge des complications qui sont dominées par l'hémoptysie.

6.1.4. Tests diagnostiques de l'infection tuberculeuse

6.1.4.1 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

En plus de l'anamnèse, d'un examen physique soigneux et de la radiographie du thorax, la réalisation d'une IDR à la tuberculine chez l'enfant est souvent indispensable.

Le seuil de positivité chez l'enfant et l'adolescent dépend des éléments suivants :

- Le statut vaccinal par le BCG et l'ancienneté de cette vaccination ;
- L'état immunitaire : infection au VIH ou dénutrition grave.

L'interprétation du test IDR à la tuberculine dépend des facteurs suivants :

- Le diamètre de l'induration ;
- Le risque de progression de la maladie chez la personne infectée par la tuberculose ;
- Le délai après la dernière exposition du sujet contact avec le cas index ;

Chez un enfant ou un adolescent exposé, une IDR à la tuberculine positive est habituellement le témoin d'une :

- ITL, lorsque l'examen clinique et la radiographie thoracique sont normaux ;
- TM, lorsqu'il existe des manifestations cliniques, radiologiques et/ou bactériologiques évocatrices de TB maladie (localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire).

Une IDR positive ne permet pas de distinguer une infection tuberculeuse d'une maladie tuberculeuse active.

Dans les cas douteux, les tests de dosage de la libération de l'interféron-gamma permettent de distinguer entre ITL et réaction au BCG. Un test IGRA positif est en faveur d'une ITL.

Les seuils de positivité et l'interprétation des résultats de l'IDR à la tuberculine sont rapportés dans l'**Annexe II**.

6.1.4.2. Tests de dosage de la libération de l'interféron-gamma (IGRA)

Les tests IGRA, comme l'IDR, visent à identifier les sujets qui présentent une ITL. Les tests IGRA sont des tests réalisés sur prélèvement sanguin qui permettent d'identifier in vitro la présence d'une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes peptidiques spécifiques de MBT. Ces tests mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par ces antigènes. Un test IGRA positif est en faveur soit d'une ITL soit d'une TB maladie. Dans ce dernier cas, il s'agit d'un simple élément d'orientation à confronter avec le reste des arguments cliniques et paracliniques.

6.1.4.3. Comparaison des tests IGRA et IDR à la tuberculine

Caractéristiques communes des tests IGRA et de l'IDR

- Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne peut exclure ni une ITL, ni une TM ;
- Aucun de ces tests ne permet de différencier une ITL d'une TM ;
- Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection ancienne d'une infection récente ;
- Aucun de ces tests, lorsqu'il est positif, ne peut prédire le risque d'évoluer de l'ITL vers une TM ;
- Ces tests sont dépendants du statut immunitaire du sujet ;
- Les performances diagnostiques de ces tests sont déterminées de façon indirecte et donc connues de façon peu précise.

Inconvénients de l'IDR

L'IDR est actuellement le test « de référence » pour le diagnostic de l'ITL ; il n'est néanmoins pas un gold standard car il présente des limites importantes :

- L'IDR doit être réalisée par une personne entraînée ;
- Difficultés techniques lors de la réalisation du test : injection trop profonde, erreur de dose injectée ;
- Difficultés de lecture, subjectivité du résultat ;
- Nécessité de deux visites pour une lecture à 48-72h ;
- Manque de spécificité avec des résultats faussement positifs ;
- Manque de sensibilité avec des résultats faussement négatifs dans de nombreuses situations ;
- Absence de possibilité d'éliminer un faux négatif lié à une immunodépression ;
- Possibilité de l'effet amplificateur, dit également effet « booster » ou hypersensibilité réactivée. Parfois, l'hypersensibilité retardée nécessite d'être réactivée pour donner une réaction observable. Cette réactivation se manifeste par une augmentation du diamètre d'induration d'au moins 6 mm lors de la deuxième IDR par rapport à la première. Bien qu'il puisse s'observer à tout âge, cet effet est rarement observé chez l'enfant.

Inconvénients des tests IGRA

- Tests de réalisation technique plus difficile que l'IDR : ils nécessitent un laboratoire équipé et du personnel formé. De plus, du fait de leur réalisation sur des échantillons de sang frais, les étapes pré-analytiques et les délais de transport sont critiques ;
- Risque théorique de résultats faussement positifs en cas d'infection par d'autres mycobactéries comme le *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai* et *Mycobacterium marinum* (personnes possédant un aquarium, les vétérinaires ou les cultivateurs de fleurs) ;
- Risque possible de réaction croisée avec *Mycobacterium leprae* ;

- Phénomènes de « conversions » et de « réversions » liés à des intensités de production fluctuantes d'interféron gamma, non associés à une infection par MBT, observables lors de suivis longitudinaux.

Avantages relatifs des tests IGRA en comparaison de l'IDR

- Tests plus spécifiques, permettant de faire la différence entre une infection par MBT et une vaccination par le BCG ou une infection par *Mycobacterium avium*.
- Réalisation standardisée, objectivité de la lecture et de l'interprétation.
- Absence d'effet « booster » si les tests IGRA doivent être répétés.
- Présence d'un contrôle positif évaluant la réponse cellulaire T globale qui permet de discriminer les réponses faussement négatives liées à une anergie ou une immunodépression déclarée.

Encadré 2

Tenant compte du contexte national, le PNLAT recommande, chez l'enfant, d'utiliser l'IDR à la tuberculine comme outil diagnostique de première ligne de l'infection tuberculeuse latente notamment :

- Lors des enquêtes autour des cas ;
- Chez les patients candidats à un traitement par les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (Anti-TNF), les hémodialysés et les patients en préparation à la greffe hématologique ou d'organe.

Chez les enfants ou les adolescents : présentant des manifestations cliniques et/ou radiologiques évocatrices de TB, l'IDR peut constituer un élément d'orientation dans la démarche diagnostique de la TM.

6.1.5. Histologie

L'histologie a un grand intérêt dans le diagnostic de la TEP lorsqu'elle arrive à mettre en évidence un granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséeuse.

Il faut toujours associer un test par Xpert-MTB/RIF ou un examen de culture bactériologique (à conserver dans de l'eau distillée ou du sérum salé pour les besoins de la bactériologie) à l'examen anatomo-pathologique des échantillons tissulaires prélevés (à conserver dans le formol pour les besoins de l'histologie).

6.1.6. Autres examens

6.1.6.1. Adénosine désaminase (ADA)

L'ADA est une enzyme impliquée dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Sa concentration est augmentée lors de l'activation des lymphocytes T en réponse aux antigènes mycobactériens. Elle augmente surtout dans la tuberculose des séreuses. Sa sensibilité et sa spécificité avoisinent les 90%.

Un taux d'ADA <25 U/l dans les pleurésies lymphocytaires peut éliminer la TB. Les valeurs de l'ADA dans les pleurésies tuberculeuses ne diffèrent pas selon le statut VIH.

L'ADA peut également être utilisée pour les péricardites et les péritonites tuberculeuses. Pour les méningites tuberculeuses, il faut préférer l'utilisation du test Xpert-MTB/RIF sur LCR, mais l'ADA reste utilisable en cas de méningite aseptique.

6.1.6.2. Endoscopie bronchique

Bien que cet examen ne soit pas recommandé pour le diagnostic ordinaire de la tuberculose chez l'enfant, il peut montrer :

- Une réduction du calibre bronchique par compression d'une adénopathie adjacente ;
- Un granulome ;
- Du caséum obstructif ;
- Ou une inflammation muqueuse importante.

6.2. Critères de certitude

Chez un enfant, tout doit être entrepris pour confirmer bactériologiquement un diagnostic de TB par la réalisation de tous les prélèvements possibles et tous les moyens de laboratoire accessibles (par mise en évidence du MBT). Il convient d'effectuer des prélèvements appropriés d'échantillons sur les sites suspectés d'infection pour pouvoir procéder à des examens bactériologiques (en plus des examens anatomo-pathologiques pour la TEP, chaque fois que possible).

La confirmation par un examen bactériologique est particulièrement importante en ce qui concerne les enfants ou les adolescents :

- Prémunis être atteints d'une forme de TB pharmacorésistante ;
- Infectés par le VIH ;
- Qui ont développé une forme complexe ou grave de la TM ;
- Présentant un diagnostic incertain ;
- Qui ont été traités précédemment pour TB.

6.2.1. Recueil des échantillons pathologiques

Les échantillons pathologiques appropriés sont :

- Pour la TP : les expectorations (spontanées ou induites) et les produits d'aspiration gastrique. Les enfants présentent rarement une expectoration de manière spontanée. L'aspiration gastrique (ou tubage gastrique) constitue le mode préférentiel de recueil des sécrétions issues des voies aériennes et dégluties. L'aspiration du contenu gastrique doit être réalisée en milieu hospitalier. L'induction d'expectorations par inhalation de sérum salé hypertonique (3-5%) a été proposée comme une alternative à l'aspiration gastrique, même chez les nourrissons. Le rendement associé à cette technique est au moins équivalent à celui des tubages gastriques (**cf. Annexe III**).
- Pour la TEP : les produits de biopsie et/ou de ponction en fonction du site en question. Chaque fois que possible, il faut associer la recherche bactériologique (Xpert-MTB/RIF, examen direct ou culture) à l'examen anatomopathologique. En cas d'hypertrophie des ganglions lymphatiques, les ponctions au moyen d'aiguilles présentent un rendement bactériologique élevé.

Toutefois, en raison du caractère volontiers pauci-bacillaire de la TB de l'enfant, la qualité de recueil des prélèvements et leur manipulation doivent être optimales afin d'augmenter les chances de détection des BAAR. Il convient de noter que la tuberculose

chez les adolescents est souvent similaire à celle des adultes (c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas d'une forme pauci-bacillaire).

Dans tous les cas, les échantillons obtenus doivent rapidement être acheminés au laboratoire pour un Xpert MTB/RIF, un examen direct, et/ou une culture.

6.2.2. Examen direct

L'examen direct (ED) consiste à mettre en évidence le bacille tuberculeux dans les frottis prélevés chez des patients tuberculeux ou présumés tuberculeux. Il est surtout positif dans la TP et rarement dans la TEP. Il donne des résultats quantitatifs et son rendement est augmenté par le nombre d'examens réalisés. Ainsi, comme pour la TP chez l'adulte, l'ED à la microscopie doit se faire sur deux échantillons d'expectoration recueillis en 24 heures (un échantillon au premier contact et un échantillon matinal dès le réveil).

Il existe deux méthodes pour rechercher les BAAR à l'examen microscopique direct :

- La méthode classique : utilise la coloration de Ziehl-Nielsen et nécessite un temps de lecture qui peut aller jusqu'à 15 minutes par lame, pour 300 champs examinés ;
- La méthode à fluorescence « LED » : utilise la coloration à l'auramine et permet d'augmenter la sensibilité et de réduire la durée de lecture à 2 ou 3 minutes par lame.

6.2.3. Xpert-MTB/RIF

Le test Xpert-MTB/RIF est une méthode de biologie moléculaire (PCR en temps réel) qui permet à la fois d'identifier *Mycobacterium Tuberculosis* (MBT) et de déterminer son profil de résistance à la rifampicine, en moins de 2 heures. Cette technique, outre sa rapidité, a une sensibilité nettement plus élevée dans les échantillons négatifs à l'examen microscopique que les méthodes PCR traditionnelles.

Encadré 3. Directives du PNLAT sur l'utilisation du test Xpert MTB/RIF

Le test Xpert MTB/RIF est le test de diagnostic initial de la TB :

- Chez tout enfant/adolescent présumé atteint de TP, associée ou non à des facteurs de risques de résistance à la rifampicine ou de multi-résistance et associée ou non à une infection par le VIH. Le test est effectué sur des échantillons d'expectoration.
- Chez tout enfant/adolescent présumé atteint de TB neuro-méningée. Le test est effectué sur des échantillons de fluide cébrospinal (LCR).

Les préalables au test Xpert MTB/RIF chez tout enfant/adolescent présumé atteint de TP sont :

- L'existence d'au moins un des signes évocateurs de TB persistant plus de 15 jours :
 - Toux +/- expectoration
 - Fièvre
 - Perte de poids
 - Prise de poids insuffisante chez l'enfant âgé de moins de 10 ans
 - Sueurs nocturnes
 - Asthénie
- Et/ou existence d'images évocatrices de TB à la radiographie thoracique.

Il est important de noter que des résultats négatifs du test Xpert MTB /RIF ne permettent pas d'exclure la TB chez l'enfant et que, dans cette situation, la décision thérapeutique doit être prise sur la base des autres arguments cliniques et paracliniques.

6.2.4. Culture

La culture des produits pathologiques suspects reste l'examen de référence dans le diagnostic de la TB. Dans la mesure du possible, il faut demander une culture avant de démarrer la chimiothérapie antituberculeuse pour une TB non confirmée bactériologiquement par l'examen Xpert MTB/RIF. C'est notamment le cas pour certaines formes de TB où les produits pathologiques sont pauci-bacillaires (ex. « expectorations » pour la TP chez l'enfant et « pus, urines, exsudats et divers fragments biopsiques » pour la TEP). Pour les besoins de culture, les fragments biopsiques prélevés doivent être conservés dans du sérum salé et non pas dans du formol.

La culture peut se faire sur milieu solide (Lowenstein Jensen en général) ou sur milieu liquide (Méthode Mycobacterial Growth Indicator Tube : MGIT) et permet de soumettre la souche isolée à différents tests de sensibilité aux antituberculeux.

Les délais de culture dépendent de la richesse du prélèvement en bacilles et sont en moyenne :

- Pour le milieu solide : 3 semaines si l'examen microscopique est positif et 4 semaines si l'examen microscopique est négatif.
- Pour le milieu liquide : 1 semaine si l'examen microscopique est positif et 2 semaines si l'examen microscopique est négatif.

6.3. Approche diagnostique de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent

Le clinicien dispose d'un panel d'examens permettant le dépistage et le diagnostic de la TB. Seuls les moyens bactériologiques peuvent confirmer le diagnostic d'un cas de TM. L'examen anatomo-pathologique est d'un grand intérêt dans l'orientation du diagnostic pour la TEP mais ne permet pas pour autant la confirmation bactériologique du diagnostic de TB. Le dépistage repose plus sur des moyens indirects (anamnèse, examen clinique, radiographie thoracique et IDR à la tuberculine/IGRA). Il faut, garder à l'esprit que le diagnostic de TM chez l'enfant est avant tout un diagnostic de présomption et qu'aucun résultat d'un quelconque test ne permet d'exclure le diagnostic. Aussi, faut-il savoir débiter le traitement dès lors que les arguments anamnestiques, cliniques, radiologiques ou biologiques semblent suffisants (**cf. Encadré 4**).

Encadré 4 : La démarche diagnostique de la TB chez l'enfant et l'adolescent repose sur :

- **Des données anamnestiques** : notion de contagion, identification des contacts (recherche d'un cas index avant tout dans l'entourage immédiat, parfois à l'école).
- **Des données cliniques** non spécifiques plus ou moins évocatrices de TB : recherche de symptômes à l'interrogatoire et à l'examen clinique (incluant une évaluation de croissance) ;
- **Des données paracliniques** qui sont la clé du diagnostic à condition de les interpréter dans le contexte :
 - Radiographie thoracique
 - Test d'intradermoréaction à la tuberculine ou IGRA
 - Confirmation par examen bactériologique chaque fois que cela est possible
 - Investigations pertinentes pour la recherche d'une TP ou d'une TB extra pulmonaire
 - Test de dépistage de l'infection par VIH.

En définitive, où que l'on soit dans le monde, c'est la triade constituée d'un test cutané tuberculinique positif, d'une radiographie thoracique anormale et d'antécédents de contact avec un adulte présumé ou réellement atteint de TB, qui reste l'argument diagnostique de la plus haute valeur prédictive chez l'enfant.

Les critères de diagnostic de la TB chez l'enfant et l'adolescent, selon la localisation anatomique de la TB, sont présentés dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Critères de diagnostic de la TB de l'enfant et l'adolescent.

Catégories	Critères de présomption	Diagnostic de certitude
Primo- infection	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie du Thorax : Adénopathie hilare ou médiastinale avec ou sans chancre d'inoculation ; - IDR positive à la tuberculine. 	Culture d'expectoration positive (rare, se voit seulement en cas de fistulisation de l'adénopathie dans la bronche).
TP primaire	Cavité pulmonaire avec adénopathie hilare ou médiastinale	Test Xpert MTB/RIF ou ED des frottis positif ou culture positive.
Tuberculeuse neuro-méningée	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome méningé, strabisme, parfois images de miliaire et tubercules choroïdiens ; - Tuberculome, hydrocéphalie, abcès à l'IRM ou TDM cérébrale ; - Ponction lombaire : LCR d'aspect clair avec albuminorachie et lymphocytose. 	Test Xpert MTB/RIF positif (test initial) ou culture sur LCR positive.
Miliaire	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de l'état général ; - Radiographie du Thorax : Image typique ; - Signes de dissémination (tubercules choroïdiens, méningite) ; - Signes histologiques évocateurs (foie, plèvre ...). 	Test Xpert MTB/RIF positif ou culture positive (liquide pleural, LCR...).
TP post-primaire	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie du Thorax : lésions polymorphes avec ou sans cavités ; - IDR positive. 	Test Xpert MTB/RIF positif (test initial), ED des frottis positif ou culture positive (tubage gastrique).
Autres TEP avec ou sans épanchements	<ul style="list-style-type: none"> - Tableau radio-clinique : Radiographie du Thorax, Radiographie osseuse ; - Echographie selon la localisation : abdominale (TB péritonéale), cardiaque (TB péricardique) - IDR positive à la tuberculine - Examen cyto-chimique des épanchements (richesse en albumine et lymphocytose prédominante) - ADA dans la TB des séreuses - Examen histologique sur tissus biopsiés 	<ul style="list-style-type: none"> - Culture positive (épanchements séro-fibrineux ou pus) ; - Test Xpert MTB/RIF positif ou culture positive (pour une ponction/biopsie d'un ganglion périphérique ou une biopsie des tissus comme la plèvre, synoviale)

Selon que l'enfant ou l'adolescent appartient à l'un des groupes à risque ciblés par le traitement de l'ITL (**cf. Chapitre 8.3**), le dépistage est basé respectivement sur :

- Le dépistage clinique à la recherche des signes évocateurs de TB et, simultanément, le dépistage par radiographie thoracique ;
- Le dépistage clinique, à la recherche des signes évocateurs de TB, suivi du dépistage par radiographie thoracique en cas de présence d'un des signes cliniques évocateurs.

L'IDR à la tuberculine et les tests IGRA constitue un élément d'orientation dans la démarche diagnostique de la TM chez les enfants présentant des manifestations

cliniques, radiologiques et/ou anatomo-pathologique évocatrices de TB et en l'absence de confirmation bactériologique.

Les outils de diagnostic de la TB retenus par le Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLAT) sont :

- Pour la TP :
 - En 1^{ère} intention : test Xpert MTB/RIF sur un échantillon d'expectoration ;
 - En 2^{ème} intention : examen direct des frottis sur un échantillon d'expectoration, si Xpert MTB/RIF non disponible.
- Pour la TB neuro-méningée :
 - En 1^{ère} intention : test Xpert MTB/RIF sur le LCR ;
 - En 2^{ème} intention : examen de mise en culture de MBT sur le LCR, si Xpert MTB/RIF non disponible.
- Pour les autres TEP : examen mise en culture de MBT sur les produits pathologiques (ex. « pus, urines, exsudats et divers fragments biopsiques »).

Les outils de diagnostic de la résistance aux antituberculeux retenus par le PNLAT sont :

- En 1^{ère} intention : test Xpert MTB/RIF ;
- En 2^{ème} intention : les tests d'hybridation inverse en ligne (LPA) pour la détection de la résistance aux antituberculeux de 1^{ère} et 2^{ème} ligne, si l'Xpert MTB/RIF détecte une Résistance à la Rifampicine (RR) ;
- En 2^{ème} intention : le test LPA pour la détection de la résistance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne, si suspicion d'une mono-résistance à l'Isoniazide (H) même en absence de RR à l'Xpert MTB/RIF ;
- Les tests de sensibilité phénotypiques en cas de :
 - Discordance entre les résultats de l'Xpert MTB/RIF et du LPA ;
 - Discordance entre la clinique et les antécédents de traitement antituberculeux.
- Les tests de sensibilité phénotypiques en complément des tests de sensibilité génotypiques pour certains antibiotiques de deuxième ligne.

Ces techniques de diagnostic de la résistance aux antituberculeux sont détaillés dans le **Chapitre 9.2**.

Les prestations de dépistage et de diagnostic de la TB offertes par les structures sanitaires du Ministère de la Santé et des CHU sont rapportées sur le **Tableau 5** (cf. la filière de soins du patient tuberculeux est détaillée dans le guide du PNLAT).

Tableau 5. Paquets de services pour le dépistage et le diagnostic de la TB au niveau des structures sanitaires publiques

Structures	Prestations	Dépistage clinique	Radiographie thoracique	IDR	Xpert MTB/RIF	Examen direct	Culture	LPA	TDS phénotypiques
ESSP	CS niveau 2 intégrant un laboratoire de bacilloscopie (CSI)	X	Si disponible	X		X (1)			
	CS niveau 2 avec urgences médicales de proximité	X	X	X					
	Autres ESSP	X	Si disponible	X					
CDTMR	Préfectures de Fès et Marrakech	X	X	X	X	X (1)	X	X	
	Avec laboratoire de culture à vocation régionale	X	X	X	X	X (1)	X		
	Autres CDTMR	X	X	X	X	X (1)			
Laboratoires nationaux	INH (LNR)				X	X (1)	X	X	X
	IPM à Casablanca					X (1)	X	X	X
Centres Hospitaliers	Tous les CHP, CHR et CHU	X	X					Si disponible	
	Hôpital My Youssef de pneumo-physiologie (CHU de Rabat)	X	X		X	X (1)	X	X	Si disponible

(1) Réservé au suivi bactériologique des TP sous traitement ; Peut être utilisé exceptionnellement pour le diagnostic initial de la TP si problème d'accès à l'Xpert MTB/RIF.

6.4. Algorithmes de dépistage et de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent

Lors du dépistage de la TP chez l'enfant (âge <10 ans) ou l'adolescent (âge 10-19 ans), qu'elle soit isolée ou associée à une TEP, il convient de s'interroger si le patient en question :

- Appartient à l'un des groupes à risque de TB retenus par le PNLAT ;
- Fait partie d'un groupe ciblé par le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) (**cf. Figure 5**).

Il est à noter que les groupes à risque de TB retenus par le PNLAT et qui nécessitent un dépistage systématique de la TM (TB active) sont :

- Les cas contacts ;
- Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ;
- Les groupes ciblés par le traitement de l'ITL autres que les sujets contacts et les PVVIH :
 - Les patients candidats à un traitement par anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) ou par toute autre biothérapie qui déprime l'immunité vis-à-vis de la TB ;
 - Les patients en insuffisance rénale traités par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ;
 - Les patients en préparation à la greffe hématologique ou d'organe.
- La population carcérale ;
- Les migrants ;
- Les réfugiés ;
- Les diabétiques.

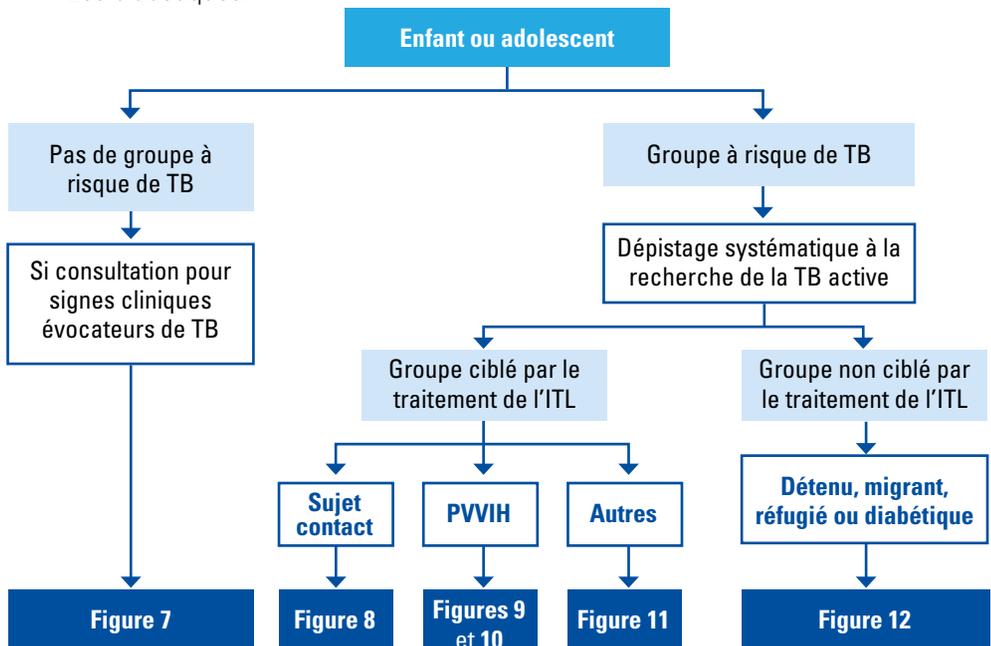


Figure 5. Dépistage d'une TP, associée ou non à une TEP, chez l'enfant et l'adolescent.

Devant chaque cas présumé, cliniquement et/ou radiologiquement de TP, chez l'enfant ou l'adolescent, qu'elle soit isolée ou associée à une TEP, il convient de s'interroger si le patient en question présente ou non des facteurs de risque de TB avec résistance à la rifampicine (RR), multirésistante (MR) ou ultrarésistante (UR) (cf. **Figure 6**) :

- Les échecs de traitement et de retraitement de la TB ;
- Les contacts des cas de TB-RR/MR ;
- Les cas de TB avec absence de conversion des frottis à la fin de la phase intensive ;
- Les rechutes ;
- Les patients perdus de vue ;
- Les PVVIH.

Si tel est le cas, l'enfant ou l'adolescent en question doit bénéficier de la démarche diagnostique reportée dans **la Figure 14**. Il est à noter, que la TB RR/MR constitue une véritable urgence de santé publique, qu'il convient de détecter précocement et de traiter de manière appropriée afin de rompre la chaîne de transmission et d'éviter les risques de complications.

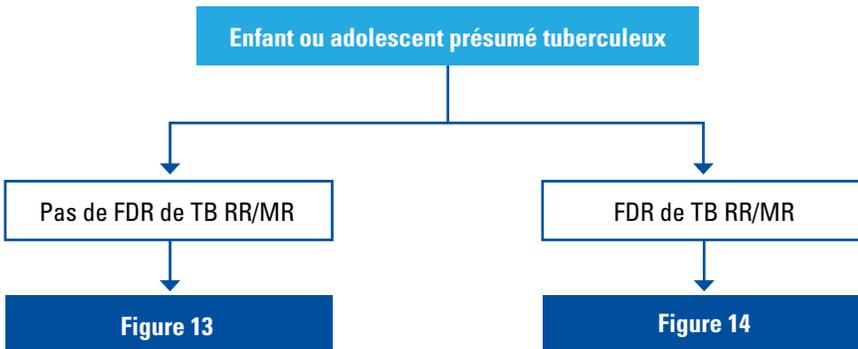


Figure 6. Démarche diagnostique d'une TP, associée ou non à une TEP, chez l'enfant et l'adolescent

Devant un enfant ou adolescent présumé tuberculeux avec :

- MTB détecté et RR détectée à l'Xpert MTB/RIF, il faudra se référer à l'algorithme de la **Figure 15** ;
- MTB détecté « trace » et RR indéterminée à l'Xpert MTB/RIF, il faudra se référer à l'algorithme de la **Figure 16**.

Devant un cas présumé de TB neuro-méningée chez l'enfant ou l'adolescent, il convient aussi de s'interroger si le patient en question présente ou non des facteurs de risque pour la résistance aux antituberculeux. La présence de contact avec un cas de TB RR/MR constitue un facteur de haut risque pour la résistance aux antituberculeux dont il faut absolument tenir compte. En présence des autres facteurs de risque, il faut décider de la conduite à tenir après décision collégiale avec le comité technique de TB (**cf. Figure 17**). Il est à noter que la TB neuro-méningée constitue une urgence extrême qu'il convient de détecter précocement et de traiter de manière appropriée en raison de son fort potentiel de létalité et de complications.

6.4.1 Démarche diagnostique de la TP chez l'enfant ou l'adolescent n'appartenant à aucun groupe à risque de TB

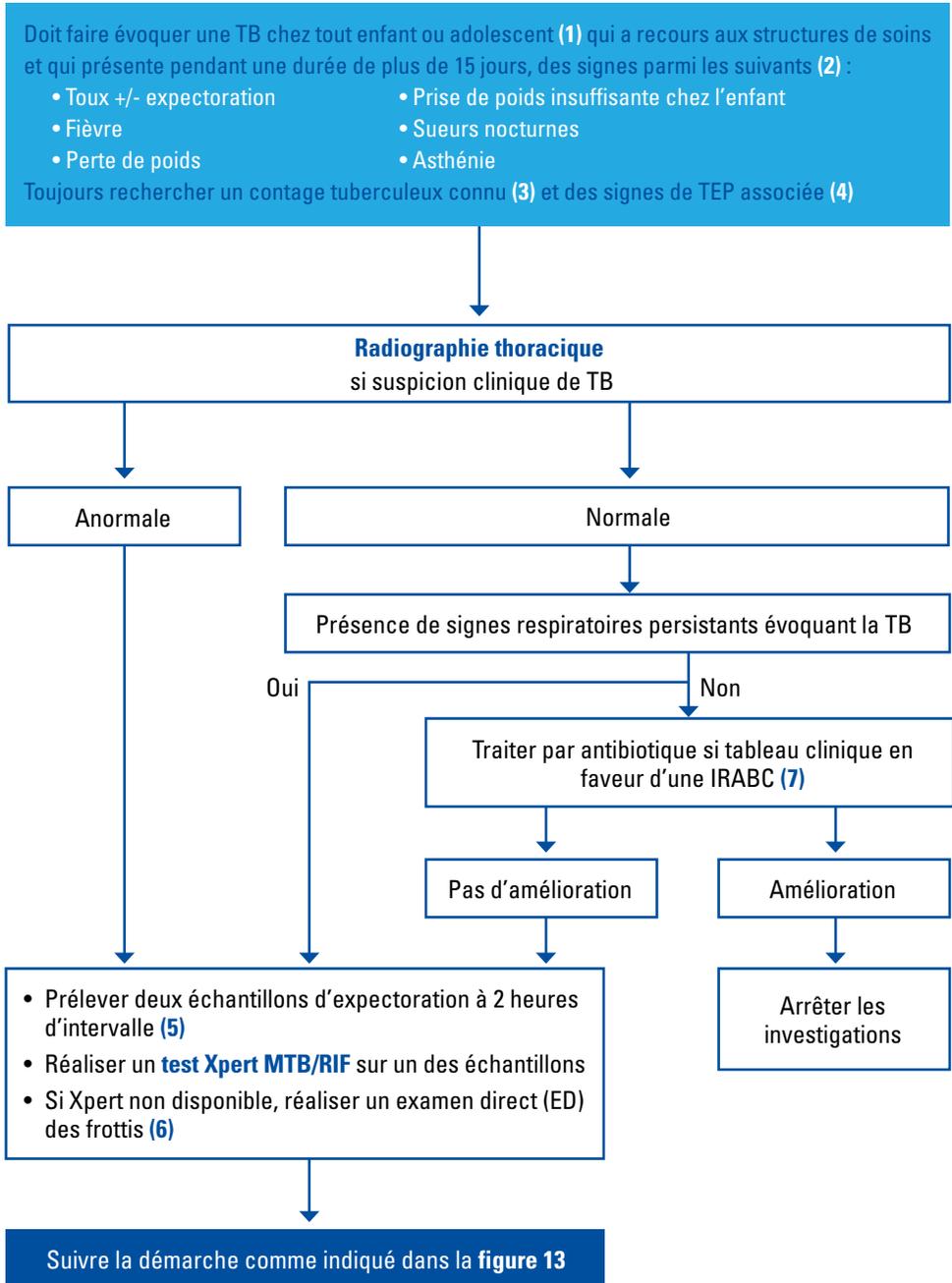


Figure 7. Algorithme de diagnostic de la TP chez un enfant ou un adolescent qui ne présente aucun facteur de risque de TB

1. Enfant : personne âgée de 0 à 10 ans ; Adolescent : personne âgée de 10 à 19 ans.
2. La présence d'une toux ou d'une fièvre persistante seules doivent faire évoquer une TB. Pour les autres signes cliniques, ils doivent être associés pour avoir de la valeur et faire évoquer une TB.
3. Si la notion de contagé tuberculeux est retrouvée, se référer directement à la **Figure 8**. Un contagé tuberculeux implique la présence de :
 - a. **Contact étroit** : enfant ayant séjourné dans le même espace clos que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées (8 heures cumulées ou plus) au cours des 3 mois ayant précédé le démarrage du traitement antituberculeux chez le cas index ;
 - b. **Contact récent** : durant les deux années précédentes ;
 - c. **Cas index** : l'investigation des sujets contacts doit se faire systématiquement si le cas index est : i) un cas de TB respiratoire confirmée bactériologiquement (touchant principalement le poumon mais aussi la trachée ou le larynx), ii) un cas confirmé de TB RR/MR/UR, iii) une personne vivant avec le VIH ou iv) un enfant âgé de moins de cinq ans.
4. En présence de signes de TEP, procéder à des investigations complémentaires appropriées selon la localisation : examen anatomo-pathologique et culture du fragment biopsique, examens d'imagerie médicale...
5. Le 1^{er} échantillon est prévu pour réaliser le 1^{er} test Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire le test Xpert MTB/RIF ou tout autre test complémentaire.
6. Si l'examen direct des frottis est positif (2 ED positifs ou 1 ED positif avec présence de signes cliniques de TB et/ou d'anomalies à la radiographie thoracique), traiter pour TB. Si l'ED est négatif, faire un test Xpert MTB/RIF (si possible) ou refaire l'ED avec un nouvel échantillon (obtenu de préférence par expectoration induite, tubage gastrique ou aspiration bronchique). Si aucun des deux tests ne permettent pas confirmer le diagnostic, conduire des investigations complémentaires comme décrit dans l'encadré bleu ciel de la **Figure 13**.
7. Faire preuve de jugement clinique pour décider du traitement approprié. En présence de signes d'installation aiguë en faveur d'une d'infection respiratoire aiguë basse communautaire (IRABC), prescrire un traitement antibiotique adapté. En cas de bronchite aiguë, les virus sont en cause dans 50 à 90% des cas et l'antibiothérapie a peu d'intérêt.

6.4.2. Démarche diagnostique de la TP chez un enfant ou un adolescent appartenant à un groupe à risque de tuberculose

6.4.2.1. Groupes à risque de tuberculose ciblés par le traitement de l'ITL

6.4.2.1.1. Sujet contact

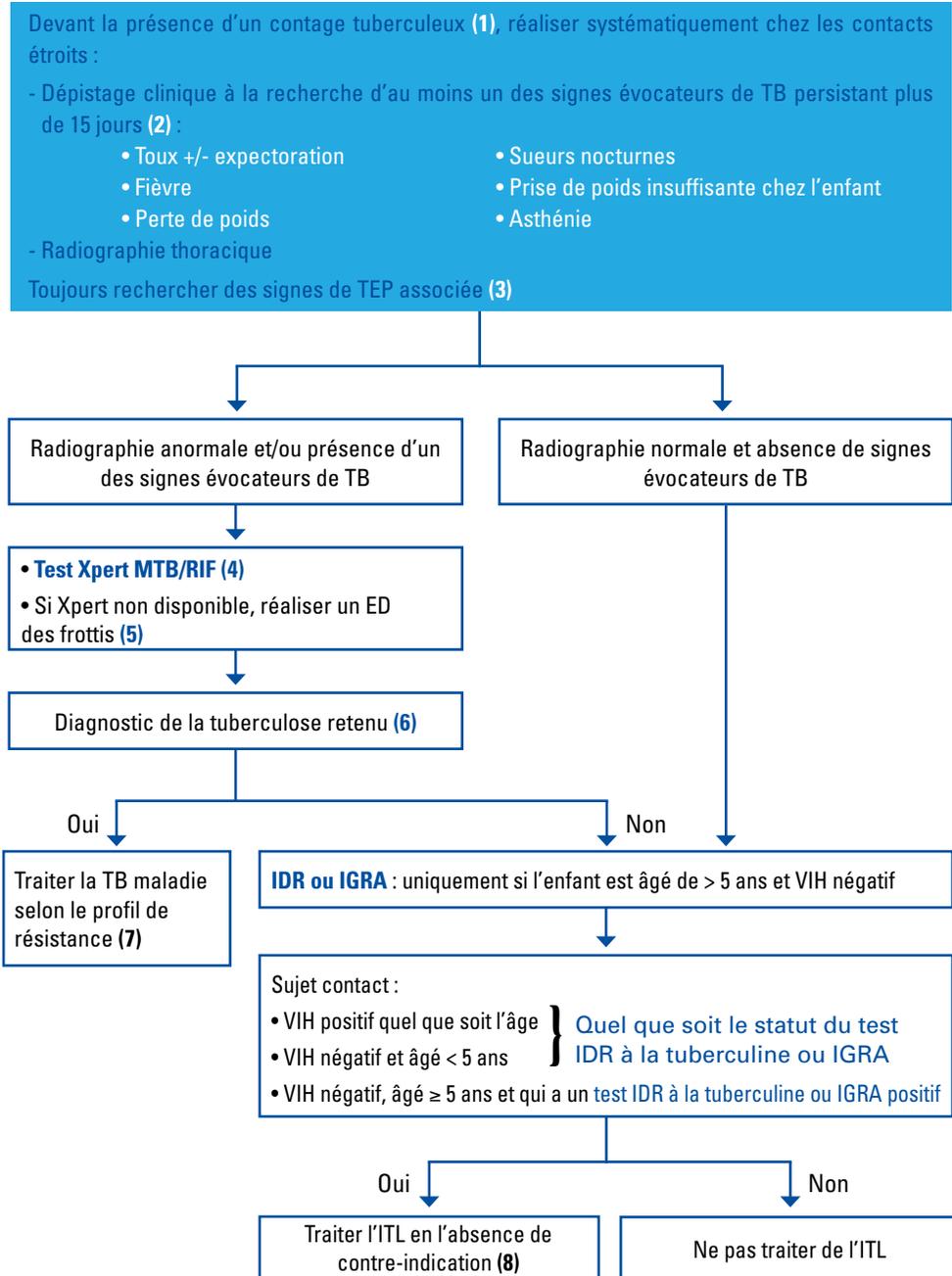


Figure 8. Algorithme de diagnostic de la TP et de l'ITL chez un enfant ou adolescent contact

1. Le contagé tuberculeux implique la présence de : **a) Contact étroit** : enfant ou adolescent ayant séjourné dans le même espace clos que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées (8 heures cumulées ou plus) au cours des 3 mois ayant précédé le démarrage du traitement antituberculeux chez le cas index ; **b) Contact récent** : durant les deux années précédentes ; **c) Cas index** : l'investigation des sujets contacts doit se faire systématiquement si le cas index est : i) un cas de TB respiratoire confirmée bactériologiquement (touchant principalement le poumon mais aussi la trachée ou le larynx), ii) un cas confirmé de TB RR/MR/UR, iii) une personne vivant avec le VIH ou iv) un enfant âgé de moins de cinq ans.
2. Si le sujet contact est une PVVIH, le dépistage clinique de la TB consiste à la recherche de la présence d'au moins un des signes évocateurs suivants :
 - Chez l'enfant (âge < 10 ans) : toux actuelle, prise de poids insuffisante, fièvre et/ou contagé tuberculeux connu ;
 - Chez l'adolescent (âge 10-19 ans) : toux actuelle, perte de poids, fièvre et/ou sueurs nocturnes.
3. En présence de signes de TEP, conduire des investigations complémentaires appropriées selon la localisation : examen anatomo-pathologique et culture du fragment biopsique, examens d'imagerie médicale...
4. Prélever 2 échantillons d'expectoration à 2 heures d'intervalle. Le 1er échantillon est prévu pour réaliser le 1er test Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire le test Xpert MTB/RIF ou tout autre test complémentaire.
5. Si l'ED des frottis est positif (2 ED positifs ou 1 ED positif avec présence de signes cliniques de TB et/ou de radiographie thoracique anormale), traiter pour TB. Si l'ED est négatif, faire un test Xpert MTB/RIF (si possible) ou refaire l'ED avec un nouvel échantillon (obtenu de préférence par expectoration induite, tubage gastrique ou aspiration bronchique). Si aucun des deux tests ne permettent pas confirmer le diagnostic, conduire des investigations complémentaires comme décrit dans l'encadré bleu ciel des **Figures 13** ou **14** (selon la présence ou non de facteurs de risque de TB RR/MR).
6. Interpréter les résultats du test Xpert MTB/RIF selon la démarche indiquée dans la **Figure 13** pour les patients sans facteurs de risque de TB RR/MR/UR, ou bien dans la **Figure 14** pour les patients avec facteurs de risque de TB RR/MR/UR.
7. En cas de résistance à la rifampicine, le traitement ne peut être prescrit qu'après avoir suivi la démarche indiquée dans les **Figures 13** ou **14**, selon la présence ou non des facteurs de risque de TB RR/MR, puis la **Figure 15**.
8. En cas de contact avec un cas index de TB RR/MR/UR, la conduite à tenir et les modalités de surveillance sont à discuter au cas par cas avec le comité technique national de LAT.

6.4.2.1.2. PVVIH

6.4.2.1.2.1. Au moment du diagnostic du VIH ou de la mise en route d'un traitement de l'ITL

Chez tout enfant ou adolescent vivant avec le VIH au moment du diagnostic du VIH ou de la mise en route d'un traitement de l'ITL, dépister systématiquement une TB active :

- Rechercher un des signes cliniques évocateurs de TB :
 - Enfant (< 10 ans) : toux actuelle, prise de poids insuffisante, fièvre et/ ou contagement tuberculeux
 - Adolescent (10-19 ans) : toux actuelle, perte de poids, fièvre et/ou sueurs nocturnes
- Radiographie thoracique

Toujours rechercher des signes de TEP associée (1)

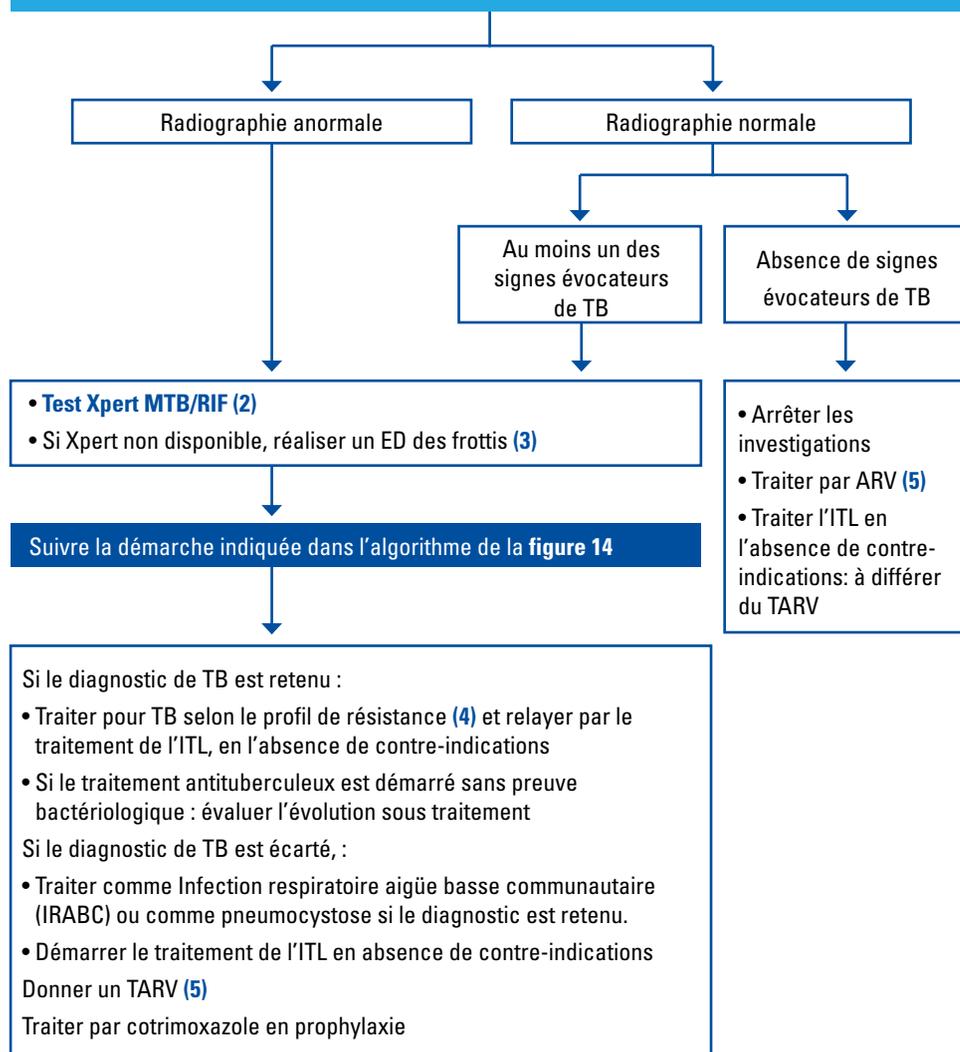


Figure 9. Algorithme de diagnostic de la TP chez un enfant ou un adolescent VIH positif au moment du diagnostic du VIH ou de la mise en route d'un traitement de l'ITL

1. En présence de signes de TEP, conduire les investigations complémentaires appropriées selon la localisation : examen anatomo-pathologique, culture du fragment biopsique et examens d'imagerie médicale...
2. Prélever 2 échantillons d'expectoration à 2 heures d'intervalle. Le 1^{er} échantillon est prévu pour réaliser le 1^{er} test Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire le test Xpert MTB/RIF ou tout autre test complémentaire.
3. Si l'ED des frottis est positif (2 ED positifs ou 1 ED positif avec présence de signes cliniques de TB et/ou d'anomalies à la radiographie thoracique), traiter pour TB. Si l'ED est négatif, faire un test Xpert MTB/RIF (si possible) ou refaire l'ED avec un nouvel échantillon (obtenu de préférence par expectoration induite, tubage gastrique ou aspiration bronchique). Si aucun des deux tests ne permettent pas confirmer le diagnostic, conduire des investigations complémentaires comme décrit dans l'encadré bleu ciel de la **Figure 14**.
4. En cas de résistance à la rifampicine, suivre la démarche indiquée dans la **Figure 14** et puis la **Figure 15**.
5. Si le patient est déjà sous traitement antirétroviral (TARV), évaluer son efficacité. Dans le cas contraire : a) Si le diagnostic de TB n'est pas retenu, mettre en route rapidement le TARV en absence de contre-indications ; b) Si le diagnostic de TB est retenu, démarrer le traitement antituberculeux et différer de 3 semaines le TARV.

6.4.2.1.2.2 Au moment des consultations de suivi, si le PVVIH a bénéficié d'un traitement de l'ITL

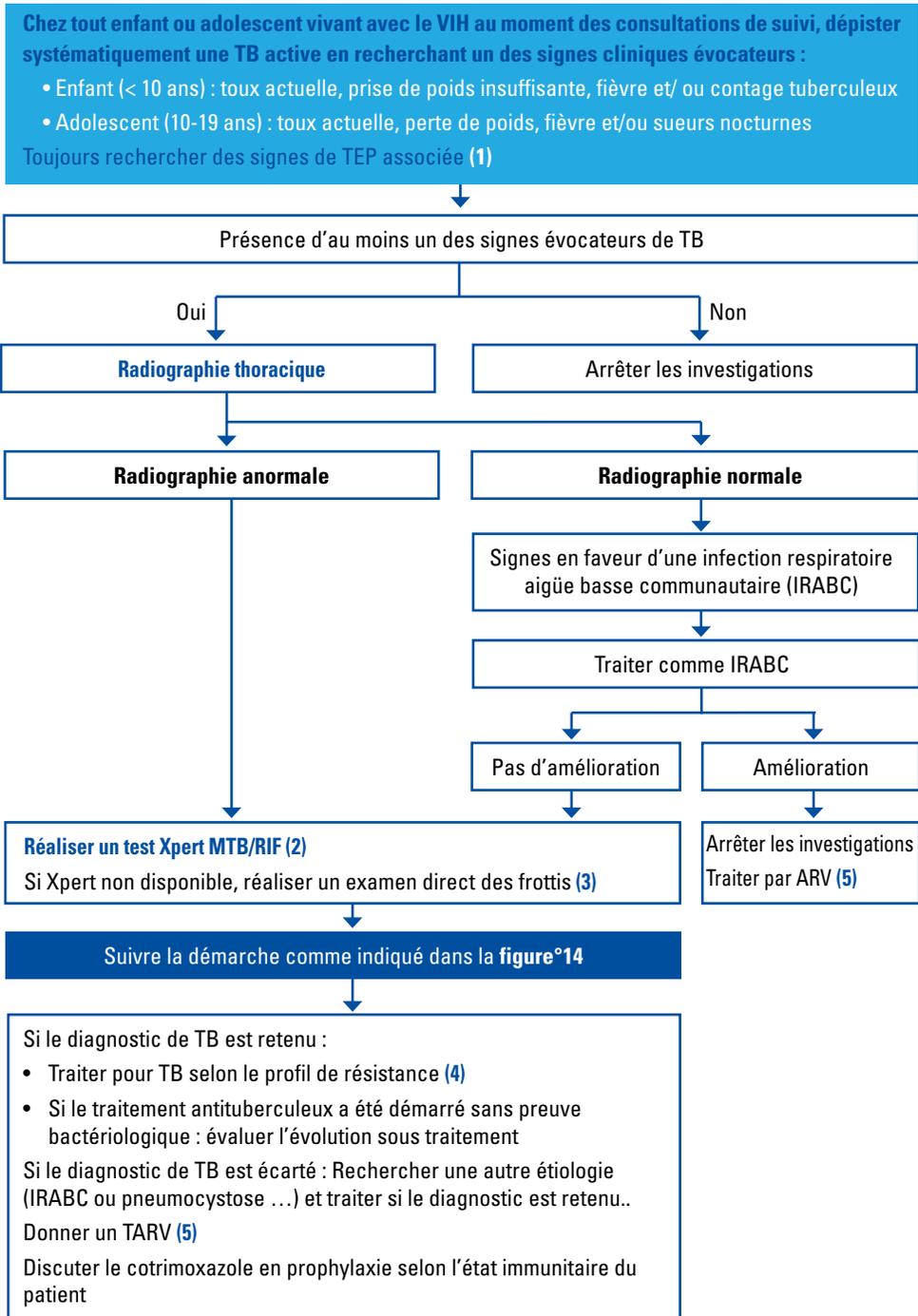


Figure 10. Algorithmes de diagnostic de la TP, au moment des consultations de suivi, devant un enfant ou un adolescent vivant avec le VIH ayant déjà bénéficié d'un traitement de l'ITL

1. En présence de signes de TEP, conduire les investigations complémentaires appropriées selon la localisation : examen anatomo-pathologique, culture du fragment biopsique et examens d'imagerie médicale...
2. Prélever 2 échantillons d'expectoration à 2 heures d'intervalle. Le 1^{er} échantillon est prévu pour réaliser le 1^{er} test Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire le test Xpert MTB/RIF ou tout autre test complémentaire.
3. Si l'ED des frottis est positif (2 ED positifs ou 1 ED positif avec présence de signes cliniques de TB et/ou d'anomalies à la radiographie thoracique), traiter pour TB. Si l'ED est négatif, faire un test Xpert MTB/RIF (si possible) ou refaire l'ED avec un nouvel échantillon (obtenu de préférence par expectoration induite, tubage gastrique ou aspiration bronchique). Si aucun des deux tests ne permettent pas confirmer le diagnostic, conduire des investigations complémentaires comme décrit dans l'encadré bleu ciel de la **Figure 14**.
4. En cas de résistance à la rifampicine, suivre la démarche indiquée par la **Figure 14** et puis **15**.
5. Si le patient est déjà sous traitement antirétroviral (TARV), évaluer son efficacité. Dans le cas contraire : a) Si le diagnostic de TB n'est pas retenu, mettre en route rapidement le TARV en absence de contre-indications ; b) Si le diagnostic de TB est retenu, démarrer le traitement antituberculeux et différer de 3 semaines le TARV.

6.4.2.2. *Autres groupes à risque de tuberculose ciblés par le traitement de l'ITL (à l'exception du sujet contact et de PVVIH)*

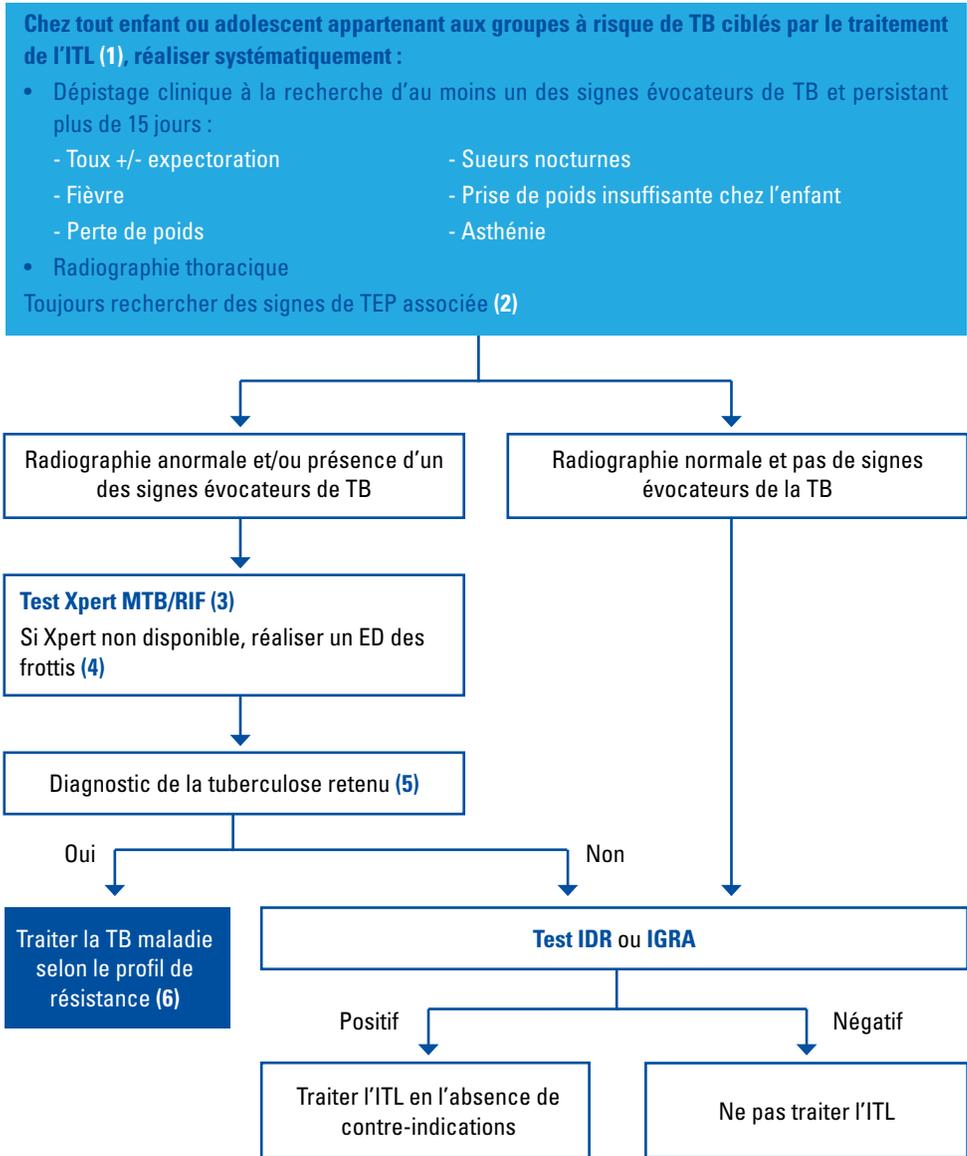


Figure 11. Algorithme de diagnostic de la TP et de l'ITL chez un enfant ou un adolescent appartenant à un groupe à risque de TB ciblés par le traitement de l'ITL (à l'exception des sujets contacts et des PVVIH)

1. Chez l'enfant et l'adolescent, les groupes à risque ciblés par le traitement de l'ITL retenus par le PNLAT sont, en plus des PVVIH et des sujets contacts : les patients candidats à un traitement par anti-facteur de nécrose tumorale (TNF) ou par toute autre biothérapie qui déprime l'immunité vis-à-vis de la TB, les patients en insuffisance rénale traités par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale et les patients en préparation à la greffe hématologique ou d'organe.
2. En présence de signes de TEP, conduire les investigations complémentaires appropriées selon la localisation : examen anatomo-pathologique, culture sur fragment biopsique et examens d'imagerie médicale...
3. Prélever 2 échantillons d'expectoration à 2 heures d'intervalle. Le 1^{er} échantillon est prévu pour réaliser le 1^{er} test Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire le test Xpert MTB/RIF ou tout autre test complémentaire.
4. Si l'ED des frottis est positif (2 ED positifs ou 1 ED positif avec présence de signes cliniques de TB et/ou d'anomalies à la radiographie thoracique), traiter pour TB. Si l'ED est négatif, faire un test Xpert MTB/RIF (si possible) ou refaire l'ED avec un nouvel échantillon (obtenu de préférence par expectoration induite, tubage gastrique ou aspiration bronchique). Si aucun des deux tests ne permettent pas confirmer le diagnostic, conduire des investigations complémentaires comme décrit dans l'encadré bleu ciel des **Figures 13** ou **14** (selon la présence ou non de facteurs de risque de TB RR/MR).
5. Interpréter les résultats du test Xpert MTB/RIF selon la démarche indiquée dans les **Figures 13** ou **14** selon la présence ou non de facteurs de risque de TB RR/MR/UR ;
6. En cas de résistance à la rifampicine, le traitement ne peut être prescrit qu'après avoir suivi la démarche indiquée dans les **algorithme de la Figure 13** ou **14** et puis la **Figure 15**.

6.4.2.3. Groupes à risque de tuberculose non ciblés par le traitement de l'ITL

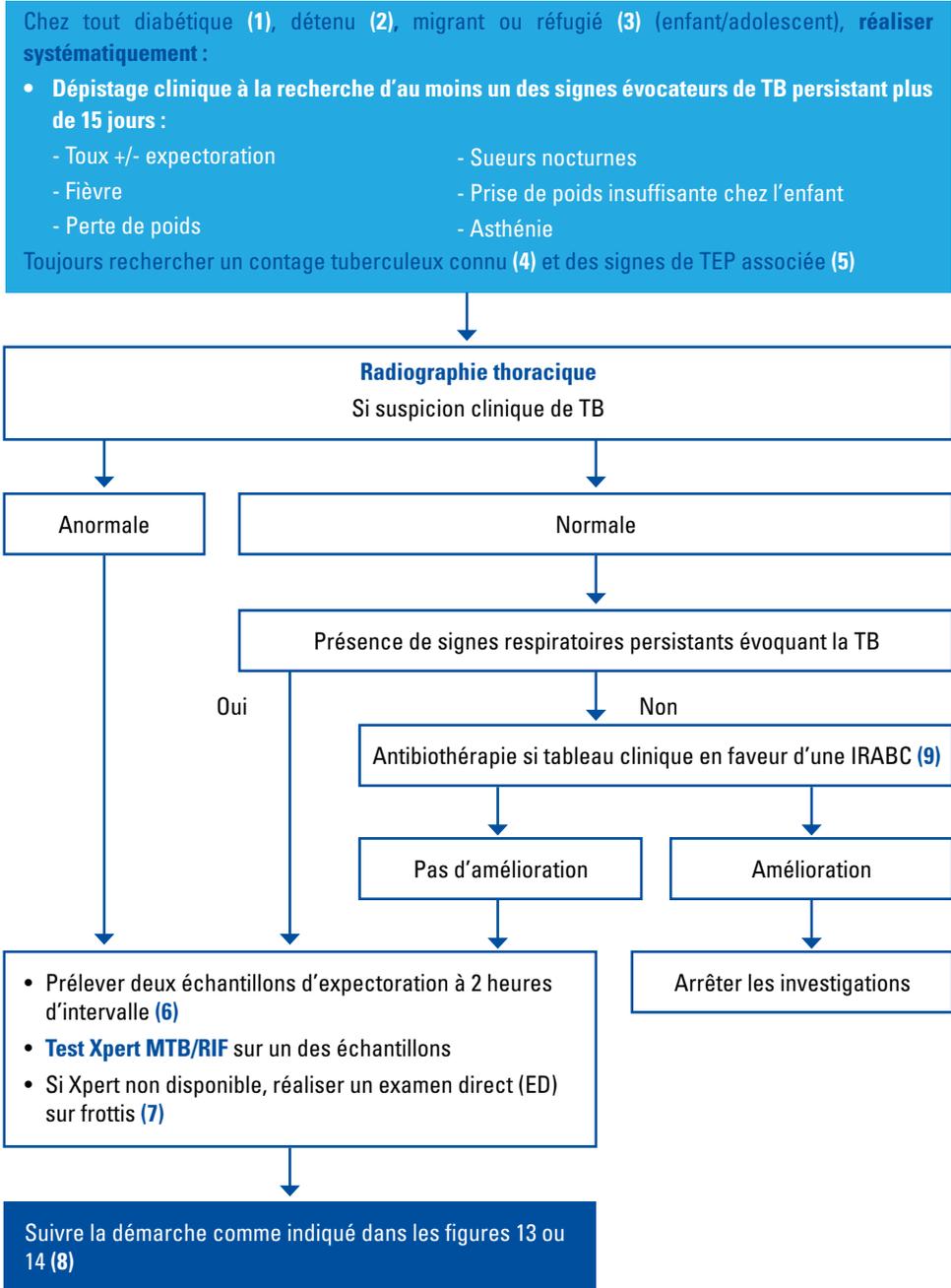


Figure 12. Algorithme de diagnostic de la TP chez un diabétique, un détenu, un migrant ou un réfugié (enfant ou adolescent)

1. Chaque diabétique doit faire l'objet d'un dépistage systématique de la TB active à chaque fois qu'il a recours aux structures de soins.
2. Certains nourrissons accompagnent leurs mères en période de détention dans établissements pénitentiaires ou certains adolescents qui sont en détention dans des établissements spécifiques à cette catégorie de population (centres de réforme et d'éducation). Chacune de ces personnes doit faire l'objet d'un dépistage systématique de la TB active : lors de son entrée à l'établissement pénitentiaire, à chaque fois qu'il a recours aux structures de soins et lors des campagnes de dépistage actif de la TB.
3. Chaque migrant ou réfugié en situation de vulnérabilité ou de marginalisation doit faire l'objet d'un dépistage systématique de la TB active à chaque fois qu'il a recours aux structures de soins et lors des campagnes de dépistage actif de la TB.
4. Si la notion de contage tuberculeux est retrouvée, se référer directement à l'algorithme de la **Figure 8**. Le contage tuberculeux implique la présence de :
 - a. **Contact étroit** : enfant ayant séjourné dans le même espace clos que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées (8 heures cumulées ou plus) au cours des 3 mois ayant précédé le démarrage du traitement antituberculeux chez le cas index ;
 - b. **Contact récent** : durant les 2 années précédentes ;
 - c. **Cas index** : Une personne de tout âge ayant une TP bactériologiquement confirmée ou un enfant âgé de moins de 5 ans ayant une TB quel que soit la forme.
5. En présence de signes de TEP, conduire les investigations complémentaires appropriées selon la localisation : examen anatomo-pathologique, culture sur fragment biopsique et examens d'imagerie médicale...
6. Le 1^{er} échantillon est prévu pour réaliser le 1^{er} test Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire le test Xpert MTB/RIF ou tout autre test complémentaire.
7. Si l'ED des frottis est positif (2 ED positifs ou 1 ED positif avec présence de signes cliniques de TB et/ou d'anomalies à la radiographie thoracique), traiter pour TB. Si l'ED est négatif, faire un test Xpert MTB/RIF (si possible) ou refaire l'ED avec un nouvel échantillon (obtenu de préférence par expectoration induite, tubage gastrique ou aspiration bronchique). Si aucun des deux tests ne permettent pas confirmer le diagnostic, conduire des investigations complémentaires comme décrit dans l'encadré bleu ciel des **Figures 13** ou **14** (selon la présence ou non de facteurs de risque de TB RR/MR/UR).
8. Suivre la démarche comme indiqué dans les **Figures 13** ou **14** selon la présence ou non de FDR de TB RR/MR.
9. Faire preuve de jugement clinique pour décider du traitement approprié. En présence de signes d'installation aiguë en faveur d'une d'infection respiratoire aiguë basse communautaire (IRABC), prescrire un traitement antibiotique adapté. En cas de bronchite aiguë, les virus sont en cause dans 50 à 90% des cas et l'antibiothérapie a peu d'intérêt.

6.4.3. Démarche diagnostique de la TP chez un enfant ou un adolescent présumé tuberculeux
6.4.3.1. En absence de facteurs de risque de tuberculose RR/MR

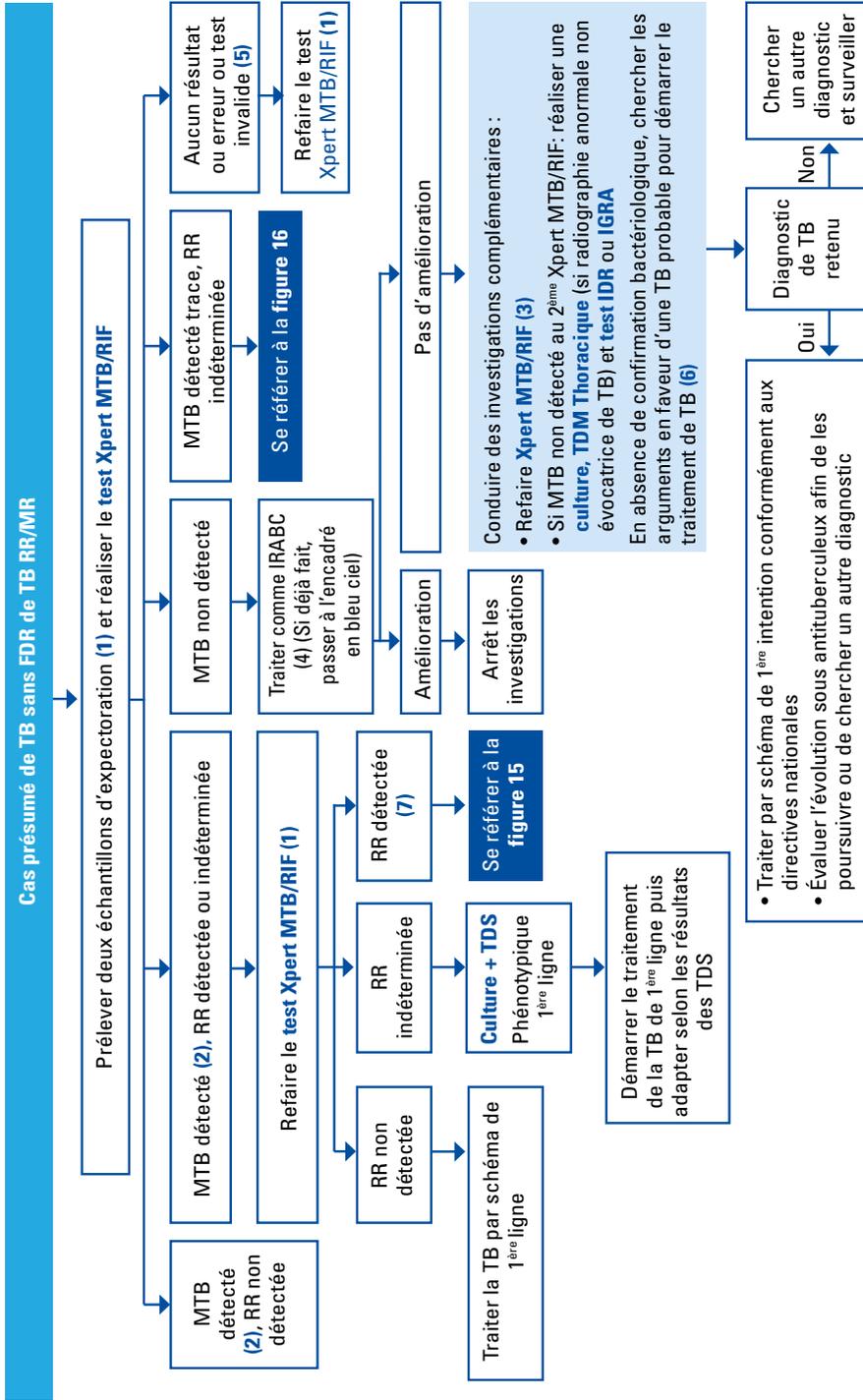


Figure 13. Démarche diagnostique de la TP chez un enfant ou un adolescent ne présentant pas de facteurs de risque de TB RR/MR

1. Envisager le prélèvement initial de deux échantillons. Le 1^{er} échantillon pour le 1^{er} Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire un Xpert MTB/RIF ou tout autre test nécessaire.
2. Le MTB détecté comprend le MTB détecté comme étant élevé, modéré, faible ou très faible. Le MTB détecté trace est traité dans un algorithme à part (**Figure 14**).
3. Refaire le test Xpert MTB/RIF avec un nouvel échantillon obtenu par tubage gastrique ou expectoration induite ou aspiration bronchique. Interpréter le résultat du test répété comme indiqué dans le présent algorithme. Utiliser le résultat du 2^{ème} test pour toutes décisions cliniques.
4. IRBAC : infection respiratoire aigüe basse communautaire
5. Si résultat du test Xpert MTB/RIF « Aucun résultat, erreur ou test invalide », le laboratoire doit recommencer le test au même site avec le 2^{ème} échantillon sans avoir à revenir au médecin prescripteur. Interpréter le résultat du test répété comme indiqué dans le présent algorithme et l'utiliser pour toutes décisions cliniques.
6. Arguments en faveur d'une TB probable : Signes cliniques évocateurs de TB ; contact tuberculeux connu, terrain prédisposant à la TB maladie ; absence d'amélioration sous traitement antibiotique pour IRABC ; Présence de signes radiologiques évocateurs de TB ; signes biologiques : IDR ou IGRa +.
7. Si le résultat du 1^{er} test Xpert MTB/RIF est « MTB détecté, RR indéterminée » et le résultat du 2^{ème} test est « MTB détecté, RR détectée », refaire un 3^{ème} test. Interpréter le résultat du 3^{ème} test comme indiqué dans le présent algorithme et l'utiliser pour toutes décisions cliniques.

6.4.3.2. En présence d'un facteur de risque de tuberculose RR/MR

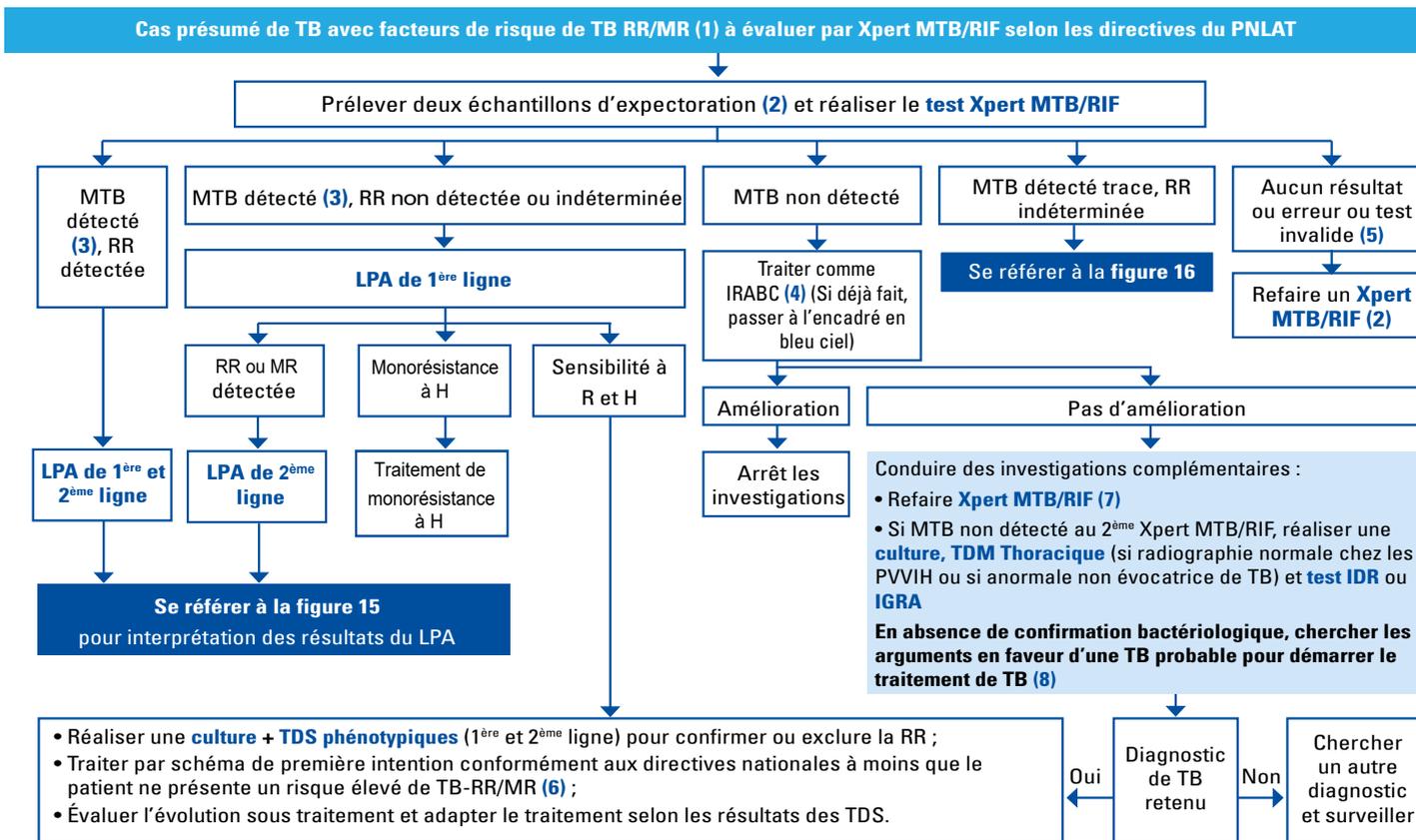


Figure 14. Démarche diagnostique de la TP chez un enfant ou un adolescent qui présente un facteur de risque de TB RR/MR

1. Les groupes de patients présentant des FDR de TB RR :MR sont : les échecs de traitement et de retraitement de la TB, les contacts des cas de TB-RR/MR, les cas de TB avec absence de conversion des frottis à la fin de la phase intensive, les rechutes, les patients perdus de vue et les PVVH.
2. Envisager le prélèvement initial de deux échantillons. Le 1^{er} Xpert MTB/RIF et le 2^{ème} pour refaire un Xpert MTB/RIF ou tout autre test nécessaire.
3. Le MTB détecté comprend le MTB détecté « élevé », « modéré », « faible » ou « très faible ». Le MTB détecté trace est traité dans un algorithme à part (**Figure 16**).
4. IRBAC : infection respiratoire aigüe basse communautaire.
5. En cas de résultat du test Xpert MTB/RIF « Aucun résultat, erreur ou test invalide », le laboratoire doit recommencer le test au même site avec un nouvel échantillon sans avoir à revenir au médecin prescripteur. Interpréter le résultat du test répété comme indiqué dans le présent algorithme. Utiliser le résultat du 2^{ème} test pour toute décision clinique.
6. Le patient qui présente un risque élevé de TB-RR/MR (échecs de traitement et de retraitement de TB ; Contacts avec cas de TB-RR/MR ; Cas de TB avec absence de conversion des frottis à la fin de la phase intensive) doit être traité suite à une décision collégiale pour le choix d'un schéma thérapeutique antituberculeux individualisé de 2^{ème} ligne.
7. Refaire le test Xpert MTB/RIF avec un nouvel échantillon obtenu par tubage gastrique ou expectoration induite ou aspiration bronchique. Interpréter le résultat du test répété comme indiqué dans le présent algorithme. Utiliser le résultat du 2^{ème} test pour toute décision clinique.
8. Arguments en faveur d'une TB probable : Signes cliniques évocateurs de TB, contage tuberculeux connu, terrain prédisposant à la TB maladie, absence d'amélioration sous antibiotiques non tuberculeux ; signes radiologiques ; signes biologiques : IDR ou IGRA +.

6.4.3.3. Conduite à tenir chez un enfant ou adolescent avec MTB détecté et RR détectée à l'Xpert MTB/RIF

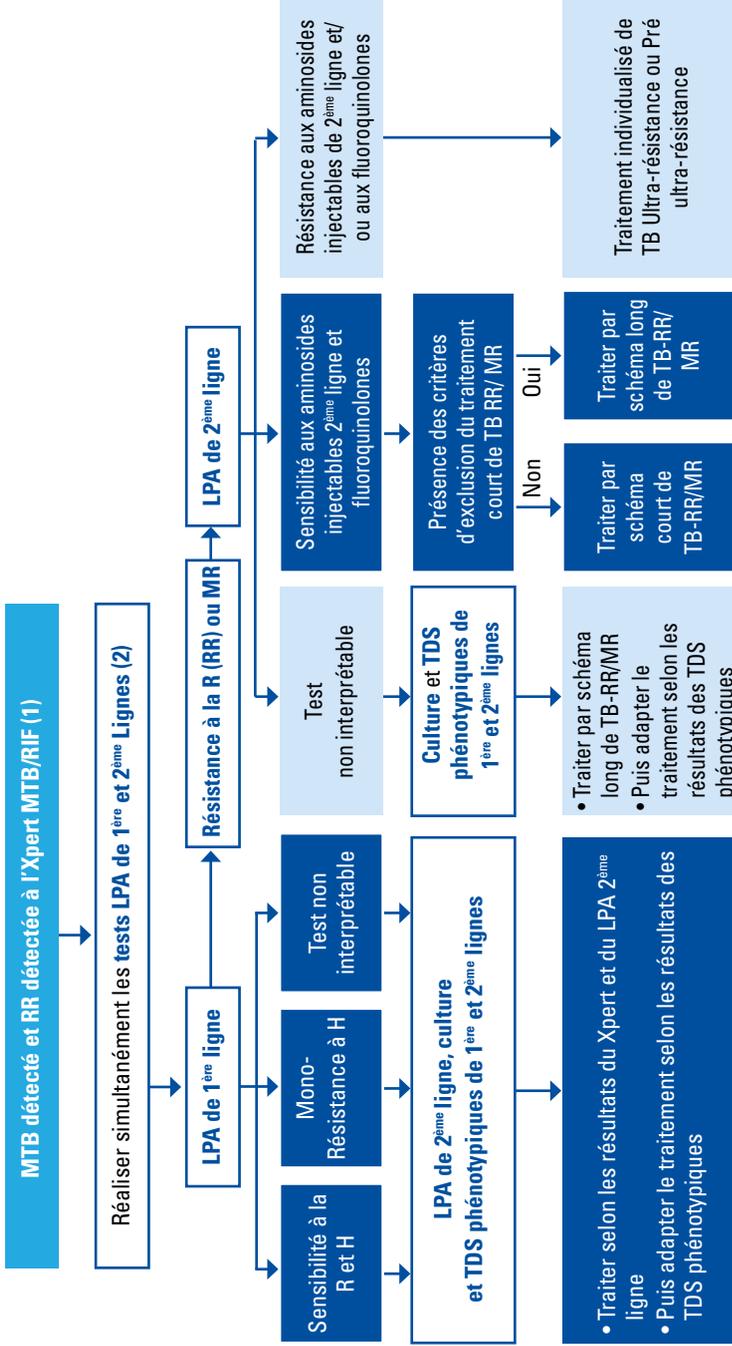


Figure 15. Conduite à tenir chez un enfant ou un adolescent avec MTB détecté et RR détectée à l'Xpert MTB/RIF

1. Pour réaliser les tests LPA, il faut avoir :

- Deux résultats « MTB détecté et RR détectée » à l'Xpert MTB/RIF si le patient ne présente aucun de facteurs de risque de TB RR/MR ;
- Un résultat « MTB détecté et RR détectée » à l'Xpert MTB/RIF si le patient présente un facteur de risque de TB RR/MR.

2. En cas de TP, il faut réaliser un examen direct (ED) des frottis sur les deux échantillons d'expectoration déjà prélevés avant de réaliser les tests LPA. Si l'un des deux échantillons montre comme résultat « supérieur ou égale à ++ » à l'ED, réaliser directement le test LPA sur cet échantillon. Dans le cas contraire, réaliser une culture sur milieu liquide de préférence puis le test LPA sur culture.

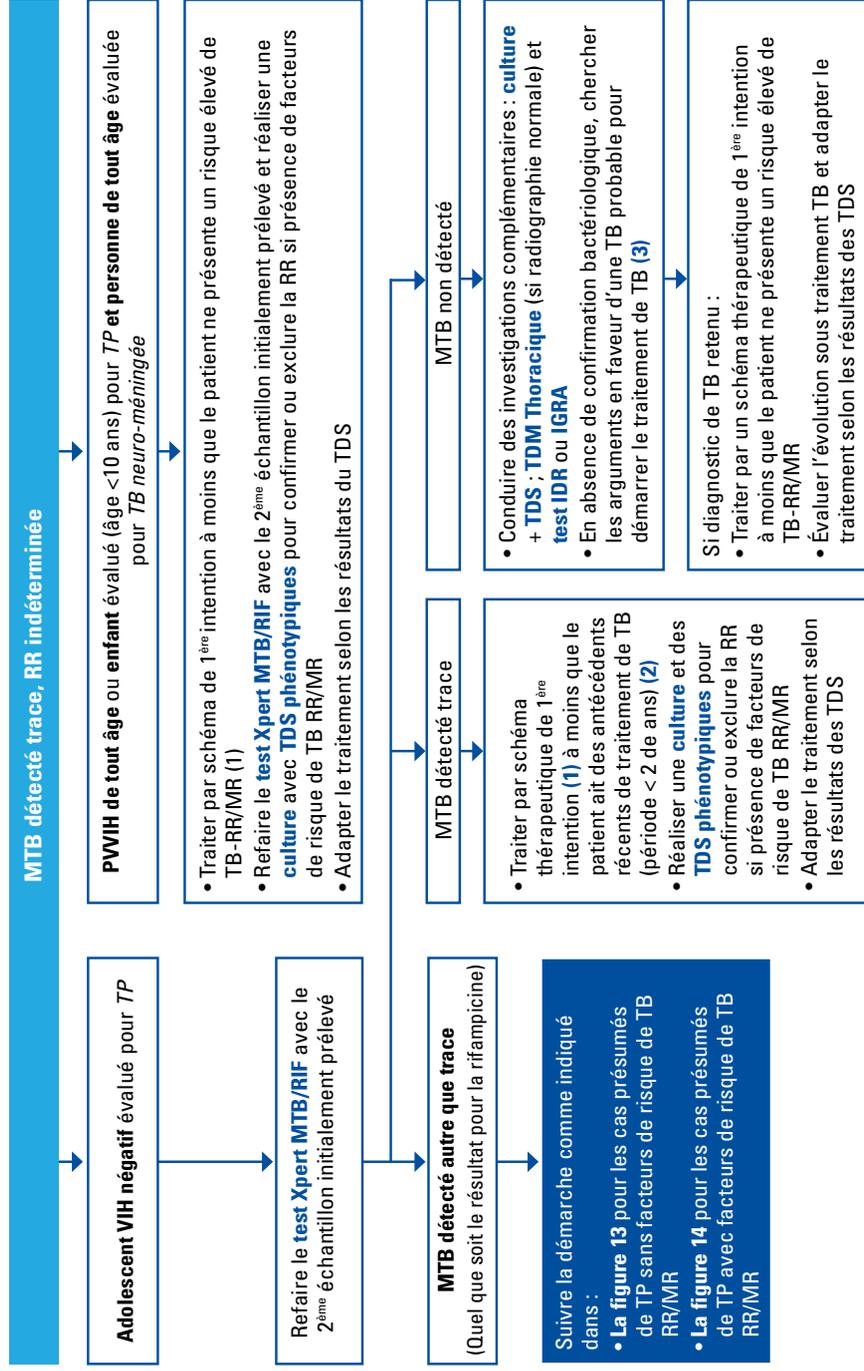


Figure 16. Conduite à tenir devant un enfant ou adolescent présumé tuberculeux avec « MTB détecté trace et RR indéterminée » à l'Xpert MTB/RIF

1. Les patients doivent recevoir un traitement de 1^{ère} intention conformément aux directives nationales, à moins que le patient ne présente un risque élevé de TB-RR/MR : Echec de traitement et de retraitement de TB ; Contact avec cas de TB-RR/MR ; Cas de TB avec absence de conversion des frottis à la fin de la phase intensive. Ces patients doivent être traités par un traitement de 2^{ème} intention selon les directives du PNLAT.
2. Pour un adolescent qui a terminé avec succès un traitement au cours des 2 dernières années, un résultat « MTB détecté trace » peut-être un résultat faussement positif en raison de la présence de bacilles non viables. Il faut chercher la présence d'arguments en faveur d'une TB probable pour démarrer le traitement de TB.
3. Arguments en faveur d'une TB probable : Signes cliniques évocateurs de TB ; Contage tuberculeux connu, terrain prédisposant à la TB maladie ; Absence d'amélioration sous antibiotique non spécifique à la TB ; Signes radiologiques ; Signes biologiques (IDR ou IGRA +).

6.4.4. Démarche diagnostique de la tuberculose neuro-méningée chez un enfant ou un adolescent

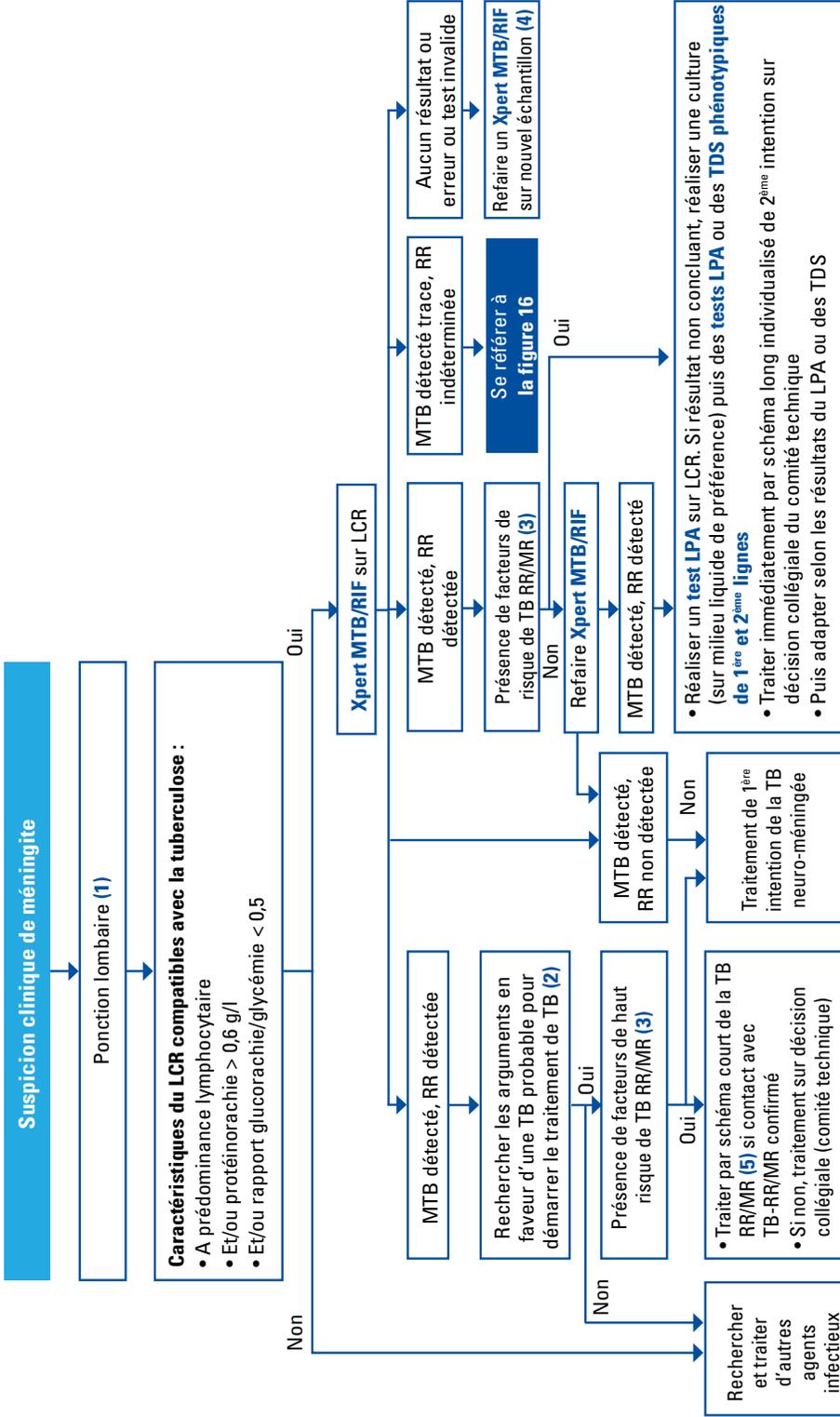


Figure 17. Démarche diagnostique de la tuberculose neuro-méningée chez un enfant ou adolescent

1. Prélever 3 tubes de LCR. Devant la suspicion d'une méningo-encéphalite, réaliser une imagerie cérébrale avant la ponction lombaire. Garder du LCR pour compléter les investigations.
2. Rechercher des signes cliniques (**tableau 5**) et biologiques (Liquide LCR : aspect clair, à prédominance lymphocytaire et/ou protéinorachie > 0,6 g/l et/ou rapport glaucorachie/glycémie < 0,5 ; **test IDR ou IGRA positif**) évocateurs de TB neuro-méningée, la présence de contact étroit avec un tuberculeux contagieux.
3. Les facteurs de risque de TB RR/MR comprennent : les contacts de cas de TB-RR/MR (haut risque), les cas antérieurement traités (échecs thérapeutiques (haut risque), patients perdus de vue et rechutes), les absences de conversion à la fin de la phase intensive (haut risque) et les PVVIH.
4. Interpréter le résultat du test répété comme indiqué dans le présent algorithme. Utiliser le résultat du 2^{ème} test pour toutes décisions cliniques.

6.5. Particularités de la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent en fonction de l'âge

6.5.1. Tuberculose congénitale

Une bactériémie tuberculeuse pendant la grossesse peut être responsable d'une atteinte placentaire et/ou du tractus génital maternel. Le fœtus peut être contaminé :

- Soit par voie hématogène à partir du placenta, entraînant une atteinte hépatique, pulmonaire et éventuellement d'autres sites ;
- Soit par inhalation et/ou ingestion de liquide amniotique contaminé lors de l'accouchement entraînant une atteinte pulmonaire ou digestive.

Il convient de noter que la contamination fœtale est rare et que le risque est augmenté si la mère est séropositive pour le VIH.

La mère peut être asymptomatique, la maladie de l'enfant venant alors révéler la TB maternelle. Chez le nouveau-né, les signes cliniques ne sont pas spécifiques et s'expriment au cours du premier mois de la vie ; les signes les plus fréquents sont la détresse respiratoire, l'hépatomégalie avec ou sans splénomégalie et la fièvre. Cette forme de TB présente un taux de mortalité élevé.

L'IDR à la tuberculine reste généralement négative pendant les 6 premières semaines de la vie. **Chez le nouveau-né, toute induration est considérée comme un test positif.** La radiographie du thorax peut montrer des infiltrats non spécifiques.

L'examen macroscopique du placenta doit donc être systématique chez toute femme ayant développé une tuberculose pendant la grossesse. En cas de lésions à l'examen macroscopique, il faut compléter par un examen histologique dans le cadre d'une TB uro-génitale chez la mère.

6.5.2. Tuberculose du nouveau-né

Le nouveau-né peut avoir été contaminé par voie aérienne après la naissance à partir d'un membre de la famille bacillifère, notamment la mère. En pratique, il est souvent difficile de distinguer une tuberculose congénitale d'une tuberculose néonatale quoique la prise en charge est identique. Nous évoquerons donc, dans ce qui suit, les deux types de TB sous le vocable de TB néonatale.

Le nouveau-né exposé à la TB peut être symptomatique ou asymptomatique. Les symptômes de la TB néonatale sont généralement non spécifiques : ils incluent la léthargie, la fièvre, le refus de téter, le faible poids à la naissance et la mauvaise prise pondérale. Les signes cliniques sont eux aussi non spécifiques, pouvant inclure la détresse respiratoire, la pneumonie persistante, l'hépto-splénomégalie, l'adénopathie lymphatique, la distension abdominale avec ascite ou un tableau clinique de « sepsis néonatal » avec TB diffuse.

Le diagnostic de TB néonatale repose principalement sur la présence, chez la mère, de deux éléments clés : les antécédents d'infection tuberculeuse et/ ou l'infection par le VIH. Des antécédents familiaux, surtout chez la mère, de pneumonie persistante, de démarrage récent d'un traitement antituberculeux, de traitement antérieur pour la TB ou d'exposition à un cas index de TB doivent faire évoquer le diagnostic de TB néonatale.

6.5.3. Tuberculose du nourrisson

Le nourrisson est plus souvent symptomatique que l'enfant plus grand. Le risque de développer une forme grave (forme disséminée ou méningite) est plus important. Les nourrissons ayant une forme disséminée ont souvent une hépato-splénomégalie.

Dans les formes à localisation pulmonaire, les complications trachéo-bronchiques sont plus fréquentes. La fistulisation ganglionnaire doit être redoutée en cas de poussée fébrile, toux, diminution brutale du volume ganglionnaire. Elle peut réaliser un tableau asphyxique par inondation des voies aériennes en cas de fistulisation d'une adénopathie latéro-trachéale. Même sous traitement, les adénopathies peuvent augmenter de volume, provoquer des troubles de la ventilation et se fistuliser.

6.5.4. Tuberculose de l'adolescent

À la puberté, la TB peut prendre une allure évolutive grave : TP quelquefois très extensive, forme ulcéro-caséuse avec constitution d'une caverne rendant le sujet très contagieux.

Références :

1. *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose – 2^{ème} éd, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2016 (who/htm/tb/2014.03)*
2. *Marais BJ et al. A re ned symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics, 2006, 118:e1350-1359.*
3. *Schaaf HS, Zumla A, eds. Tuberculosis: a comprehensive clinical reference. London, UK: Saunders Elsevier, 2009.*
4. *Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. New England Journal of Medicine, 2012; 367(4):348-361.*
5. *Graham SM. The use of diagnostic systems for tuberculosis in children. Indian Journal of Pediatrics, 2011, 78(3):334-339.*
6. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/ TB/2012.9).*
7. *Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary report of the Expert Group Meeting on the use of liquid culture media, Geneva, 26 March 2007. Geneva, World Health Organization, 2007.*
8. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement. Geneva, World Health Organization, 2008.*
9. *Zar HJ et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. Clinical Infectious Diseases, 2012, 55(8):1088-1095.*
10. *Bates M et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. Lancet Infectious Diseases, 2013, 13(1):36-42.*
11. *Nicol MP et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. Lancet Infectious Diseases, 2011, 11(11):819-824.*

12. *Rachow A et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. Clinical Infectious Diseases, 2012, 54:1388-1396.*
13. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.*
14. *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18).*
15. *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5).*
16. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Geneva, World Health Organization, 2007.*
17. *Wright CA, Warren RM, Marais BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2009, 13(12):1467-1475.*
18. *Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la TB et le VIH. Principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1).*
19. *Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low-income countries. Union internationale contre la TB et les maladies respiratoires, Paris, 2003.*
20. *Algorithmes de diagnostic de la tuberculose. Modèle de l'Initiative mondiale pour les laboratoires (GLI), Initiative mondiale pour les laboratoires, 2017.*
21. *Tests de détection de production d'interféron gamma pour l'infection tuberculeuse – Argumentaire, Haute Autorité de santé, 2015.*

7. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE MALADIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

7.1. Objectifs et principes du traitement

Les objectifs du traitement sont :

- De rompre le cycle de la transmission du BK dont la source principale est la TP ;
- De guérir le malade quel que soit la localisation de la tuberculose ;
- Et d'éviter les séquelles.

Le traitement de la TB de l'enfant et de l'adolescent repose globalement sur les mêmes règles de base que pour l'adulte :

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

Les principes du traitement antituberculeux sont rapportés dans **l'Encadré n°6**.

Encadré 6 : Les principes du traitement antituberculeux chez l'enfant et l'adolescent

1. Division du traitement en deux phases :

- Une phase intensive pour éliminer rapidement la majorité des bacilles et pour prévenir l'émergence de la résistance à l'égard des médicaments. La phase intensive associe au moins trois antituberculeux ;
- Une phase de continuation permettant d'éradiquer les bacilles dormants. On y utilise en général moins de médicaments.

2. Administration quotidienne des médicaments au cours des deux phases du traitement.

3. Posologie adéquate tenant compte du terrain et du poids.

4. Prise unique matinale, à jeun, de tous les antibacillaires, de préférence 1 heure avant le repas ou bien 3 heures au moins après le dernier repas.

5. Durée suffisante de la chimiothérapie.

6. Administration du traitement antituberculeux directement observé (TDO) :

- Soit quotidiennement au niveau du centre de santé de rattachement du patient
- Soit à son domicile, notamment pour les enfants, avec identification d'un parent ou un proche responsable de l'administration du TDO et une dotation hebdomadaire en médicaments.

7. Observance du traitement pendant toute la période fixée par le médecin.

8. Surveillance de l'efficacité du traitement de manière systématique selon le rythme prédéfini par le PNLAT.

9. Recherche des effets indésirables de manière systématique et active durant toute la durée du traitement.

Les parents d'un enfant atteint de TB doivent recevoir une information détaillée sur :

- La nature de la maladie ;
- La nature et la durée du traitement et des contrôles ;
- L'organisation de l'enquête autour du cas et les risques pour les autres membres de la famille et de l'entourage ;
- L'importance de la recherche d'un cas source doit être également soulignée.

7.2. Médicaments antituberculeux de première ligne

7.2.1. Pharmacologie

Les médicaments de 1^{ère} ligne utilisés dans le traitement de la TB au Maroc sont :

- **Isoniazide (H)** : Il a une activité bactéricide. Il évite l'apparition de résistance en inhibant la synthèse de l'acide mycolique et en attaquant la paroi des micro-organismes sensibles. Il est rapidement absorbé par voie orale et est métabolisé par le foie par acétylation. La demi-vie plasmatique vraie d'une heure chez l'acétyleur rapide à 6 heures chez l'acétyleur lent. Il diffuse dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les épanchements séreux, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Il est éliminé par voie urinaire.
- **Rifampicine (R)** : Antibiotique semi synthétique, bactéricide et stérilisant. Elle agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique dans les micro-organismes. Elle est bien absorbée par voie digestive, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, la demi-vie plasmatique est de deux à quatre heures. Elle est métabolisée rapidement par le foie en désacétyl-rifampicine et est excrétée dans la bile et les urines. Elle diffuse dans le LCR, surtout en cas de méningite, traverse la barrière fœto-placentaire et passe dans le lait maternel.
- **Pyrazinamide (Z)** : c'est un dérivé de la nicotinamide, il a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux et est actif à PH acide. Il possède une activité essentielle sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement. La résistance secondaire se développe rapidement alors que la résistance primaire et croisée avec d'autres antituberculeux est rare. Il est bien absorbé par voie digestive, le pic sérique est atteint en deux heures, sa demi-vie plasmatique est de neuf à dix heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). Il est métabolisé dans le foie en métabolite actif, l'acide pyrazinoïque, et est éliminé dans les urines sous forme inchangée avec ses métabolites. Il diffuse rapidement dans les liquides organiques, les sécrétions et le LCR.
- **Ethambutol (E)** : il a une action bactériostatique sur les mycobactéries. Il agit par interférence avec l'Acide Ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux. Son absorption est rapide par voie digestive et le pic sérique est atteint deux à quatre heures après son ingestion. Sa demi-vie plasmatique est de six à huit heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). L'Ethambutol est métabolisé en partie par le foie et est éliminé surtout par le rein. Il traverse la barrière fœto-placentaire et diffuse peu dans le LCR (sauf en cas de méningite) et dans les épanchements. Il peut être administré en toute sécurité à tous les enfants aux doses recommandées.

7.2.2. Présentation et dosage des antituberculeux pédiatriques

Les formulations existantes actuellement sont :

- Les formulations combinées à doses fixes sont rapportées dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Formulations pédiatriques combinées à doses fixes des antituberculeux.

Médicament	Nouvelles formulations	Anciennes formulations
Phase intensive	Rifampicine 75 mg + Isoniazide 50 mg + Pyrazinamide 150 mg	Rifampicine 60 mg + Isoniazide 30 mg + Pyrazinamide 150 mg
Phase de continuation	Rifampicine 75 mg + Isoniazide 50 mg	Rifampicine 60 mg + Isoniazide 30 mg

- Les formulations non combinées : Éthambutol (E) 100 mg, Rifampicine (R) 2%, Isoniazide (H) 100 mg et Isoniazide (H) 50 mg.

7.3. Posologies journalières

Les études pharmacodynamiques récentes des médicaments antituberculeux de première ligne ont démontré que les doses utilisées chez l'enfant étaient trop faibles pour atteindre les concentrations sériques considérées efficaces. En s'appuyant sur ces constatations, de nouvelles recommandations ont été émises par l'OMS. Les posologies journalières recommandées actuellement pour le traitement de la TB chez l'enfant et l'adolescent sont rapportées dans le **tableau 7**.

Tableau 7. Posologies journalières des médicaments antituberculeux de première ligne chez l'enfant et l'adolescent.

Médicament	Enfant (poids < 25kg)		Enfant (poids ≥ 25kg) et adolescent	
	Dose journalière recommandée (Plage de dose) en mg/kg	Dose maximale journalière en mg	Dose journalière recommandée (Plage de dose) en mg/kg	Dose maximale journalière en mg
Isoniazide (H)	10 (7-15)	300	5 (4-6)	300
Rifampicine (R)	15 (10-20)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (Z)	35 (30-40)	1600	25 (20-30)	2000
Ethambutol (E)	20 (15-25)	1200	15 (15-25)	1200

7.4. Nombre de comprimés nécessaires par tranche de poids et par jour

L'OMS a établi des tables permettant d'utiliser chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, les associations des antituberculeux à dose fixe actuellement disponibles. Ces tables précisent le nombre de comprimés nécessaires par tranche de poids et par jour.

Chez l'enfant avec un poids de moins de 25 kg, il est recommandé d'utiliser les nouvelles formulations pédiatriques combinées suivantes : RH75/50mg et RHZ 75/50/150mg (**cf. Tableau 8**). En cas d'indisponibilité de ces nouvelles formulations, il faut utiliser les anciennes formulations pédiatriques (RH60/30mg et RHZ 60/30/150mg) sans rajouter de comprimés supplémentaires d'H ou RH 60/60mg (**cf. Tableau 9**).

A partir d'un poids de 25 kg, l'enfant peut être traité en suivant les posologies et les formulations recommandées pour l'adolescent et l'adulte (cf. **Tableau 10**).

Tableau 8. Nombre de comprimés nécessaires par tranche de poids et par jour pour les nouvelles formulations combinées des antituberculeux de 1^{ère} ligne chez l'enfant (poids < 25 kg).

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés		
	Phase intensive		Phase de continuation
	RHZ 75/50/150 mg	E 100 mg *	RH 75/50 mg
[4-7]***	1	1	1
[8-11]	2	2	2
[12-15]	3	3	3
[16-24]	4	4**	4
≥ 25	Il est recommandé d'utiliser les posologies et les formulations adultes		

* E n'est donné que dans les formes graves de TB.

** Donner de préférence un comprimé E 400mg.

Tableau 9. Nombre de comprimés nécessaires par tranche de poids et par jour pour les formulations combinées des antituberculeux de 1^{ère} ligne encore utilisées par le PNLAT chez l'enfant (poids < 25 kg).

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés		
	Phase intensive		Phase d'entretien
	RHZ 60/30/150 mg	E 100 mg *	RH 60/30 mg
[4-6]***	1	1	1
[7-10]	2	2	2
[11-14]	3	2	3
[15-19]	4	3	4
[20-24]	5	4**	5
≥ 25	Il est recommandé d'utiliser les posologies et les formulations adultes		

* E n'est donné que dans les formes graves de TB.

** Donner de préférence un comprimé E 400mg.

*** Le traitement des nourrissons de 0 à 3 mois ou des nourrissons de moins de 4 kg, doit être effectuée par un clinicien expérimenté en prise en charge de la TB pédiatrique. Si une telle expertise n'est pas disponible, et le diagnostic de la TB a été définitivement retenu, le traitement avec le schéma thérapeutique standard peut être démarré.

Tableau 10. Nombre de comprimés nécessaires par tranche de poids et par jour pour les formulations combinées utilisées chez l'enfant (poids ≥ 25 kg), l'adolescent

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés		
	Phase intensive	Phase de continuation	
	RHZE 150/75/400/275 mg ou RHZ 150/75/400 mg selon le régime	RH 300/150 mg et RH 150/75 mg	
[25 -37]	2	1	0
[38 – 54]	3	1	1
≥ 55	4	2	0

7.5. Schémas de traitement curatif de la tuberculose pharmacosensible chez l'enfant et l'adolescent

7.5.1 Schémas thérapeutiques préconisés pour traiter les nouveaux cas de tuberculose

Le protocole et la durée du traitement de la TB pharmacosensible chez l'enfant et l'adolescent dépend de la localisation anatomique et de la sévérité de la maladie, ainsi que du statut VIH chez le patient.

Les schémas standardisés recommandés par le PNLAT pour traiter les nouveaux cas de TB chez l'enfant sont rapportés dans le **tableau 11**.

Tous les enfants infectés par le VIH doivent recevoir quatre médicaments au cours de la phase intensive du traitement « RHZE ».

Tableau 11. Schémas thérapeutiques à préconisés pour traiter les nouveaux cas de TB chez l'enfant

Catégorie de diagnostic de tuberculose	Phase d'attaque	Phase d'entretien
<ul style="list-style-type: none"> TP diagnostiquée cliniquement Formes non sévères de TEP : TB ganglionnaire intra-thoracique et TB ganglionnaire périphérique 	2 RHZ	4 HR
<ul style="list-style-type: none"> TP confirmée bactériologiquement TP avec image cavitaire ou avec atteinte étendue du parenchyme Formes sévères de TEP (à l'exception des formes neuro-méningée et ostéo-articulaire) 	2 RHZE	4 HR
<ul style="list-style-type: none"> TB ostéo-articulaire TB neuro-méningée TB miliaire 	2 RHZE	10 HR

Chez l'adolescent, tous les nouveaux cas de TB pharmacosensible doivent bénéficier des mêmes régimes thérapeutiques préconisés par le PNLAT chez l'adulte (**cf. Tableau 12**).

Tableau 12. Schémas thérapeutiques préconisés pour traiter les nouveaux cas de TB chez l'adolescent.

Catégorie de diagnostic de tuberculose	Phase d'attaque	Phase d'entretien
<ul style="list-style-type: none"> • TP confirmée bactériologiquement • TP diagnostiquée cliniquement • TP avec des cavernes ou atteinte étendue du parenchyme pulmonaire. • Toutes les TEP (à l'exception des formes neuro-méningée et ostéo-articulaire) 	2 RHZE	4 RH
<ul style="list-style-type: none"> • TB ostéo-articulaire • TB neuro-méningée • TB miliaire 	2 RHZE	7 RH

7.4.2. Schémas thérapeutiques des cas de retraitement de tuberculose chez l'enfant, l'adolescent

Chez les patients qui nécessitent un retraitement de la TB, il n'est plus recommandé d'utiliser le schéma thérapeutique empirique de catégorie II « **2S(RHZE)/1RHZE/5(RH) E** » qui avait été remplacé par « **3RHZE/5(RH)E** ».

Pour les cas de retraitement, un test de sensibilité aux antituberculeux doit être conduit avant le choix du schéma de traitement. Sur la base du profil de sensibilité aux médicaments, un schéma thérapeutique standard de 1^{ère} intention peut être répété, si aucune résistance n'a été documentée.

En cas de rechute précoce survenant en moins de 2 ans, il faut prescrire le schéma « **2RHZE/7RH** ».

Encadré N°7 : Code standard utiliser pour les régimes de traitement antituberculeux

Il existe un code standard pour les régimes de traitement de la TB qui utilise une abréviation pour chaque médicament antituberculeux. Un régime est constitué de deux phases. Le chiffre placé devant chaque phase représente la durée de cette phase en mois. Un chiffre disposé en indice (par exemple, 3) à la suite d'une lettre (abréviation du médicament) représente le nombre de doses par semaine de ce médicament. S'il n'y a pas de chiffre en indice à la suite d'une lettre, le traitement avec ce médicament est quotidien. Un (ou des) médicament(s) alternatif(s) apparaît (aissent) sous forme d'une (ou plusieurs) lettre(s) entre parenthèses.

Par exemple, si l'on écrit : **2RHZE/ 4R₃H₃**, cela voudrait dire :

- La phase initiale est **2RHZE**. La durée de la phase initiale est de 2 mois. La prise des médicaments est quotidienne (pas de chiffre en indice à la suite des lettres).
- La phase de continuation est **4 R₃H₃**. La durée de la phase de continuation est de 4 mois et comprend R et H administrés trois fois par semaine (chiffres en indice à la suite des lettres).

7.6. Particularités du traitement de la tuberculose selon la localisation

Lors du traitement d'une TB de l'enfant ou de l'adolescent, le praticien doit s'entourer de certaines précautions, résumées dans le tableau suivant :

Tableau 13. Particularités du traitement de la tuberculose selon la localisation.

Localisation	Particularités
Ganglionnaire	<ul style="list-style-type: none"> - Les ganglions peuvent augmenter de taille pendant la durée du traitement ou à la fin du traitement sans qu'il y ait rechute bactériologique. - L'exérèse chirurgicale à but thérapeutique est exceptionnelle. - La majorité des cas d'infection mycobactérienne ganglionnaire (cervicale) chez l'enfant est due à des mycobactéries atypiques.
Pleurale	Un certain nombre d'études dont 2 seulement randomisées en double aveugle ont évalué le rôle des corticoïdes dans les pleurésies tuberculeuses, montrant l'absence de réduction de l'épaississement pleural résiduel.
Péricardique	Les corticostéroïdes ne réduisent pas le risque de péricardite constrictive, mais réduisent le recours répété à la ponction-drainage péricardique.
Disséminée et/ou miliaire avec hypoxie	Les experts suggèrent que l'adjonction de corticostéroïdes peut être utile pour traiter l'insuffisance respiratoire liée à une TB disséminée.
Génito-urinaire	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'hydronéphrose ou d'insuffisance rénale progressive liée à une obstruction, un drainage ou une néphrostomie sont recommandés. - L'utilisation des corticostéroïdes en plus du drainage en cas de sténose urétérale est discutée dans la littérature.
Abdominale	Il y a actuellement des données insuffisantes pour recommander l'adjonction de corticostéroïdes dans le traitement de la péritonite tuberculeuse.
Méningée	L'utilisation de corticoïdes au moment de la phase aiguë améliore le taux de survie et diminue le risque de séquelles

7.7. Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique de l'enfant et de l'adolescent constitue un élément fondamental du traitement antituberculeux. Il nécessite un plan de prise en charge clair et doit se faire selon les modalités suivantes :

- Au niveau des centres de diagnostic et traitement des maladies respiratoires (CDTMR) :
 - Une fois par mois au cours de la phase intensive, puis tous les 2 mois jusqu'à l'achèvement du traitement si la personne est non infectée par le VIH ;
 - A 2 et à 4 semaines après le début du traitement, puis une fois par mois jusqu'à l'achèvement du traitement si la personne est infectée par le VIH.
- Au niveau des établissements de soins de santé primaires (ESSP) de rattachement : à chaque contact avec le patient au moment de la dispensation des médicaments.
- Dans tous les cas, la carte de traitement antituberculeux doit être remise à l'enfant et l'adolescent.

L'évaluation doit comprendre au minimum les éléments suivants :

- L'évaluation des symptômes ;
- L'évaluation de l'adhésion au traitement ;
- La mesure du poids du patient : chez l'enfant, la perte de poids ou, phénomène plus fréquent, l'incapacité de prendre du poids (phénomène plus fréquent), est particulièrement inquiétante car il s'agit souvent du premier, sinon du seul signe d'échec du traitement. Un enfant qui ne répond pas à un traitement antituberculeux doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation et d'une nouvelle prise en charge. Il faudra, en particulier, éliminer une forme pharmacorésistante de TB ou une maladie pulmonaire imputable à une autre cause, et rechercher un défaut d'adhésion au traitement.
- Un réajustement éventuel des posologies pour tenir compte de toute prise de poids ;
- La recherche active clinique et éventuellement biologique de tout effet indésirable ;
- Un suivi bactériologique par ED des frottis doit être effectué tous les deux mois après le commencement du traitement et jusqu'à l'achèvement de celui-ci pour tout cas de TP confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement. Tout ED des frottis positif à ces échéances, doit mener à réaliser un test Xpert MTB/RIF. Si une RR est détectée par ce dernier, il faut se référer à la démarche décrite dans l'algorithme de la **Figure 15**.

Pour les patients atteints de TP diagnostiquée cliniquement ou de TEP, en plus du suivi clinique, la réponse au traitement est évaluée par un suivi radiologique et/ou biologique. Des radiographies thoraciques de suivi ne sont pas systématiquement nécessaires chez les enfants, du fait, notamment, que chez beaucoup d'enfants, l'amélioration sous traitement des lésions radiologiques s'avère lente.

Pour chaque cas de TB notifié, il faut attribuer une issue de traitement selon les définitions des résultats thérapeutiques rapportées dans **l'Annexe I**.

7.8. Observance thérapeutique

Le traitement chez l'enfant et l'adolescent produit généralement de bons résultats pourvu qu'il soit entrepris rapidement et qu'il soit strictement observé jusqu'à son terme. Or, l'observance thérapeutique est un problème qui se pose autant chez l'enfant que chez l'adolescent et l'adulte.

Pour assurer une meilleure adhésion au traitement, il convient de prodiguer à l'enfant ou à l'adolescent, ainsi qu'à ses parents et à son entourage proche des séances de conseil et d'éducation pour la santé concernant les éléments suivant :

- Information concernant la maladie, le régime thérapeutique et les effets indésirables des médicaments utilisés ;
- Sensibilisation à propos de l'importance d'observer scrupuleusement le traitement prescrit.

L'utilisation des associations à dose fixe est la règle et permet de simplifier l'administration des antituberculeux.

Dans tous les cas, le prestataire de soins doit toujours s'assurer, par tout moyen approprié et acceptable en sa possession, de l'adhésion de l'enfant ou de l'adolescent au régime thérapeutique en question. La carte de traitement du patient constitue le principal instrument documentaire de contrôle de l'observance thérapeutique. L'éventualité d'une interruption du traitement doit être suspectée lorsque l'enfant soumis à un traitement antituberculeux :

- Ne manifeste pas de régression des symptômes voire même accuse une aggravation de ceux-ci ;
- Accuse une perte continuelle du poids ou, phénomène plus fréquent, l'incapacité de prendre du poids normalement ;
- Présente un frottis d'expectorations positif.

Une observance déficiente du traitement est une cause courante d'échec de celui-ci.

7.9. Effets indésirables

Les antituberculeux peuvent provoquer un certain nombre d'effets indésirables. L'adaptation des posologies et/ou du régime thérapeutique en fonction du terrain et des données de l'examen clinique, éventuellement complété par un bilan biologique, constitue un moyen efficace pour prévenir et limiter ces effets indésirables.

Les effets indésirables du traitement antituberculeux étant beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte, le bilan biologique n'est pas forcément nécessaire en dehors de la présence de certaines comorbidités, notamment en cas d'antécédents hépatiques, d'hépatite virale, d'infection par le HIV ou de malades sous traitement hépatotoxique.

Chez ces patients, il faut commencer le traitement par des posologies minimales efficaces de l'isoniazide et du PZA. Un bilan biologique de la fonction hépatique doit être pratiqué de manière systématique avant et 15 jours après le démarrage du traitement antituberculeux. Par la suite, un contrôle régulier et rapproché de la fonction hépatique est indiqué, étant donné le risque potentiel d'hépatotoxicité que présentent les antituberculeux majeurs. Un dosage sanguin des antituberculeux est fortement souhaitable.

L'hépatite constitue l'effet indésirable le plus important des antituberculeux. Une ascension asymptomatique des transaminases jusqu'à 5 fois la valeur normale peut être tolérée. Par contre, si des symptômes hépatiques apparaissent (ictère, nausées, vomissements, douleurs abdominales, augmentation du volume du foie sensible à la palpation), un bilan hépatique doit être demandé systématiquement et les médicaments doivent être interrompus. Après disparition des symptômes et normalisation des tests hépatiques, il convient d'orienter le patient vers une consultation spécialisée.

L'isoniazide est métabolisé beaucoup plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte, surtout chez les acétyleurs rapides. Par conséquent, chez l'enfant, une dose plus élevée est nécessaire pour obtenir des concentrations sériques comparables. Chez certains enfants, une concentration sérique efficace ne peut être atteinte sous traitement antituberculeux standard, ce qui peut avoir des conséquences si les mycobactéries sont partiellement résistantes. Chez le petit enfant (poids < 25 kg), la dose recommandée est plus élevée (10 mg/kg) que chez enfant (poids ≥ 25 kg), l'adolescent et l'adulte (5 mg/kg).

Des nouvelles données ont montré qu'en raison de la rareté des effets indésirables ophtalmologiques (névrite optique avec perturbation de la vision colorée), l'éthambutol peut être administré sans crainte à toutes les classes d'âge notamment chez l'enfant, pour autant que l'indication ait été correctement posée.

L'hyperuricémie du Z étant généralement sans répercussion clinique, la surveillance de l'uricémie n'a pas d'intérêt.

L'information de la famille et de l'enfant/adolescent sur les effets indésirables des antituberculeux est obligatoire car elle permet, d'une part, de prévenir et de limiter les risques liés à leur utilisation et, d'autre part, de renforcer l'adhésion au traitement.

(cf. Le chapitre des effets indésirables des antibacillaires au niveau du guide national de la lutte antituberculeuse à l'usage des professionnels de santé).

7.10. Traitement adjuvant

7.10.1. Corticothérapie

Une corticothérapie est le plus souvent recommandée en cas d'obstruction endo-bronchique significative (>50%) constatée lors de la fibroscopie, que cette obstruction entraîne ou non des anomalies visibles sur le cliché radiologique. Leur posologie est de 1 à 2 mg/kg par jour pendant six à huit semaines avec une baisse progressive à partir de la 4^{ème} semaine, en se méfiant des rebonds. L'existence chez le nourrisson d'une adénopathie latéro-trachéale compressive avec une muqueuse trachéale fragile reste une contre-indication classique, en raison du risque d'asphyxie par fistulisation. En l'absence d'amélioration des atteintes endo-bronchiques sous corticothérapie, une endoscopie thérapeutique est nécessaire, pour aspirer le caséum, réséquer un granulome organisé ou dilater une sténose localisée. Le traitement endoscopique permettrait d'éviter dans la majorité des cas une résection chirurgicale des ganglions responsables.

Les corticoïdes sont également indiqués en cas de :

- Méningo-encéphalite (obligatoire) ;
- Manifestations neurologiques du syndrome IRIS (obligatoire) ;
- Miliare retentissant sévèrement sur la fonction respiratoire (recommandé) ;
- Péricardite (recommandé).

7.10.2. Supplémentation en pyridoxine

L'isoniazide peut générer une déficience symptomatique en pyridoxine qui se manifeste comme une neuropathie, en particulier chez les enfants gravement dénutris et chez les enfants séropositifs au VIH qui sont soumis à un traitement anti-rétroviral (TARV). Une supplémentation en pyridoxine à raison de 1 mg/kg par jour (dose maximale journalière : 25 mg) est recommandée chez les enfants ou les adolescents tuberculeux et qui sont séropositifs au VIH, dénutris, diabétiques ou en insuffisance rénale.

7.11. Soutien nutritionnel

Une dénutrition prononcée est associée à une aggravation de la mortalité chez les enfants et adolescents atteints de TB, si bien qu'au cours d'un traitement antituberculeux, la situation nutritionnelle de l'enfant doit être régulièrement évaluée. Il est à noter que tous les enfants et adolescents chez qui une TB a été diagnostiquée doivent bénéficier d'un soutien nutritionnel même s'ils ne nécessitent pas de traitement pour un état de dénutrition aigu. Ce traitement consiste notamment à :

- Maintenir l'allaitement au sein (jusqu'à 24 mois si possible) avec une diversification alimentaire à partir du 6^{ème} mois ;
- Assurer un apport nutritionnel adéquat à partir d'aliments disponibles localement à un prix acceptable ;
- Assurer une supplémentation énergétique, sous forme de menus variés et équilibrés, en particulier pendant la phase d'attaque du traitement.

Les nourrissons de moins de six mois qui suscitent des inquiétudes en termes de malnutrition ou de déficit de croissance justifient une prise en charge thérapeutique sur le plan nutritionnel. Si cela n'est pas possible, il faut assurer un soutien aux mères allaitantes, de manière à optimiser l'allaitement.

7.12. Lieu du traitement

Le traitement de la tuberculose est principalement ambulatoire et se déroule pour la plupart des enfants et adolescents dans les établissements de soins de santé primaires (centre de santé, dispensaire) en coordination avec le Centre de Diagnostic et de Traitement des Maladies Respiratoires. L'administration du traitement antituberculeux directement observé (TDO) chez l'enfant ou l'adolescent peut se faire :

- Soit au niveau du centre de santé de rattachement ;
- Ou à son domicile après identification d'un parent ou d'un proche responsable de l'administration du TDO avec une dotation hebdomadaire.

L'hospitalisation reste indiquée dans les cas suivants :

- Formes graves de TB comme la méningite ou la miliaire tuberculeuse ;
- Toxicité médicamenteuse sévère ;
- Forme associée à une maladie chronique décompensée ;
- Phase d'attaque du traitement de TB ultrarésistante ;
- Problèmes d'accessibilité entravent la supervision du traitement, particulièrement durant la phase initiale.

En cas d'hospitalisation, les enfants et les adolescents contagieux doivent être isolés jusqu'à ce que l'examen direct des frottis devienne négatif. La durée de l'**isolement** doit prendre en compte la durée du traitement antituberculeux, la régression des signes cliniques, la négativation des examens directs ainsi que l'environnement familial et social permettant la poursuite du traitement. D'habitude, la charge bacillaire diminue très rapidement, une fois le traitement débuté. L'isolement pourra ainsi être totalement levé après une période minimale de 2 semaines de traitement antituberculeux.

Références

1. Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2011, 55:5560- 5567.
2. Donald PR et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis*, 2011, 91:196-207.
3. McIlleron H et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clinical infectious diseases*, 2009, 48(11):1547-1553.
4. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Geneva, World Health Organization, 2006 (who/htm/ tb/2006.365).
5. Donald PR. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports*, 2011, 3(2):e16.
6. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2010 (who/ htm/tb/2010.13).
7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization , 2006 (who/htm/tb/2006.371).
8. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 4th ed. Geneva, World Health Organization , 2010 (who/htm/tb/2009.420).
9. Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review. *Tropical medicine & international health*, 2009, 14:1329-1337.
10. Schoeman JF et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*, 1997, 99:226-231.
11. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months - 14 years): handbook. Preliminary version for country introduction. Geneva, World Health Organization, 2009.
12. WHO, UNICEF, WFP and UNHCR consultation on the programmatic aspects of the management of moderate acute malnutrition in children under five years of age, 24-26 February 2010, WHO, Geneva. Technical note. Supplementary foods for the management of moderate acute malnutrition in infants and children 6-59 months of age. Geneva, World Health Organization, 2012.
13. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, World Health Organization and United Nations Children's Fund, 2009.
14. The WHO child growth standards. Geneva, World Health Organization, 2012; available at: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
15. Growth reference 5-19 years. Geneva, World Health Organization, 2012; available at: <http://www.who.int/growthref/en/>.
16. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, World Health Organization, 1999.

8. PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

La prévention de la TB chez l'enfant et l'adolescent repose sur :

- La vaccination par le BCG chez l'enfant ;
- La lutte contre la transmission de l'infection tuberculeuse ;
- Le dépistage systématique et la prise en charge précoce de la TB active chez les groupes à haut risque de TB, notamment chez les groupes cibles du traitement de l'ITL (surtout chez les cas contacts d'une TP, puisque la TB de l'enfant est pratiquement toujours due à une contamination à partir d'un adulte bacillifère) ;
- Le traitement de l'ITL chez les groupes à risque de passer de l'infection à la maladie tuberculeuse.

8.1. Vaccination BCG

Le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) est un vaccin vivant atténué obtenu à partir de *Mycobacterium bovis*.

8.1.1. Evaluation du rapport bénéfices/risques du BCG

Le BCG est efficace chez l'enfant. En effet, il protège dans 70 à 80% des cas vis-à-vis des formes graves (méningites, miliaries) et dans au moins 50% des cas vis-à-vis de l'ensemble des formes (essentiellement les formes pulmonaires) pendant les 10 à 15 ans qui suivent la vaccination.

La protection par le BCG est avant tout individuelle et n'agit pas sur la chaîne de transmission de la maladie. Cependant, même si elle est incomplète et limitée dans le temps, cette protection n'est pas négligeable et elle est même d'autant plus importante que le risque d'être exposé au BK est élevé, notamment dans les pays d'endémicité élevée de TB.

Encadré 8. Indications de la vaccination par le BCG

- Au Maroc où la TB sévit de manière fortement endémique, la vaccination par le BCG (dose unique) doit être systématiquement administrée à tous les nouveaux nés, selon le calendrier vaccinal du Programme National d'Immunisation, et sauf contre-indication.
- Chez les sujets vaccinés par le BCG, la revaccination n'est pas recommandée en cas de réaction cutanée négative à la tuberculine, car aucun résultat scientifique ne confirme l'utilité de cette pratique.
- Il n'est pas recommandé de faire un test d'IDR à la tuberculine chez l'enfant avant la vaccination par le BCG.

8.1.2. Contre-indications

- Déficit immunitaire cellulaire congénital ou acquis ;
- Infection à VIH déclarée ;
- Enfants nés de mère séropositive pour le VIH tant que l'on n'a pas la certitude qu'ils ne sont pas infectés ;
- Dermatose en évolution ;
- Allergie à l'un des composants.

8.1.3. Technique de la vaccination par le BCG

La technique de vaccination par le BCG est décrite dans **l'Annexe IV**.

La vaccination doit être effectuée le plus tôt possible après la naissance. Il est à noter qu'un nouveau-né ayant été exposé à une source de contamination connue de TB (sa mère en général) peut être récemment infecté. Si la TM est exclue chez ce nouveau-né, non encore vacciné par le BCG, il doit recevoir une chimioprophylaxie pendant six mois, puis au terme de cette période se faire vacciné par le BCG (**cf. Chapitre 11.1.2**).

8.1.4. Complications vaccinales

Les complications locales ou régionales sont les plus fréquentes et peuvent se présenter sous forme de :

- Suintement ou suppuration au niveau du site d'injection ;
- Ulcération ou abcès au niveau du site d'injection avec ou sans écoulement ;
- Adénopathie satellite dans le territoire de drainage, voire adénite, évoluant parfois vers la caséification et la fistulisation.

Ces complications peuvent être prolongées ou même persistantes. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'enfant est jeune, la dilution de la préparation vaccinale insuffisante, l'injection trop profonde (au-delà de l'épiderme), la quantité injectée trop importante. Parfois, il est possible que la souche elle-même soit impliquée.

Des complications systémiques sous forme d'ostéomyélite ou d'infection disséminée par BCG sont également possibles mais rarissimes. Elles sont généralement observées lorsque l'enfant présente un syndrome d'immunodéficience congénitale ou acquise. Les BCG^{ites} généralisées sont exceptionnelles (0,5 à 2 par million de doses) mais gravissimes ; elles révèlent un déficit immunitaire dont le diagnostic n'est pas établi avant 6 mois.

Aucun des traitements proposés dans le cadre de ces complications n'a été validé. Si besoin est, une intervention chirurgicale (drainage d'abcès, ablation ganglionnaire) ou une chimiothérapie antituberculeuse (en cas d'ostéomyélite ou de BCG^{ite} disséminée) peuvent être indiquées.

En cas de recours aux antibacillaires pour traiter une infection tuberculeuse par le BCG, il est important de savoir que le bacille de Calmette-Guérin (tout comme *Mycobacterium bovis* dont il dérive) a une résistance intrinsèque au pyrazinamide, si bien que toutes les formes d'infection par le BCG doivent être traitées au moyen de doses plus élevées d'autres médicaments antituberculeux de première intention. Par exemple, certains

spécialistes préconisent l'administration d'une dose journalière d'isoniazide pouvant aller jusqu'à 20 mg/kg (maximum 300 mg) et d'une dose journalière de rifampicine pouvant aller jusqu'à 20 mg/kg (maximum 600 mg) pendant au moins neuf mois, assortie d'une surveillance continue de la toxicité éventuelle de ces médicaments et de la réponse à la thérapie. Dans toutes ces situations, il est recommandé de consulter un spécialiste en infectiologie.

Cependant, le rapport bénéfice/risque est très en faveur du vaccin BCG dans le contexte Marocain caractérisé par une forte endémicité de la tuberculose.

Tableau 14. Autres manifestations cliniques observées à la suite d'une vaccination par le BCG

Fréquence	Réactions locales	Réactions systémiques
Souvent (1 à 9%)	Douleur ou irritation	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre - Conjonctivite - Érythème multiforme
Moins de 1 cas pour 1 million		<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénite multiple - Hépatomégalie - Splénomégalie

8.1.5. BCG et HIV

La vaccination par le BCG ne doit pas être pratiquée chez les enfants séropositifs au VIH en raison du risque accru de contracter une forme grave et souvent fatale d'infection disséminée par le BCG.

Les enfants et les adolescents vivant avec le VIH chez qui on suspecte une infection tuberculeuse par le BCG doivent être examinés par un spécialiste compétent pour leur prise en charge.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé au BCG (BCG-IRIS) est signalé de plus en plus souvent chez des nourrissons vivant avec le VIH qui ont été soumis très tôt à un TARV. Le BCG-IRIS peut être une cause de morbidité considérable quoique, à la différence des infections disséminées par le BCG, il soit rarement mortel.

Toutefois au Maroc, le BCG est administré de manière systématique aux nouveau-nés, parce qu'il est difficile de déterminer le statut de chacun d'eux par rapport à l'infection par VIH avant l'administration du vaccin, mais aussi parce qu'en cas d'exposition au VIH sans signes d'infection, ils seront plus vulnérables à une infection par TB disséminée en absence de vaccination par le BCG.

Les directives du PNLAT concernant la vaccination par le BCG chez les nourrissons risquant d'avoir été infectés par VIH sont décrits dans l'encadré ci-dessous.

Encadré 9. Spécificités de la vaccination par le BCG chez l'enfant infecté par le VIH

- La vaccination par le BCG ne doit pas être administrée à des enfants dont l'infection par le VIH est confirmée.
- La vaccination par le BCG ne doit être administrée qu'après exclusion de l'infection par le VIH (au moyen des tests virologiques recommandés par le Programme National de Lutte contre le SIDA) chez les nourrissons nés de mères séropositives et dont le statut par rapport à l'infection par le VIH n'est pas connu, qu'ils présentent ou non des signes ou des symptômes avérés suggérant une infection par VIH.
- La vaccination par le BCG doit être administrée aux nouveaux nés de femmes dont le statut par rapport au VIH est négatif ou inconnu. Il est cependant fortement recommandé de rechercher systématiquement une infection par le VIH chez toute femme enceinte dans le cadre de la stratégie nationale d'élimination de la transmission mère-enfant.

8.2. Identification et prise en charge des sujets contacts

Les sujets contacts constituent un groupe à haut risque pour la TB. La prévalence de la TM, sous toutes ses formes, peut atteindre plus de 5% et celle de la TB confirmée bactériologiquement plus de 2%. La prévalence de l'ITL chez ce groupe peut atteindre 50%.

Le dépistage et la prise en charge de la TB chez sujets contacts est un élément clé de la politique du PNLAT dont la finalité essentielle est double :

- Identifier et traiter précocement parmi les personnes ayant été en contact avec le cas index, les sujets contacts atteints de TM, en particulier chez les enfants qui peuvent développer des formes aiguës de la maladie telles que la miliaire ou la méningite tuberculeuse ;
- Dispenser, selon les directives du PNLAT, un traitement de l'ITL aux sujets contacts qui sont indemnes d'une TM et qui ont des facteurs de vulnérabilité d'évoluer immédiatement de l'infection vers la TB maladie.

8.2.1. Qui est le cas index de TB ?

Un cas index est le 1^{er} cas identifié d'un nouvel épisode de TB comportant un risque de contaminer d'autres personnes et autour duquel une investigation des sujets contacts doit être rapidement entreprise (mais il n'est pas nécessairement le cas source ou initial).

Dans notre contexte national, l'investigation des sujets contacts doit se faire systématiquement si le cas index est :

- Un cas de TB respiratoire confirmée bactériologiquement (touchant principalement le poumon mais aussi la trachée ou le larynx) ;
- Un cas confirmé de TB RR/MR/UR ;
- Une personne vivant avec le VIH ;
- Agé de moins de cinq ans pour chercher le cas source dans l'entourage proche.

8.2.2. Qui sont les sujets contacts à dépistés systématiquement pour la tuberculose

Un sujet contact est toute personne ayant été exposée à un cas index de TB.

8.2.2.1. *Appréciation du risque d'infection*

Le risque d'infection chez la personne exposée est modulé par différents facteurs, liés à la contagiosité du cas index, aux conditions d'exposition, et à la vulnérabilité du sujet contact lui-même. La bonne connaissance de ces facteurs est importante lors du dépistage, car elle permet d'évaluer le niveau de risque et de guider les indications thérapeutiques.

Les données indispensables à recueillir sont les suivantes :

- Existence d'un lien familial entre le cas index et les sujet contact : Il s'agit d'un élément essentiel pour évaluer le niveau du risque, les contacts extra-familiaux étant associés à un risque d'infection nettement inférieur ;
- Le degré de proximité entre le cas index et le cas contact : les deux personnes, vivent-elles sous le même toit ? utilisent-elles la même chambre ? dorment-elles dans le même lit ? La proximité nocturne influence beaucoup plus fortement le risque d'infection que la proximité dans la journée ;
- La durée moyenne de contact entre le cas index et le cas contact : une durée cumulée de 8 heures ou plus pendant la période de contagiosité (3 derniers mois qui précèdent le démarrage du traitement antituberculeux de l'épisode en cours chez le cas index et deux à trois semaines après jusqu'à la conversion des frottis).
- La présence d'une forme de TB bacillifère et/ou avec des images de cavernes sur sa radiographie de thoracique : ces deux éléments s'accompagnent d'une augmentation du risque d'infection chez l'enfant et l'adolescent, mais également d'une augmentation du risque de progression immédiate vers la maladie en cas d'infection. Plus le nombre de
- L'âge du sujet contact : Jusqu'à 5 ans, le risque de progression vers la maladie en cas d'infection est très augmenté ;
- La présence d'un état de déficit immunitaire congénital ou acquis qui constitue un facteur de vulnérabilité de l'évolution immédiate de l'infection vers la TB maladie. C'est le cas des personnes : vivant avec le VIH, traités par anti-TNF ou immunosuppresseurs (pour greffe hématologique ou d'organe, traités par hémodialyse pour insuffisance rénale, diabétiques).

Encadré 10. Détermination des niveaux de priorités chez les sujets contacts à dépister

D'abord, il faut trouver les réponses à 3 questions :

- **Quelle est la période de contact ?** : Un cas index de TB respiratoire est considéré comme contagieux durant les trois mois qui précèdent le démarrage du traitement antituberculeux de l'épisode en cours et deux à trois semaines après (jusqu'à la conversion des frottis). Si le cas index présentait une toux avant cette période de trois mois, il est considéré comme ayant été contagieux à partir de la date du début de la toux ; Aussi, il faut que ce contact tuberculeux soit récent (durant les deux années précédentes). Car le risque pour le sujet contact infecté par le MTB de faire une TM est plus important durant les deux premières années.
- **Quelle est la proximité du contact ?** : Personnes ayant été à distance de conversation (2 à 3 mètres), pendant la période de contagiosité. Pour une proximité moins grande : tenir compte de la contagiosité du cas-index et aussi des caractéristiques du sujet- contact (enfant, personne fragilisée) ;
- **Quelle est la durée du contact ?** : Personnes ayant eu un temps de contact cumulé de 8 heures ou plus pendant la période de contagiosité. Pour un temps de contact cumulé inférieur à 8 heures : discussion au cas par cas, prise en compte des caractéristiques du sujet-contact (enfant, personne fragilisée...).

La combinaison de ces trois éléments permet de classer les contacts en 3 catégories :

- **Contact étroit (1^{er} cercle)** : personne qui partage le même espace clos que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées (8 heures cumulées ou plus) au cours des trois mois ayant précédé le début du traitement de l'épisode en cours chez le cas index : personnes habitant sous le même toit, partageant un même bureau ou la même salle de classe, co-hospitalisées dans la même chambre, les codétenus partageant la même cellule...).
- **Contact régulier (2^{ème} cercle)** : personnes partageant régulièrement le même espace clos avec le cas index mais moins longtemps et de manière moins rapprochée : amis ou famille ne vivant pas sous le même toit, les collègues du même atelier ou cantine, les camarades de salle sport.
- **Contact occasionnel (3^{ème} cercle)** : personnes partageant occasionnellement le même espace clos avec le cas index.

Par la suite, il faut chercher la présence d'un ou plusieurs facteurs de vulnérabilité de passage de l'infection à la TM :

- **Etat de déficit immunitaire congénital ou acquis** : les personnes vivant avec le VIH, traités par anti-TNF α ou immunosuppresseurs (pour greffe hématologique ou d'organe, traités par hémodialyse pour insuffisance rénale, diabétiques) ;
- **Age de moins de 5 ans.**

8.2.2.2. Sujets contacts prioritaires pour le dépistage

Dans notre contexte national, l'attention de dépistage chez les sujets contacts doit se porter en priorité sur :

- Tous les contacts étroits (1^{er} cercle), quel que soit leur âge, qui partagent le même espace clos que le cas index pendant une ou plusieurs nuits (c'est-à-dire toutes les personnes de la famille ou autres habitants au même ménage), doivent bénéficier systématiquement d'un dépistage actif et ciblé de la TM ;

- Tous les contacts étroits (1er cercle), quel que soit leur âge, qui partagent le même espace clos que le cas index pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées (8 heures cumulées ou plus) et qui présentent au moins un des facteurs de vulnérabilité de passage de l'infection à la TM, doivent bénéficier systématiquement d'un dépistage actif et ciblé de la TM ;
- Tous les contacts avec des signes ou symptômes évocateurs de TM doivent bénéficier des investigations nécessaires pour confirmer le diagnostic.

8.2.3. Comment entreprendre une enquête autour du cas index de TB ?

De manière générale, le diagnostic d'un cas contagieux de TB implique le lancement d'une enquête autour de ce cas index. La standardisation du recueil des données est un élément très important pour l'amélioration de l'efficacité du dépistage. En effet, cela permet de parfaitement chiffrer le niveau de risque chez le sujet exposé, avec comme conséquences d'une part de mieux définir le cercle des contacts à dépister, et d'autre part de guider l'interprétation des tests diagnostiques.

Les étapes nécessaires pour toute investigation efficace sont les suivantes :

8.2.3.1. Identification du cas index

La première étape consiste à identifier le cas index de TB selon les critères précisés ci-dessus et autour duquel le dépistage chez sujets contacts sera effectué. Il doit être identifiée par l'infirmier du CDTMR ou du CSI au moment de son inscription dans le registre notification des cas de TB. Ensuite, un formulaire d'enquête autour du cas index de TB doit être établi et rempli de manière appropriée pour chaque cas index de TB identifié

8.2.3.2. Identification des sujets-contacts à dépister systématiquement

Le personnel de santé du CDTMR ou du CSI doit :

- Préciser les noms de tous les contacts prioritaires identifiés suite à un entretien avec le cas index ou sa famille.
- Recueillir de manière standardisée les informations nécessaires au dépistage, permettant l'évaluation du niveau de risque individuel d'infection tuberculeuse et de progression immédiate vers une TM ;
- Expliquer au cas index et à ses accompagnants : i) l'intérêt du dépistage systématique de la TB chez les contacts, ii) le processus d'investigation des contacts TB qui doit être entrepris et iii) que ce processus est gratuit.

8.2.3.3. Procéder au dépistage systématique de la tuberculose parmi les sujets contacts

Tout enfant ou adolescent exposé à un cas de TB respiratoire et identifiés comme sujet contact prioritaire doit bénéficier d'un dépistage systématique. Ce dépistage doit démarrer dès que le diagnostic de TB est porté chez le cas index et doit être effectuée conformément aux directives du PNLAT comme suit (**cf. Figure 8**) :

- Rechercher à l'anamnèse des symptômes évocateurs de TB et persistant (≥ 15 jours) tels que la toux avec +/- expectorations, fièvre, sueur nocturne, perte de poids, prise de poids insuffisante chez l'enfant ou à l'examen physique l'existence d'une lymphadénopathie et/ou d'autres signes en rapport avec une TEP.
- Réaliser systématiquement une radiographie thoracique.

Le sujet contact sera géré comme suit :

- En présence de manifestations cliniques et/ou radiologiques évocatrices de TM, il faut autant que possible confirmer bactériologiquement le diagnostic par test Xpert ou examen direct des frottis des expectorations. Un test intradermique à la tuberculine peut être demandé pour orienter le diagnostic la TM, surtout chez l'enfant qui présente des manifestations cliniques et/ou radiologiques évocatrices de TM, sans confirmation bactériologique. A défaut d'une confirmation bactériologique de la TB, le contexte clinique, biologique, radiologique et/ou histopathologique peut orienter le diagnostic. Les sujets contacts chez qui le diagnostic de la TM a été retenu doivent bénéficier d'un traitement antituberculeux adapté au profil de sensibilité aux antituberculeux.
- En absence de manifestations cliniques et radiologiques évocatrices de TM :
 - Si le contact est âgé de moins de 5 ans, quel que soit son statut du test d'IDR à la tuberculine ou d'IGRA, un traitement de l'ITL doit être administré ;
 - Si le contact est infecté par le VIH, quel que soit son âge ou son statut du test d'IDR à la tuberculine ou d'IGRA, un traitement de l'ITL doit être administré ;
 - Si le contact est âgé de 5 ans et plus et n'est pas infecté par le VIH, il doit bénéficier d'un test d'IDR à la tuberculine ou d'IGRA. Tenant compte de notre contexte national, le PNLAT recommande d'utiliser l'IDR à la tuberculine comme outil diagnostique de première ligne de l'ITL. Si le résultat de ce test est positif, un traitement de l'ITL doit être administré. Dans le cas contraire, le personnel de santé doit lui fournir des messages d'éducation et d'information sur la TB et lui rappeler que si un des signes évocateurs de TM apparaît, il doit consulter dans l'établissement de soins de santé le plus proche.
 - Si le contact présente plus tard des manifestations cliniques persistantes évocatrices de TM, celui-ci doit être référer au CDTMR pour mener les investigations complémentaires nécessaires.

Le détail du traitement de l'ITL est présenté dans le **Chapitre 8.3**.

8.3. Traitement de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant et l'adolescent

Le traitement de l'ITL permet de réduire la mortalité et l'incidence de la TB, en diminuant le risque de développement d'une TM chez certains groupes à risque. Bien que ce traitement soit dit « préventif » ou « prophylactique », il s'agit en fait du traitement de l'infection tuberculeuse latente. Le traitement de l'ITL, lorsqu'il est administré à de jeunes enfants (âge < 5ans) infectés par la TB mais n'ayant pas encore développé la forme active de la maladie, atténuera considérablement la probabilité qu'ils développent cette dernière au cours de leur enfance.

8.3.1. Préalables au traitement de l'ITL

8.3.1.1. Éliminer une tuberculose maladie

L'institution d'un traitement de l'ITL ne peut être envisagée qu'après avoir complètement éliminé une TM par les examens cliniques, radiologiques et éventuellement bactériologiques adéquats. En l'absence de cette précaution, il y a risque de sélection de mutants résistants car la prophylaxie se base sur une monothérapie (ou une bithérapie) qui n'est pas compatible avec le traitement d'une TM où le nombre de bacilles est élevé. La persistance d'un doute sur l'existence d'une TM conduira toujours à utiliser un traitement antituberculeux complet.

8.3.1.2. Évaluer les effets indésirables possibles

Le risque d'effets **indésirables** sera évalué dans tous les cas et conduira à choisir, éventuellement, le meilleur schéma thérapeutique possible, voire à renoncer à entreprendre le traitement de l'ITL si le rapport bénéfice/risque est défavorable. En cas de traitement prophylactique à l'isoniazide, le bilan de la fonction hépatique n'est pas nécessaire en dehors de la présence d'antécédents hépatiques, d'hépatite virale, d'infection par le HIV ou de malades sous traitement hépatotoxique. Dans le cas où des anomalies sont révélées par ce bilan, on peut renoncer à entreprendre le traitement de l'ITL si le rapport bénéfice/risque est défavorable.

De même, si un effet indésirable survient en cours de traitement, on reconduira cette analyse bénéfice/risque avant de décider de la poursuite du traitement, de sa modification ou de son arrêt.

8.3.1.3. Évaluer les risques de mauvaise observance

L'observance est la clef du succès d'un traitement de l'ITL. De nombreux échecs sont rapportés dans la littérature quand la compliance est basse. La chimioprophylaxie n'apporte un bénéfice que si le taux d'observance du traitement est suffisamment élevé. Toute initiation de chimioprophylaxie sera donc associée à une organisation du suivi pour assurer cette bonne observance.

8.3.2. Groupes cibles et schémas du traitement de l'ITL

Le traitement de l'ITL est indiqué chez les groupes qui sont susceptibles de développer la TM suite à une infection et qui ne présentent pas de signes cliniques et/ou radiologiques de TM.

L'efficacité protectrice de l'isoniazide atteindrait 90% dans les études mais elle est susceptible d'être affaiblie par la mauvaise compliance des enfants/adolescents. La durée minimale de traitement nécessaire pour obtenir cette efficacité étant de 6 mois.

Plusieurs schémas thérapeutiques, à efficacité plus ou moins comparable, sont utilisés à l'échelle internationale. Le schéma thérapeutique préconisé au Maroc, appelé traitement prophylactique à l'isoniazide (TPI), est basé sur l'administration quotidienne d'isoniazide pendant 6 mois chez l'enfant ou 9 mois chez l'adolescent. Il s'agit du traitement prophylactique le plus efficace et le plus largement recommandé. Les groupes cibles et les schémas du traitement de l'ITL retenus par le PNLAT sont rapportés dans le **tableau 12**.

Tableau 15. Groupes cibles et schémas du traitement de l'ITL

Catégorie de groupe	Schéma du traitement
<p>Sujets contacts *</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les enfants âgés de moins de 5 ans i) qui sont des contacts étroits avec un cas de TB respiratoire bactériologiquement confirmée, ii) chez qui une TB active a été écartée, iii) et ce quel que soit le statut du test d'IDR à la tuberculine/IGRA ; - Les enfants ou adolescents infectés par le VIH i) qui sont des contacts étroits avec un cas de TB respiratoire bactériologiquement confirmée, ii) chez qui une TB active a été écartée, iii) et ce quel que soit le statut du test d'IDR à la tuberculine/IGRA ; - Les enfants (âgés de 5 ans ou plus) ou adolescents i) qui sont des contacts étroits avec un cas de TB respiratoire bactériologiquement confirmée, ii) chez qui une TB active a été écartée, iii) et qui présentent un test d'IDR à la tuberculine/IGRA positif. 	<p>H quotidiennement pendant 6 mois chez l'enfant</p> <p>H quotidiennement pendant 9 mois chez l'adolescent</p>
<p>PVVIH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les enfants ou adolescents vivant avec le VIH i) n'ayant jamais été en contact avec une personne infectée par la TB, ii) chez qui une TB active a été écartée, iii) et ce quel que soit le statut du test d'IDR à la tuberculine/IGRA (cf. Chapitre 10.4.1). 	<p>H quotidiennement pendant 6 mois chez l'enfant</p> <p>H quotidiennement pendant 9 mois chez l'adolescent</p>
<p>Autres patients candidats à un traitement de l'ITL à l'exception des sujets contacts et des PVVIH :</p> <p>Les enfants, adolescents qui ont un test IDR à la tuberculine ou IGRA positif, chez qui une TB active a été écartée, et il s'agit de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients candidats à un traitement par anti-facteurs de nécrose tumorale (TNF) ou par toute autre biothérapie qui déprime l'immunité cellulaire ; - Patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale ; - Patients en préparation à la greffe hématologique ou d'organe. 	<p>H quotidiennement pendant 6 mois chez l'enfant</p> <p>H quotidiennement pendant 9 mois chez l'adolescent et l'adulte</p>

* Le traitement de l'ITL chez les sujets contacts est indiqué si le cas index a une TB respiratoire pharmaco-sensible bactériologiquement confirmée. Si le cas index a une TB avec RR/MR/UR, il faut :

- Evaluer le risque de TB chez le sujet contact ;
- Discuter au cas par cas avec le comité national technique de TB, du traitement éventuel de l'ITL et de sa surveillance.

8.3.3 Posologies journalières du traitement de l'ITL

Les posologies de l'isoniazide recommandées pour le traitement préventif de la TB chez l'enfant et l'adolescent sont les mêmes que celles du traitement curatif (cf. **Tableau 6**). Le nombre de comprimés par tranche de poids est présenté dans les **Tableaux 13 et 14**.

Tableau 16. Nombre de comprimés par jour et par tranches de poids de l'Isoniazide 50 mg ou 100 mg à administrer dans le cadre de l'ITL chez l'enfant (poids < 25 kg)

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés	
	H 50 mg	ou H 100 mg
[4-7]	1	1/2
[8-11]	2	1
[12-15]	3	1 et 1/2
[16-24]	4	2
≥ 25	Il est recommandé d'utiliser les formulations adultes : un comprimé H 150	

Tableau 17. Nombre de comprimés par jour et par tranches de poids de l'Isoniazide 150 mg et 100 mg à administrer dans le cadre de l'ITL chez l'enfant (poids ≥ 25 kg) et l'adolescent

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés	
	H 150 mg	et H 100 mg
[25 - 37]	1	0
[38 - 54]	1	1
≥ 55	2	0

8.3.4. Contre-indications

Les contre-indications du traitement de l'ITL à l'isoniazide comprennent l'insuffisance hépatique sévère, la psychose maniaco-dépressive. En cas de contre-indications transitoires, différer le traitement de l'ITL jusqu'à la résolution du problème. La neuropathie périphérique ne constitue pas une contre-indication mais nécessite l'association d'un traitement à la pyridoxine (vitamine B6).

8.3.5. Surveillance

La surveillance portera sur la promotion de l'observance, la vérification de la survenue d'effets indésirables décelables cliniquement (en rapport à hépato-toxicité par H : prurit, vomissements ou douleurs abdominales...) ou des signes évoquant une TM. Le rythme de surveillance sera : le 1^{er}, le 3^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement. Prévoir une consultation de suivi au 9^{ème} mois pour le régime de 9 mois de traitement.

Encadré 11. Recommandations du PNLAT concernant le traitement de l'ITL

- La confirmation du diagnostic de l'ITL par un test IDR à la tuberculine ou IGRA n'est pas un préalable au traitement de l'ITL chez les enfants contacts âgés de moins de 5 ans et les enfants/adolescents vivants avec le VIH.
- La confirmation du diagnostic de l'ITL par un test IDR à la tuberculine ou IGRA est nécessaire avant de démarrer un traitement de l'ITL chez :
 - Les enfants (âgés de 5 ans ou plus) ou adolescents qui sont des contacts étroits ;
 - Les autres enfants ou adolescents candidats à un traitement de l'ITL à l'exception des sujets contacts et des PVVIH
- Le schéma thérapeutique préconisé au Maroc pour traiter l'ITL, est basé sur l'administration quotidienne d'isoniazide pendant **6 mois** chez l'enfant ou **9 mois** chez l'adolescent.

La posologie journalière d'H nécessaire pour le traitement de l'ITL est de 10 mg/ kg par jour en moyenne, pour l'enfant (poids < 25kg) et de 5 mg/kg par jour en moyenne pour l'enfant (poids ≥ 25 kg) et l'adolescent avec une dose maximale de 300 mg/jour.

8.4. Lutte contre l'infection tuberculeuse à domicile et en milieu de soin

La mise en place de mesures de lutte contre la transmission de l'infection tuberculeuse dans les foyers et les établissements de santé est un élément important de la lutte contre la TB et de sa prise en charge chez l'enfant et l'adolescent. Dans les milieux où la TB sévit de manière endémique, en plus du risque d'être exposé à un cas index dans son entourage familial ou scolaire, l'enfant ou l'adolescent risque de contracter une TB dans n'importe quel établissement de santé, notamment ceux offrant des prestations de soins pour les maladies respiratoires. Le risque de développer la TB après avoir été infecté est particulièrement élevé chez les enfants en bas âge et les enfants ou adolescents qui vivent avec le VIH. Les personnes chez qui une tuberculose est suspectée ne devraient jamais côtoyer, dans un lieu d'attente, des enfants immunodéprimés (par exemple des nourrissons en attente de vaccination ou de consultation médicale ou des enfants fréquentant des centres référents pour le VIH).

Les procédures citées ci-dessous permettent de lutter de manière simple et efficace contre l'infection tuberculeuse à domicile et dans les formations sanitaires :

- Diagnostic et traitement précoces des adultes tuberculeux dans le foyer ;
- Au niveau des établissements de santé, identifier rapidement les cas potentiels ou connus de TB contagieuse (TP bacillifère ou avec cavernes à la radiographie du thorax), les séparer du reste des patients et les traiter au plus vite grâce à un circuit de patient spécifique ;
- Fournir des séances d'éducation sanitaire, au profit des patients tuberculeux et leurs familles, à propos de la transmission de la TB. Au cours de ces séances, il faut éviter de stigmatiser l'enfant/adolescent atteint de TB.
- Promouvoir une bonne hygiène de vie et communiquer clairement sur les moyens de se protéger et de protéger l'entourage contre les sécrétions respiratoires responsables de la transmission de l'infection tuberculeuse, que ce soit à la maison, à l'école ou au sein des établissements de santé. La dissémination des bactéries survient en effet lorsqu'un patient atteint de TP bacillifère tousse, éternue, parle.

- Ventilation naturelle et lumière du soleil :
 - Conseiller aux patients et leur famille d'ouvrir fréquemment les portes et les fenêtres chez eux afin d'aérer et d'ensemeler leur domicile ;
 - Respecter les règles de ventilation, de renouvellement d'air et de contrôle de l'infection en milieu de soins, selon les normes et les standards en vigueur ;

Il y a lieu d'être plus particulièrement vigilant à l'égard :

- Des services de néonatalogie où de nombreuses épidémies de TB chez des nouveau-nés ont été signalées, à l'échelle internationale, et dont la source de contamination était l'une des mères ou un membre du personnel. Les nouveau-nés sont particulièrement vulnérables aux formes graves et diffuses de cette maladie. Si la mère est atteinte de TB, elle peut allaiter son nouveau-né à condition qu'elle reçoive un traitement antituberculeux et qu'elle utilise un masque pour limiter la transmission du germe. Le nouveau-né doit quant à lui recevoir un traitement préventif s'il n'a aucun signe de TB. Dans ce cas, on reporte l'administration du BCG à la fin du traitement préventif.
- Des établissements de santé qui assurent des prestations de soins aux adultes, enfants et adolescents atteints de TB et qui sont souvent des milieux contaminants.
- Des établissements de santé qui assurent des prestations de soins prénataux et de Prévention de la Transmission Mère-Enfant du VIH ;
- Des centres référents des PVVIH ;
- Des établissements de santé qui assurent des prestations de soins pour enfants gravement dénutris ;
- Des autres lieux de rassemblement tels que les établissements de santé qui assurent des prestations de soins au profit des enfants, les orphelinats, les établissements pénitentiaires, les établissements scolaires. Pour les enfants et les adolescents d'un certain âge, cela inclut les pensionnats. Les enfants en âge d'être scolarisés présentant une TP bactériologiquement confirmée ne doivent pas fréquenter leur établissement tant qu'ils ne sont pas considérés comme ne présentant qu'un risque très faible de contamination ;
- Des enfants appartenant à des populations mobiles ou à des populations déplacées, notamment dans les camps de migrants, les camps improvisés de réfugiés, les lieux d'hébergement temporaire, etc.

Références

1. *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose – 2^{ème} éd, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2016 (who/htm/tb/2014.03)*
2. *Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record, 2007, 82:193–196.*
3. *Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet, 2006, 367:1173-1180.*
4. *Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. Weekly Epidemiological Record, 1995, 32:229-231.*

5. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29–30 November 2006. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:22.
6. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3-4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.
7. Hesseling AC et al. Disseminated bacilli Calmette–Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009, 87:505–511.
8. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196.
9. Becerra MC et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:115-119.
10. Azzopardi P et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13:1331- 1344.
11. Hesseling AC et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:1376-1379.
12. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/ TB/2012.9) Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2002. International standards for tuberculosis care, 2nd ed. The Hague, Netherlands: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
13. Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8: 392-402.
14. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/ TB/2006.371).
15. Kruk A et al. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*, 2008, 121:1646-1652.
16. Smieja MJ et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, 2:CD001363.
17. Stop TB Partnership. Product information. Geneva, World Health Organization, 2013 ([http:// www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56), accessed 7 October 2013).
18. Product informa on. Geneva, Stop TB Partnership, Global Drug Facility, Procurement and Supply; available at: <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56>. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744-751.
19. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051-1055.
20. Hill PC et al. Closing the policy-practice gap in the management of child contacts of tuberculosis cases in developing countries. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1001105.
21. Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la TB dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
22. Muñoz FM et al. Tuberculosis among adult visitors of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2002, 23(10):568-572. Cruz AT et al. Tuberculosis among families of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2011, 32(2):188-190.
23. Manuel pratique sur la vaccination, Ministère de la Santé Maroc, p.29, éd 2015

9. TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

La fréquence de la TB multirésistante (MR) chez les enfants est aussi méconnue et souvent non déclarée. Cela s'explique par le fait que les enfants ont des formes paucibacillaire et que les jeunes enfants (âgés de moins de 5 ans) n'arrivent pas à expectorer correctement, rendant ainsi le diagnostic bactériologique plus difficile. La co-infection VIH constitue un facteur de risque important de MR.

La TB MR survient dans la majorité des cas chez des enfants indemnes d'épisode tuberculeux antérieurs, suggérant une contamination par un bacille résistant.

Les résultats du traitement seraient bien meilleurs chez l'enfant que chez l'adulte. La durée de traitement ainsi que le nombre de médicaments nécessaires pourraient être réduits chez l'enfant. Des essais cliniques sont cependant indispensables afin de mieux préciser les schémas et dosages pédiatriques.

9.1. Identification des cas présumés de tuberculose pharmacorésistante

L'identification des personnes à risque de résistance aux antituberculeux aide à focaliser les efforts de dépistage. Les groupes à risque de TB pharmacorésistante, parmi lesquels il faut rechercher systématiquement la TB RR/MR sont :

- Les enfants/adolescents qui ont été en contact avec un cas avéré de TB RR/MR ;
- Les enfants/adolescents qui ont été en contact avec un cas présumé de TB RR/MR ou MR (échec thérapeutique, cas de retraitement, décès récent dû à la TB) ;
- Les enfants ou adolescents atteints de TP ne répondant pas au traitement antituberculeux de 1^{ère} intention malgré leur adhésion au traitement (absence de conversion de l'ED des frottis au 2^{ème} mois de traitement) ;
- Les enfants ou adolescents traités précédemment pour la TB et qui présentent un échec, une rechute ou une reprise de traitement après avoir été perdus de vue ;

Certaines conditions particulières semblent rendre les patients tuberculeux plus vulnérables à la résistance : l'infection au VIH, malabsorption intestinale.

9.2. Diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante

Les symptômes sont les mêmes que ceux de la TB pharmacosensible (toux persistante ou dyspnée, troubles de la croissance et fièvre persistante). Le diagnostic est orienté par la présence d'anomalies radiologiques évocatrices de TP, la notion de facteurs de risque de TB PR, notamment le contact étroit avec des cas confirmés de TB RR/MR, et une IDR à la tuberculine franchement positive.

La confirmation bactériologique pouvant être difficile à obtenir (incapacité des enfants à produire des échantillons d'expectorations, nature pauci-bacillaire des tuberculoses pédiatriques et plus forte probabilité d'apparition d'une TEP), des explorations plus poussées, comme l'aspiration gastrique, l'expectoration induite et le lavage broncho-alvéolaire, peuvent être envisagées.

Lorsque l'on soupçonne une TB PR chez l'enfant, tout doit être mis en œuvre pour confirmer le diagnostic en recueillant des échantillons pour les tests Xpert-MTB/RIF et les tests de sensibilité (TDS) aux antituberculeux, qu'ils soient phénotypiques classiques (avec culture) ou génotypiques (LPA).

9.2.1. Tests génotypiques

Le diagnostic de la résistance repose actuellement sur les méthodes génotypiques (biologie moléculaire) permettant ainsi un diagnostic rapide de la résistance aux antituberculeux. Deux tests sont actuellement approuvés par l'OMS :

- Technique d'amplification automatisée de l'acide nucléique en temps réel (Xpert MTB/RIF) : détecte l'ADN du MBT et les mutations responsables de la résistance à la R (rpoB) dans un délai de deux heures ;
- Technique d'hybridation moléculaire inverse sur bandelettes (LPA) : très utile pour le diagnostic de la résistance dans un délai de 24 heures :
 - Genotype MTBDRplus : Résistance à la R (rpoB) et H (KatG, inhA) ;
 - Genotype MTBDRsl : Résistance aux antibacillaires 2^{ème} ligne notamment les fluoroquinolones et les aminosides injectables : kanamycine, amikacine et capréomycine.

9.2.2. Tests phénotypiques

Ils consistent à rechercher des mutants résistants par la méthode de proportions. Il faut d'abord réaliser une mise en culture des produits pathologiques suspects soit sur milieu solide (résultat en 3 à 6 semaines) soit sur milieu liquide comme MGIT (résultat en 1 à 2 semaines). Puis on procède aux tests de sensibilité au antituberculeux de 1^{ère} (R, H, E, Z, S) et 2^{ème} lignes (fluoroquinolones, aminosides injectables autres)

Les tests de sensibilité aux médicaments phénotypiques, à l'inverse, peuvent nécessiter d'un à trois mois pour produire des résultats.

9.2.3. Stratégie nationale de diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante

Le diagnostic de la résistance repose actuellement sur les méthodes génotypiques (biologie moléculaire) dans la plupart des cas permettant ainsi, un diagnostic rapide. Cependant, les TDS phénotypiques restent d'actualité afin de détecter des résistances non relevées par les tests rapides en cas de :

- Discordance entre les résultats des tests Xpert MTB/RIF et LPA ;
- Discordance, d'une part, entre la clinique et les antécédents de traitement antituberculeux et, d'autre part, les résultats des méthodes génotypiques.

La démarche diagnostique de la TB PR est présentée au niveau des **Figures 13, 14 et 15** pour la TP et la **Figure 17** pour la TB neuro-méningée au **Chapitre 6.4**.

9.3. Traitement de la tuberculose pharmacorésistante

Le traitement d'une TB RR/MR ou d'une TB ultrarésistante (TB UR) chez l'enfant obéit aux mêmes principes et requiert les mêmes médicaments de deuxième intention que le traitement chez l'adulte ; cependant, les durées optimales des schémas thérapeutiques

ne sont pas connues. La surveillance étroite du poids est importante car l'absence de prise de poids ou la perte de poids représente le plus souvent l'un des premiers signes (ou le seul) de l'échec thérapeutique.

9.3.1. Principes généraux

- En cas de TB PR, le traitement administré représente souvent la dernière chance pour le patient.
- La décision thérapeutique est établie par un médecin pneumo-ptisiologue formé au niveau du CDTMR pour les cas ayant un schéma standardisé de TB PR. Dans le cas contraire (échecs de traitement de TB RR/MR, intolérance aux médicaments de 2^{ème} ligne...), la décision thérapeutique sera **toujours collégiale** établie par un staff expérimenté (comité national technique de TB).
- Pour choisir le régime thérapeutique le mieux adapté, pour chaque patient, on doit préparer un schéma qui tient compte :
 - Des antibacillaires déjà reçus ;
 - Du terrain du patient (tolérance aux médicaments, âge, comorbidité) ;
 - Des résultats des tests de sensibilité génotypiques et/ou phénotypiques pour les antituberculeux de 1^{ère} et 2^{ème} lignes ;
 - De l'analyse critique des discordances entre la clinique, les antécédents thérapeutiques et les tests de sensibilité ;
 - Des résultats du bilan pré-thérapeutique.
- Une règle d'or est de ne jamais ajouter un seul antituberculeux à un régime thérapeutique en échec. En effet, il faut procéder à un changement global du schéma thérapeutique.
- L'hospitalisation est indiquée pour les cas de TB ultrarésistante, les cas de tuberculose pré ultrarésistante, les formes compliquées de TB MR, les effets indésirables graves, les cas associés à une comorbidité, et chaque fois que le pronostic fonctionnel ou vital est engagé.
- Assurer une pharmacovigilance active par un bilan initial et une collaboration interdisciplinaire pour la gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.
- Considérer la chirurgie en cas de lésions localisées ou de doute sur l'efficacité du traitement médical.
- La prise en charge doit avoir lieu dans un CDTMR ayant l'expérience de la prise en charge des TB PR et ce, en concertation avec le pédiatre.

9.3.2. Médicaments

Aucun médicament de deuxième ligne n'est absolument contre-indiqué chez les enfants. Les bénéfices des fluoroquinolones pour le traitement de la TB RR/MR chez les enfants sont supérieurs aux risques. L'éthionamide, le PAS et la cyclosérine ont été utilisés avec succès et sont bien tolérés.

9.3.3. Schémas thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques préconisés par le PNLAT dans les cas de TB avec monorésistance à l'H, polyrésistance, RR, MR ou UR sont détaillés dans le guide national de prise en charge de la TB PR.

9.3.4. Effets indésirables

Les effets indésirables surviennent **moins fréquemment chez l'enfant que chez l'adolescent ou l'adulte.**

Lorsque le schéma thérapeutique est élaboré, les risques et les avantages de chaque médicament doivent être soigneusement pesés. Le personnel soignant doit être conscient des effets indésirables potentiels et les signaler immédiatement. Aucun médicament antituberculeux de 2^{ème} ligne n'est absolument contre-indiqué pour l'enfant à moins qu'une hypersensibilité ou une réaction indésirable insoluble n'ait été constatée.

La surveillance régulière du poids du patient est importante : les doses de médicaments doivent être périodiquement réajustées en fonction du gain de poids.

Des tests audiométriques élémentaires doivent être pratiqués tous les mois si l'enfant est traité avec des aminoglycosides sur une période prolongée, puisqu'il existe un risque d'ototoxicité. Cette précaution est particulièrement importante pour les patients diabétiques, vivant avec le VIH ou présentant une insuffisance rénale.

Les effets indésirables associés aux médicaments de 1^{ère} et 2^{ème} lignes utilisés pour le traitement des enfants atteints de TB RR/MR ou TB UR sont détaillés dans le guide du PNLAT et le guide national de prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante.

9.4. Prévention de la tuberculose maladie chez l'enfant ayant été en contact avec un cas de tuberculose pharmaco-résistante

L'OMS a émis en 2019 de nouvelles recommandations sur le traitement de l'ITL chez les enfants qui ont été en contact avec des patients atteints de TB RR/MR dans leur entourage familial, et qui sont à haut risque de faire une TB maladie, sur la base d'une évaluation des risques individualisée et d'une justification clinique valable.

Le traitement de l'ITL ne doit être administré qu'après consultation du comité national technique de TB, aux contacts familiaux à haut risque, notamment les enfants âgés de moins de 5 ans, les enfants sous traitement immunosuppresseur et les enfants infectés par le VIH.

Le traitement préventif doit être individualisé après une évaluation minutieuse de l'intensité de l'exposition, de la certitude du cas source, du profil de pharmacorésistance du cas source et du risque potentiel de survenue d'événements indésirables. La confirmation de l'infection par IDR/IGRA est requise.

Une observation clinique stricte et une surveillance étroite de l'apparition d'une tuberculose active pendant au moins 2 ans sont nécessaires, indépendamment de l'administration ou non d'un traitement de l'ITL.

Encadré 12. Recommandations nationales du traitement préventif de la tuberculose maladie chez l'enfant en contact avec un cas de tuberculose pharmacorésistante

Actuellement, le traitement de l'ITL chez les contacts familiaux de patients atteints de TB RR/MR ne peut être prescrit qu'après consultation du comité national technique de TB.

La décision de traiter ou non, le choix du schéma thérapeutique et les modalités de surveillance sont à discuter au cas par cas en tenant compte des éléments suivants :

- L'élimination d'une TM ;
- La confirmation de l'infection tuberculeuse par IDR/IGRA ;
- La présence d'un risque élevé de faire une TM (enfant/adolescent : âgés de moins de 5 ans, sous traitement immunosuppresseur ou infectés par le VIH) ;
- Le profil de pharmacorésistance du cas index ;
- Le risque potentiel de survenue d'événements indésirables.

Références

1. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
2. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis - 2011 update. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
3. Al-Dabbagh M et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30:501-505.
4. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2011, 12:31-38.
5. Seddon JA et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 186(10):953-964.
6. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Boston, MA, Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis, 2012; available at: <http://sentinel-project.org/treatment-guidance/>.
7. Becerra MC et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32:115-119.
8. Seddon JA et al. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. *Clinical Infectious Disease*, 2012, 54:157-166.
9. Seddon JA et al. Impact of drug resistance on clinical outcome in children with tuberculous meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:711-716.
10. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: 2008 emergency update. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
11. Ettihad D et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, 12: 449-456.
12. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
13. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: diagnostic delay, clinical features, response to treatment and outcome. *Archives of Disease in Childhood*, 2003, 88:1106-1111.
14. Schaaf HS et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109:765-771.
15. Swanson DS, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42:553-581.

10. TUBERCULOSE ET VIH

Les enfants et adolescents vivant avec le VIH courent des risques plus élevés par rapport à la contamination par la TB, au développement de la maladie et, d'une manière générale, à la morbidité et à la mortalité qui y sont associées. Ces risques sont fonction du degré de l'immunodéficience chez la PVVIH.

Les formes asymptomatiques ou infracliniques de la TP sont fréquentes chez les enfants vivant avec le VIH (EVVIH). Ces formes peuvent atteindre 10% des cas dans les zones où la TB est endémique, tandis que près de 25% des EVVIH ont une TP non diagnostiquée. Par conséquent, le dépistage de la TB, par évaluation clinique et radiologique, est fortement recommandé pour tous les enfants et adolescents infectés par le VIH.

De même, il est recommandé que les tests de dépistage de l'infection par le VIH soient proposés systématiquement pour tous les enfants et adolescents chez qui un diagnostic de TB a été retenu.

10.1. Interaction tuberculose et VIH

De manière générale, chez les patients atteints de TB, la recherche d'une co-infection par le VIH est systématique. De même, le diagnostic d'une infection par le VIH implique la recherche d'une co-infection par la TB.

Le risque de TB augmente inversement au taux de lymphocytes CD4+ (TCD4) et parallèlement à la charge virale (CV). Le diagnostic de la TB chez l'EVVIH est plus difficile à cause des similitudes entre, d'une part, les symptômes dus à l'infection par le VIH, aux comorbidités et aux autres infections et, d'autre part, les symptômes de la TB. De plus, la TB constitue l'une des causes de maladie pulmonaire chronique chez les EVVIH par la formation de bronchectasies.

L'apport des tests immunologiques est réduit. Bien que le seuil conseillé de positivité soit abaissé à 5 mm, l'IDR est peu sensible. De même, la sensibilité des IGRA par quantification de l'IFN est diminuée, alors que la production de l'IP10 serait maintenue.

La co-infection par le VIH peut s'accompagner également d'une modification de l'aspect des anomalies radiologiques. Les images pulmonaires sont souvent bilatérales et les cavernes présentes chez un enfant sur deux. En revanche, la sévérité de l'obstruction des voies aériennes par les ganglions n'est pas influencée par l'infection VIH. L'association d'atteintes intra et extra-thoraciques est plus fréquente.

L'aggravation rapide de la maladie tuberculeuse et de l'infection par le VIH chez les enfants co-infectés implique la réalisation rapide d'explorations poussées. Le recours à la TDM doit être plus large à la recherche de lésions infra-radiologiques. La confirmation bactériologique est plus difficile à obtenir, la sensibilité de l'Xpert MTB/RIF étant diminuée chez les EVVIH. La mise sous traitement antirétroviral (TARV) comporte le risque de développement d'un syndrome inflammatoire : le syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS). La TB en est la première cause (29% de risque) et l'IRIS peut en être un mode de révélation (**cf. Chapitre 10.3.3.5**).

10.2. Démarche diagnostique de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent vivant avec le VIH

La démarche diagnostique de la TP chez l'enfant et l'adolescent vivant avec le VIH est détaillée au niveau des algorithmes des **Figures 9 et 10**.

Cette démarche peut poser des difficultés en ce qui concerne les enfants et les adolescents vivant avec le VIH pour les raisons suivantes :

- Les manifestations cliniques évocatrices d'une TP chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH peuvent être imputables à l'infection VIH ou à d'autres infections opportunistes (IO).
- La plupart des EVVIH a été contaminée par le VIH par transmission mère-enfant. Par conséquent, l'âge de prévalence maximum pour le VIH correspond à celui des nourrissons et jeunes enfants (<5 ans), lesquels constituent la classe d'âge chez laquelle il est le plus difficile de confirmer la cause d'une maladie pulmonaire aiguë ou chronique, y compris la TB.
- L'IDR à la tuberculine est moins sensible chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH que chez ceux qui sont séronégatifs au VIH. Une induration > 5 mm sera considérée comme positive.
- L'incidence des maladies pulmonaires aiguës et chroniques autres que la TB est particulièrement élevée chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH.
- Les enfants et les adolescents vivant avec le VIH peuvent avoir contracté une maladie pulmonaire imputable à plus d'une cause (co-infection), ce qui peut masquer la réponse au traitement.
- À l'examen radiographique, les éléments en rapport avec la TB se superposent à ceux qui sont en rapport avec une maladie pulmonaire liée au VIH ou une IO.

Tous les enfants et adolescents vivant avec le VIH doivent être suivis régulièrement et bénéficier d'un dépistage systématique de la TB par une évaluation rigoureuse. Cette évaluation a pour but d'identifier parmi eux ceux qui sont susceptibles d'avoir développé une TM, et qui doivent être mis sous traitement antituberculeux, et ceux qui doivent commencer un traitement prophylactique à l'isoniazide (TPI).

Tout enfant ou adolescent vivant avec le VIH nouvellement diagnostiqué doit **systématiquement** bénéficier d'une évaluation clinique et d'une radiographie thoracique dans le cadre du dépistage de la TB. Cette radiographie doit être redemandée, durant les consultations de suivi, devant toute symptomatologie évocatrice de TB. Toutefois, certains EVVIH peuvent développer des formes de TP ou de miliaire tuberculeuse caractérisées par une radiographie normale et un examen bactériologique positif.

La confirmation de la TB par un examen bactériologique est particulièrement importante en ce qui concerne les enfants et les adolescents vivant avec le VIH. Toutefois, la confirmation bactériologique est difficile à obtenir en raison :

- Du jeune âge au moment du diagnostic de l'infection par le VIH (âge <5 ans, classe d'âge chez laquelle la TB est en règle générale pauci-bacillaire) ;
- D'une plus faible sensibilité des tests de confirmation bactériologiques, notamment

le test Xpert-MTB/RIF qui est recommandé en première intention, plutôt qu'un examen microscopique des frottis ou une culture, en cas de suspicion de TP ou de méningite tuberculeuse.

Enfin, la multiplicité des formes cliniques et la fréquence des atteintes extra-pulmonaires, notamment ganglionnaire, justifient la réalisation de prélèvements biopsiques à soumettre à la fois à un examen histologique et bactériologique.

Encadré 13. Dépistage systématique de la TB chez l'enfant et l'adolescent vivant avec le VIH

Chaque enfant ou adolescent vivant avec le VIH **doit systématiquement bénéficier du dépistage de la TB active** :

- Au moment du diagnostic du VIH ou de la mise en route d'un traitement de l'ITL : un dépistage clinique à la recherche des signes évocateurs de TB et, simultanément, un dépistage par radiographie thoracique ;
- Au cours des consultations de suivi du VIH, ou à l'occasion de n'importe quel contact avec un agent de santé : un dépistage clinique, à la recherche des signes évocateurs de TB, **suivi** d'un dépistage par radiographie thoracique en cas de présence d'un des signes cliniques évocateurs.

Le dépistage clinique chez les PVVIH consiste à rechercher la présence d'au moins un des signes évocateurs de TB active suivants :

- Chez les enfants vivant avec le VIH (âge < 10 ans) : prise de poids insuffisante, fièvre, toux persistante ou antécédents de contact avec un cas de TB ;
- Chez les adolescents vivant avec le VIH (10 - 19 ans) : toux persistante, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes.

10.3. Traitement des enfants et adolescents co-infectés TB/VIH

10.3.1. Traitement de la tuberculose

Tous les enfants et adolescents vivant avec le VIH, nouveaux cas de TB pharmacosensible doivent être traités par quadrithérapie RHZE pendant deux mois puis par une bithérapie RH pendant quatre mois (ou 10 mois s'il s'agit d'une TB ostéo-articulaire, neuro-méningée ou miliaire) selon les posologies spécifiées dans le chapitre du traitement de la TB. Les schémas thérapeutiques sont donnés de manière continue **sept jours sur sept**.

Tout enfant ou adolescent doit faire l'objet d'une évaluation deux semaines après le début du traitement antituberculeux puis être revu chaque mois dans le cadre d'un suivi clinique qui doit inclure une évaluation des symptômes, une mesure du poids, une évaluation de l'adhésion au traitement et un interrogatoire sur tout incident rencontré. La posologie des médicaments antituberculeux doit être réajustée pour tenir compte de tout gain de poids. La plupart des enfants et adolescents vivant avec le VIH qui ont une TB sensible aux médicaments et qui observent correctement leur traitement présentent une bonne réponse aux schémas thérapeutiques au bout de six mois.

Les causes d'un échec éventuel du traitement peuvent être un défaut d'observation du régime thérapeutique, une TB pharmacorésistante ou des faux diagnostics de TB.

Du point de vue médical, les facteurs de risque concourant à une mauvaise réponse au traitement antituberculeux et à la mortalité sont la dénutrition, les co-infections, l'immunodépression sévère et une charge virale élevée.

Les autres thérapies recommandées chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH atteints de TB recouvrent le traitement préventif au cotrimoxazole, l'instauration précoce d'un TARV et une supplémentation par pyridoxine accompagnée d'un soutien nutritionnel. Ces thérapies sont susceptibles d'améliorer les résultats du traitement antituberculeux chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH.

10.3.2. Traitement préventif au cotrimoxazole chez l'enfant co-infecté TB/VIH

Le cotrimoxazole est un agent antimicrobien à large spectre agissant contre un large éventail d'infections bactériennes et parasitaires. Le traitement préventif au cotrimoxazole chez l'enfant ou l'adolescent co-infecté TB/VIH améliore la survie et réduit l'incidence des comorbidités, notamment les infections opportunistes telles la toxoplasmose et l'infection à *Pneumocystis Jiroveci*. Sauf contre-indication, cette prophylaxie doit être mise en œuvre de manière systématique chez tout enfant ou adolescent co-infecté TB/VIH.

Le cotrimoxazole est donné une fois par jour selon les posologies rapportées dans le **tableau 15**.

Tableau 18. Formulations et posologie du cotrimoxazole selon l'âge et le poids chez l'enfant et l'adolescent

Tranche de poids (Kg) ou âge	Cotrimoxazole (quantité / jour en 1 prise)			
	Suspension (5 ml=200 mg SMX + 40 mg TMP)	OU	Comprimé simple (400 mg SMX + 80 mg TMP)	OU Comprimé fort (800 mg SMX + 160 mg TMP)
<5 kg ou <6 mois	2.5 ml			
[5-14[kg ou [6 mois-5ans]	5 ml		½ cp	
[15-29 kg ou [6-14 ans]	10 ml		1 cp	½ cp
≥30 kg ou ≥ 15 ans			2 cp	1 cp

* Sulfaméthoxazole ** Triméthoprime

Encadré 14. Indication du traitement préventif au cotrimoxazole chez l'enfant et l'adolescent co-infectés TB/VIH

- Le traitement préventif systématique au cotrimoxazole doit être administré quotidiennement à tous les enfants tuberculeux infectés par le VIH indépendamment de leur taux de CD4.
- Ce traitement sera administré pendant toute la durée du traitement antituberculeux, une fois par jour selon les posologies préconisées et jusqu'à amélioration de l'immunité du patient avec un taux de CD4 satisfaisant qui reste stable pendant au moins 6 mois ($CD4 \geq 200/mm^3$ ou $>15\%$).
- Ce traitement doit être délivré au niveau des centres référents du VIH ou des CDTMR dès le premier jour du traitement antituberculeux.

10.3.3. Thérapie antirétrovirale

10.3.3.1. Objectifs et indications

La thérapie antirétrovirale (TARV) chez l'enfant et l'adolescent co-infecté TB/VIH vise plusieurs objectifs dont le principal est une obtention d'une charge virale (CV) indétectable amenant à une restauration immunitaire, et par conséquent :

- Un abaissement de l'incidence des infections opportunistes (dont la tuberculose) ;
- Un recul de la morbidité et de la mortalité liées au VIH ;
- Une croissance et un développement normaux.

De même, le TARV améliore les résultats du traitement antituberculeux en cas de coïnfection TB/VIH.

Le TARV est recommandé pour tout enfant et adolescent co-infecté TB/VIH sans considération ni de l'âge ni du degré de l'immunodépression.

10.3.3.2. Choix du TARV

Choisir des schémas de TARV qui soient compatibles avec un traitement antituberculeux est essentiel.

Les interactions entre rifampicine et lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou nevirapine (NVP) compliquent le choix du régime thérapeutique chez les EVVIH de moins de trois ans co-infectés par le VIH/TB.

Un traitement nucléosidique triple offre une option adaptée pour les enfants qui nécessitent un traitement antituberculeux alors qu'ils ont déjà commencé une TARV et a prouvé une certaine efficacité.

Tableau 19. Synthèse des schémas thérapeutiques ARV (1) recommandés pour les enfants nécessitant un traitement antituberculeux.

Schémas thérapeutiques recommandés pour les enfants et les nourrissons commençant une T- ARV alors qu'ils sont déjà sous traitement antituberculeux (2 et 3)		
Moins de 3 ans		2 INTIs + NVP en veillant à ce que la dose soit de 200 mg/m ²
3 ans ou plus		2 INTIs + EFV
Schéma thérapeutique recommandé pour les enfants et les nourrissons qui commencent un traitement antituberculeux (2) alors qu'ils sont déjà sous thérapie ARV		
Enfants sous traitement standard basé sur INNTI (2 INTIs + EFV ou NVP)	Moins de 3 ans	Poursuivre NVP en veillant à ce que la dose soit de 200 mg/m ²
	3 ans et plus	Si sous EFV, poursuivre le même schéma Si pas sous NVP, passer à EFV
Enfant sous traitement standard à base d'inhibiteurs de protéase (IP) (2 INTIs+ LPV/r)	Moins de 3 ans	Passer à NVP en veillant à ce que la dose soit de 200 mg/m ² ou Continuer LPV/r et envisager d'ajouter RTV pour atteindre la dose thérapeutique complète (4)
	3 ans et plus	Si pas d'antécédent d'échec de traitement basé sur INNTI : Passer à EFV (5) ou Continuer LPV/r envisager d'ajouter RTV pour atteindre la dose thérapeutique complète (4) Si antécédent d'échec de traitement basé sur INNTI: Continuer LPV/r et envisager d'ajouter RTV pour atteindre la dose thérapeutique complète (4) Envisager la consultation de spécialistes pour la mise en place d'un traitement de deuxième intention

(1) Abréviations utilisées : ABC abacavir ; AZT zidovudine ; EFV Efavirenz ; LPV/r lopinavir/ritonavir ; INNTI inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse ; INTI inhibiteur nucléosidique de transcriptase inverse ; RTV ritonavir ; 3TC lamivudine.

(2) Assurer un dosage optimisé de rifampicine sur la base des nouvelles directives de dosage (15 mg/kg (de 10 à 20 mg/kg); dose maximale 600 mg/jour).

(3) passer à un régime de traitement par antirétroviraux adapté à l'âge sur la base du traitement national ART de première ligne à la fin du traitement pour la tuberculose.

(4) Augmenter RTV jusqu'à atteindre le même dosage en mg que pour LPV, pour un ratio de 1 à 1.

(5) Passer à EFV doit être considéré comme l'option préférentielle (16) et l'EFV doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement contre la tuberculose pour permettre la simplification et l'harmonisation avec les régimes ARV pratiqués chez les enfants plus âgés.

10.3.3.3. Chronologie d'introduction du TARV et du traitement antituberculeux

Pour les enfants et les adolescents co-infectés TB/VIH qui ne sont pas encore sous TARV et chez qui le diagnostic de TB est retenu, le traitement antituberculeux doit être engagé en premier, suivi d'une TARV aussitôt que possible (généralement dans les huit semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux).

Pour les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm³, le TARV doit être introduit dans les deux semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux. En effet, il faut mettre en balance le risque de décès chez le patient co-infecté par la TB lorsqu'on retarde le TARV et le risque de survenue de l'IRIS lorsque le TARV est commencé rapidement.

10.3.3.4. Adhésion au traitement ARV

Chez les enfants et les adolescents co-infectés TB/VIH, l'adhésion au traitement pose des difficultés particulières l'exposant au risque d'échec par le développement de résistances. Le choix limité des formulations pédiatriques, la forte charge en pilules pour le VIH et pour la TB ou en volume de liquide, la grosseur des pilules et la difficulté de les avaler, la survenue d'effets indésirables, les modifications fréquentes de dose, les restrictions alimentaires, l'absence du principal proche, sont autant d'éléments qui rendent difficile l'adhésion au traitement.

Le succès thérapeutique nécessite de l'engagement de la part du soignant et du proche responsable. Les parents et autres membres de la famille de l'enfant ou de l'adolescent co-infecté TB/VIH peuvent être eux-mêmes des PVVIH. Une prise en charge déficiente de l'infection par le VIH chez les membres de la famille peut entraîner une prise en charge déficiente de l'enfant, d'où l'importance d'une éducation thérapeutique de qualité.

10.3.3.5. Complication du traitement : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), connu également sous l'appellation de réaction paradoxale, est une détérioration clinique après une amélioration initiale, observée chez les patients sous traitement antituberculeux qui ont commencé un TARV. Il regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques attribuées à une reconstitution excessive et/ou insuffisamment régulée vis-à-vis d'antigènes infectieux ou non infectieux après l'initiation du traitement antirétroviral. Les mycobactéries et les mycoses sont les étiologies les plus fréquentes mais de très nombreux agents infectieux et des pathologies auto-immunes ou inflammatoires sont également à l'origine d'IRIS. L'IRIS peut également survenir avec l'amélioration de la situation nutritionnelle au cours du traitement antituberculeux. L'IRIS pose donc souvent des difficultés quant à son diagnostic et sa prise en charge. Il nécessite, notamment, d'éliminer un échec (résistance, défaut d'observance) ou un effet indésirable du traitement antituberculeux.

Mycobacterium Tuberculosis reste l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS. La fréquence d'IRIS varie de 8% à 43% selon les études. Les réactions surviennent en médiane trois semaines et jusqu'à six mois après l'introduction du TARV chez des patients traités efficacement pour une TB. Elles se limitent généralement d'elles-mêmes et durent de 10 à 40 jours. Les principales manifestations cliniques sont l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies (67%), la réapparition d'une fièvre (42%), l'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires, d'une miliaire ou d'épanchement pleuraux (23%). Des complications graves (tuberculome intracrânien

expansif, détresse respiratoire, adénopathie compressive...) sont rapportées dans 10% des cas. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives.

La survenue d'IRIS infectieux révélant des tuberculoses pauci-symptomatiques et non diagnostiquées lors de l'introduction du TARV a été estimé à 2% chez des patients originaires de zones de forte endémie tuberculeuse.

Les facteurs de risques favorisant l'IRIS sont notamment :

- Un taux très bas de CD4 ;
- Une tuberculose étendue ;
- Le démarrage trop précoce d'un TARV.

Bien que constituant une cause de morbidité importante, ni l'IRIS lié à la tuberculose ni l'IRIS lié au BCG ne sont associés à un risque accru de mortalité.

Dans le contexte de la TB de l'enfant, il y a principalement deux formes d'apparition :

- Une exacerbation de la tuberculose connue chez l'EVVIH ayant débuté un traitement antituberculeux et un TARV ;
- Ou bien le développement d'une TB active chez un enfant ayant débuté un TARV sans antécédents connus de TB (généralement moins de 6 mois après le démarrage du TARV).

Dans tous les cas, le traitement antituberculeux doit être poursuivi ; l'adjonction de corticostéroïdes peut parfois s'avérer utile. En cas de doute, l'enfant doit être transféré pour prise en charge dans un milieu spécialisé.

10.3.4. Prévention de la tuberculose chez l'enfant vivant avec VIH

10.3.4.1. Traitement de l'ITL chez l'enfant ou l'adolescent vivant avec le VIH

Le traitement préventif par isoniazide (TPI) est obligatoire chez les nourrissons, jeunes enfants et adolescents vivant avec le VIH qui, d'après un dépistage clinique et radiologique, sont peu susceptibles d'avoir contracté la TB maladie et qui n'ont pas été en contact avec un cas index de TB pharmacorésistante. La confirmation de l'ITL par un test IDR ou IGRA positif n'est pas nécessaire pour débuter le TPI chez l'enfant ou l'adolescent vivant avec le VIH (cf. **Chapitre 8.3 relatif au traitement de l'ITL**).

La meilleure efficacité est obtenue en associant un TARV au TPI. Celui-ci n'accroît pas le risque de développer une forme de tuberculose résistante à l'isoniazide et les inquiétudes à ce sujet ne doivent pas faire obstacle à l'administration d'un TPI.

Encadré 15. Indications du traitement préventif par isoniazide chez l'enfant et l'adolescent vivant avec le VIH au Maroc

- **Les enfants ou adolescents vivants avec le VIH** i) qui sont des contacts étroits avec un cas de TB pulmonaire bactériologiquement confirmée, ii) chez qui une TB active a été écartée, iii) et ce quel que soit le statut du test d'IDR à la tuberculine/IGRA.
- **Les enfants ou adolescents vivant avec le VIH** i) n'ayant jamais été en contact avec une personne infectée par la TB, ii) chez qui une TB active a été écartée, iii) et ce quel que soit le statut du test d'IDR à la tuberculine/IGRA.
- Le schéma de traitement de l'ITL retenu au Maroc consiste à administrer de l'isoniazide quotidiennement pendant six mois chez l'enfant ou neuf mois chez l'adolescent.
- La posologie recommandée de l'isoniazide est de **10 mg/kg par jour** (pour une dose maximale de 300 mg/jour) chez l'enfant (poids < 25 kg) et **5 mg/kg par jour** chez l'enfant (poids ≥ 25 kg) et l'adolescent.
- Pour un enfant et l'adolescent vivant avec le VIH qui a été traité pour une TB maladie pharmacosensible et qui est parvenu avec succès au terme de son traitement antituberculeux, il doit être proposé une thérapie préventive par isoniazide pendant six ou neuf mois supplémentaires.

10.3.4.2. Vaccination par le BCG

La vaccination par le BCG **ne doit pas être pratiquée** chez les enfants dont la séropositivité par rapport au VIH est confirmée en raison du risque accru, signalé pour certains milieux, de contracter une forme grave et souvent fatale d'infection disséminée par le BCG. Cet aspect est traité de manière plus détaillée au **Chapitre 8.1**.

10.3.4.3. Dépistage axé sur les sujets contacts

Le dépistage et la prise en charge des enfants et des adolescents ayant été en contact avec un cas de TB et qui vivent avec le VIH sont examinés dans le **Chapitre 8.2**.

Un enfant ou adolescent vivant avec le VIH qui a été en contact avec un cas contagieux de tuberculose est particulièrement exposé au risque de développer lui-même une tuberculose active, et doit bénéficier d'un dépistage de la TB axé sur la recherche des symptômes et une radiographie thoracique.

Références :

1. Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la TB et le VIH. Principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires, Genève, Organisation Mondiale de la santé, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1).
2. Graham SM et al. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001; 5: 12-23.
3. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196.
4. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
5. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
6. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization, 2011.
7. Frigati LJ et al. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*, 2011, 66(6):496-501.

8. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744-751.
9. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051-1055.
10. Madhi SA et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(1):21-31.
11. Zar H J et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2006, 334:136.
12. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
13. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013.
14. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV - related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2006.
15. ARROW Trial Team. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomized factorial trial. *Lancet*, 2013, 381:1391-1403.
16. Van Dijk J H et al. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV - infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PloS One*, 2013, 8:e55111.

11. UNE APPROCHE INTÉGRÉE CENTRÉE SUR LA FAMILLE POUR ABORDER LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

11.1 Tuberculose pendant la grossesse ou au cours de la période néo-natale et prise en charge du nouveau-né dont la mère présente une tuberculose active

Pour une parturiente ayant été infectée précédemment, la grossesse, notamment au cours du troisième trimestre ou au début de la période du post-partum, est associée à un risque accru de développement d'une TB maladie. La charge que représente la TB chez la mère et la TB chez la femme enceinte s'est considérablement accrue depuis le début de la pandémie du VIH : une TB est diagnostiquée chez près de 2% des femmes enceintes séropositives au VIH, et cette maladie est l'une des principales causes de mortalité maternelle dans les environnements où la TB associée au VIH sévit de manière endémique.

Le nouveau-né dont la mère est atteinte de TB, seule ou en association avec le VIH, encourt un risque accru, notamment :

- De contracter lui-même l'infection tuberculeuse et de faire une TB maladie ;
- De transmission du VIH de la mère à l'enfant ;
- De prématurité et d'insuffisance pondérale à la naissance ;
- De mortalité périnatale et infantile ;
- D'être orphelin avec toutes les conséquences sociales.

Les modalités recommandées de prise en charge des nouveau-nés exposés à la TB sont détaillées dans l'**Annexe IV**.

11.1.1. Prise en charge de la tuberculose pendant la grossesse

Les symptômes de la TB maladie sont similaires chez la femme enceinte et chez celle qui ne l'est pas, la forme prédominante de la TB maladie étant alors la TP, même si la TEP reste relativement fréquente dans le contexte national. Dans 5 à 10% des cas, chez une femme enceinte, la TB qui se déclare est une TB à forme diffuse qui comporte un risque spécifique de TB congénitale.

L'apparition de la TB chez la mère accroît le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Si l'on a diagnostiqué une TB, le traitement de celle-ci doit être commencé rapidement, tant pour prévenir le risque de transmission que pour avoir de meilleures chances de réussite du traitement.

Le traitement de la TB chez la femme enceinte est identique à ce qu'il serait chez la femme non enceinte à l'exception, éventuellement, de la streptomycine, qui n'est pas recommandé en cas de grossesse. Une femme enceinte séropositive au VIH qui est atteinte de TB doit recevoir un TARV conformément aux directives nationales.

11.1.2. Prise en charge du nouveau-né asymptomatique ayant été exposé à la tuberculose chez la mère

La contagiosité de la mère (TB respiratoire bactériologiquement confirmée), sa réponse au traitement et son profil de sensibilité aux antituberculeux doivent être déterminés. La TM doit être exclue chez le nouveau-né issu d'une mère chez qui une TB est suspectée ou a été confirmée. Dans le cadre du dépistage de la TM ou de l'ITL, le vaccin par BCG ne doit pas être administré à des nouveau-nés ayant été exposés à la TB. La principale raison à cela étant que le BCG interfère avec l'interprétation du test ITDR à la tuberculine, ce qui diminue l'efficacité de ce test pour le diagnostic de l'infection. En outre, la vaccination par BCG ne doit pas être pratiquée si le nouveau-né ou le jeune enfant présente une séropositivité au VIH confirmée.

Il n'est pas nécessaire d'isoler le nouveau-né de la mère si celle-ci n'a pas une TB pharmacorésistante. De même, il n'y a pas lieu d'arrêter l'allaitement. Par contre, les mesures de prévention de l'infection, comme le port d'un masque si la mère est porteuse d'une TB respiratoires bactériologiquement confirmée, sont de rigueur pour éviter les risques de transmission de la mère à l'enfant.

Le nouveau-né asymptomatique né d'une mère pouvant être, ou étant effectivement, atteinte d'une TB pharmacosensible doit faire l'objet d'un traitement quotidien de l'ITL par H (10 mg/kg) pendant 6 mois ainsi que d'un suivi régulier pour vérifier que la TM ne se développe pas.

Si, au bout de six mois, le nourrisson s'avère toujours asymptomatique et le traitement par H est arrêté, la pratique habituelle veut que la vaccination par BCG soit administrée deux semaines plus tard, si le nourrisson est séronégatif par rapport au VIH.

Si la mère n'est pas contagieuse, il convient de vérifier que le nourrisson n'a pas été infecté par la TB. Dans le cas où le diagnostic de TM n'a pas été retenu, le nourrisson doit continuer de faire l'objet d'un suivi régulier pour s'assurer qu'il ne la développe pas, et un traitement de l'ITL par isoniazide doit être envisagé.

Les cas de nouveau-nés issus de mères atteintes de TB RR, MR ou UR doivent être discutés, au cas par cas avec le comité national technique de TB, du traitement éventuel de l'ITL et de sa surveillance.

Si le diagnostic de TB est confirmé chez le nourrisson, ou si ce dernier développe des signes cliniques suggérant une TB, un traitement antituberculeux doit être commencé.

11.1.3. Prise en charge du nouveau-né atteint de la tuberculose maladie

Les particularités de diagnostic de la TB congénitale ou d'une TB néonatale sont détaillées dans le **Chapitre 6.5**

La mère comme le nouveau-né doivent faire l'objet d'une investigation complète. Des radiographies du thorax doivent être réalisées, des échantillons doivent être prélevés et le traitement doit être commencé dès qu'il y a suspicion de TB, alors même que l'on est en attente d'une confirmation bactériologique, car la TB progresse rapidement chez le nouveau-né.

Qu'il s'agisse d'une TB congénitale ou d'une TB néonatale, le traitement est le même, et celui-ci doit être administré par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la TB chez l'enfant.

Le choix du schéma thérapeutique doit tenir compte de la réponse au traitement ainsi du profil de sensibilité aux antituberculeux (si le cas est confirmé) chez la mère. Les schémas thérapeutiques sont décrits dans le **Chapitre 7.4**.

Les posologies doivent tenir compte du poids corporel du nourrisson et de son gain de poids, lequel peut être rapide. Les données pharmacocinétiques permettant de déterminer les dosages appropriés des médicaments antituberculeux à administrer à des nouveau-nés, en particulier des bébés nés avant terme, sont encore à l'heure actuelle très limitées. Le cas échéant, il faut toujours s'appuyer sur un avis spécialisé, à travers notamment la consultation du comité technique national de lutte antituberculeuse.

La réponse favorable au traitement se traduit par le rétablissement de l'appétit, un gain de poids et une amélioration des images radiologiques.

L'allaitement est recommandé, sans considération du statut de la mère par rapport au VIH, le risque de transmission de la TB par le lait lors de l'allaitement étant négligeable, et sans considération du passage des médicaments antituberculeux les plus couramment utilisés dans le lait de la mère.

Il n'est pas conseillé d'isoler le bébé de sa mère, surtout dans les contextes à ressources limitées, où le maintien de l'alimentation du bébé par l'allaitement peut être critique pour sa survie.

Une fois le traitement antituberculeux achevé avec succès chez le nourrisson, le vaccin de BCG doit être administré.

11.2. Intégration des soins maternels et infantiles ciblant l'association TB/VIH

La prévention, le diagnostic et le traitement de la TB doivent être systématiquement intégrés dans toute stratégie de soins maternels, infantiles et de la petite enfance, surtout dans les contextes à forte charge de TB et de VIH.

11.3. Soutien au patient et à la famille dans le cas d'un enfant atteint de tuberculose

Dans de nombreux contextes, un diagnostic de TB et/ou de VIH peut se traduire par une stigmatisation et une discrimination. L'impact d'une telle attitude vis-à-vis du cercle familial se surajoute à la charge que représentent pour celui-ci les besoins de l'enfant en prestations de soins pendant la durée de sa maladie.

Le modèle de soins centré sur la famille - une approche qui privilégie le continuum de soins pour toute la famille plutôt que pour l'individu - présuppose une approche multidisciplinaire cherchant à répondre à tous les besoins de la famille.

11.3.1. Soutien à la famille

L'agent de santé doit être en mesure de déterminer jusqu'à quel point il peut s'appuyer sur la famille pour assurer les soins nécessaires, et ce qui doit, a contrario, être obtenu d'autres sources. Pour cela, il lui faut évaluer :

- Ce que la famille sait elle-même sur la TB ;
- Si la famille a reconnu que l'enfant a la TB (et éventuellement le VIH) ;

- L'état de santé des parents et leur état psychologique ;
- Si les parents sont capables de fournir des soins médicaux à l'enfant ;
- Quelles sont les personnes qui peuvent fournir un soutien à la famille, leur âge et leur état de santé ;
- Si des personnes déterminées sont disposées à aider à soigner l'enfant et si elles sont capables de le faire ;
- Quels sont les services sociaux accessibles à la famille dans son milieu de vie.

Sur le plan pratique, le soutien à la famille d'un enfant ayant la TB doit inclure :

- Le soutien psychologique aux membres de la famille lorsqu'ils ont connaissance des résultats des tests montrant que leur enfant a une TB. Il faut pour cela laisser à la famille le temps de poser toutes les questions qu'elle peut avoir à propos du diagnostic et de la prise en charge ;
- Une information appropriée s'appuyant sur des éléments pédagogiques en ce qui concerne le traitement, afin d'aider la famille à comprendre la situation de leur enfant ;
- Le soutien par rapport aux problèmes posés par les enfants plus âgés ou les adolescents ayant la TB ou la TB associée au VIH ;
- La sensibilisation des autres membres de la famille aux fins du dépistage systématique de la tuberculose chez les cas contacts, notamment les autres enfants du cercle familial et les autres personnes de l'entourage immédiat ;
- La mise en œuvre, au besoin, d'une thérapie préventive par isoniazide (TPI) ;
- L'orientation, au besoin, vers un traitement préventif au cotrimoxazole ou vers un TARV ;
- Des conseils concernant les besoins nutritionnels du petit enfant ou du jeune enfant et les autres membres concernés de la famille ;
- L'orientation de la famille, par les établissements de santé, vers les services compétents, y compris en organisant les rendez-vous auprès de ces services, avant que la famille ne quitte les lieux.

11.3.2. Soutien à la population

La conception habituelle de la prise en charge de la TB chez l'enfant est celle de soins spécialisés dispensés dans une structure de soins. Or, ce ne sont pas tous les patients atteints de TB qui ont besoin d'être orientés vers un hôpital pour les investigations et les soins.

La décentralisation et, en l'occurrence, la dispensation des soins dans le milieu habituel de vie, lorsque cela est approprié et faisable, présente les avantages suivants :

- Tous les membres de la famille qui ont besoin d'être soignés pour la tuberculose peuvent recevoir ces soins en même temps et dans la même structure ;
- En dispensant les soins au plus près du domicile, on économise du temps et de l'argent ;
- Il y a continuité de soins entre le domicile du patient, le milieu de vie habituel et l'établissement de soins de santé primaires de rattachement ;

- Le soutien de la part du milieu de vie habituel se trouve accru, ce qui peut constituer une incitation à une meilleure adhésion au traitement.

Références

1. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2009, 14:234-240.
2. Fact sheets on HIV/AIDS for nurses and midwives. Fact sheet 13: Continuum of Care. Geneva, World Health Organization, 2000 (http://data.unaids.org/publications/External-Documents/who_factsheets_nurses-midwives_en.pdf, accessed 15 October 2013).
3. Scale up of HIV-related prevention, diagnosis, care and treatment for infants and children: a programming framework. Geneva, World Health Organization and UNICEF, 2008.

12. GESTION PAR LE PNLAT DE LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

La plupart des questions en rapport avec la qualité et l'efficacité de la lutte contre la TB chez l'enfant et l'adolescent concernent aussi bien les adultes. Un dépistage précoce et une prise en charge efficace des cas de TB dans la communauté permettront de diminuer le fardeau lié à la TB chez l'enfant.

12.1. Rôle du PNLAT au niveau central

Le PNLAT dispose d'un point focal de la TB de l'enfant et de l'adolescent au niveau central. En collaboration avec un groupe d'experts nationaux, il veille à l'élaboration des directives nationales, au suivi et à l'évaluation des questions liées à la TB de l'enfant et de l'adolescent, ainsi qu'au développement de plans nationaux spécifiques de formation continue.

12.2. Déclaration et enregistrement

L'exactitude dans la déclaration et l'enregistrement des cas de TB (et de coinfection TB/VIH) chez l'enfant et l'adolescent est d'une importance critique pour :

- L'amélioration de la surveillance épidémiologique et de la veille sanitaire ;
- La mesure de l'impact des interventions ;
- La planification et l'organisation des services de pédiatrie ;
- La définition des besoins en médicaments et en moyens de dépistage et de diagnostic ;
- La détermination des ressources humaines et financières nécessaires.

En conséquence, tous les cas de TB diagnostiqués chez un enfant ou un adolescent (qu'il ait ou non commencé son traitement) doivent être enregistrés dans le registre de notification de la TB au niveau provincial/préfectoral et déclarés selon la procédure systématique en vigueur. Ils doivent en outre être intégrés dans les analyses de cohortes et les rapports périodiques (**cf. Manuel de référence du système d'information sanitaire du PNLAT**).

Les cas de TB chez les enfants et les adolescents sont notifiés de la même façon que chez les adultes, soit par :

- Age ;
- Sexe ;
- Catégorie de la maladie (Cas confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement) ;
- Site anatomique de la maladie tuberculeuse ;
- Antécédents de traitement antituberculeux antérieur ;
- Profil de pharmaco-résistance ;
- Statut sérologique vis-à-vis du VIH.

Il est très important que les résultats du traitement soient déclarés au PNLAT pour tous les enfants et adolescents, conformément aux catégories standard :

- Traitement achevé ;
- Guérison ;
- Perdu de vue ;
- Décès ;
- Echec de traitement ;
- Non évalué.

Les définitions des cas et des issues de traitement sont décrites dans **l'Annexe I**.

De même, il est important de tenir à jour les dossiers médicaux intéressant les enfants et les adolescents atteints, ou susceptibles d'être atteints, de TB ou de coïnfection TB/VIH, en veillant à y consigner les informations utiles d'ordre clinique, paraclinique et thérapeutique ainsi que celles relatives au dépistage de la TB et aux enquêtes autour des cas. Une telle façon de procéder améliore la continuité des soins ainsi que la communication entre services de santé.

Il convient également d'inclure :

- Les enfants et les adolescents dans l'action de prise en charge intégrée de la TB et du VIH ;
- La détection et la prise en charge de la TB et de la coïnfection TB/VIH dans l'action de prise en charge intégrée de la mère et de l'enfant.

Il est important de créer et entretenir des liens entre l'une et l'autre spécialité au niveau du dépistage, des soins, de l'enregistrement et de la déclaration. Quant aux bases de données relatives aux TARV, elles doivent inclure les informations concernant le dépistage de la TB, le traitement préventif à l'isoniazide et le traitement préventif au cotrimoxazole.

En ce qui concerne le dépistage systématique des sujets contacts dans l'entourage d'un cas index, les indicateurs les plus importants sont :

- Ratio nombre d'enquêtes de dépistage des sujets-contacts/nombre de cas index de TB ;
- Proportion des enfants et des adolescents évalués pour TB, parmi l'ensemble des sujets-contacts identifiés à travers les enquêtes de dépistage des sujets-contacts ;
- Proportion des cas de TB chez les enfants et les adolescents, identifiés à travers les enquêtes de dépistage des sujets-contacts, parmi l'ensemble des cas notifiés ;
- Proportion des sujets-contacts âgés de moins de 5 ans indemnes de toute TB active qui ont bénéficié d'un traitement préventif contre la TB ;
- Proportion des sujets-contacts âgés de moins de 5 ans ayant bénéficié d'un traitement préventif contre la TB qui ont terminé ce traitement.

Les effets secondaires associés au BCG doivent également être signalés.

Le **tableau 17** fournit des exemples d'indicateurs de suivi de la TB infantile retenus par le PNLAT et leur importance dans le cadre de l'évaluation des performances du programme.

Tableau 20. Exemples d'indicateurs de suivi de la TB infantile

Indicateurs	Portée
Proportion d'enfants sur l'ensemble des cas de TB	Peut révéler une sur- ou une sous- déclaration des cas de TB chez l'enfant
Proportion d'enfants de 0 à 4 ans sur l'ensemble des cas de TB	Peut révéler une tendance au sous-diagnostic ou à la sous-déclaration des cas de TB chez les enfants
Proportions d'enfants atteints respectivement de TP et de TEP	Peut révéler une sur- ou une sous- déclaration des cas de TP ou de TEP
Proportion d'enfants guéris ou ayant poursuivi leur traitement jusqu'à son terme	Montre la qualité de la prise en charge des enfants atteints de TB dans le cadre du PNLAT
Proportion d'enfants atteints de TB miliaire ou de méningite tuberculeuse	Cette proportion devrait être faible lorsque la couverture vaccinale par BCG est élevée
Proportion d'enfants atteints de TB bénéficient d'un dépistage du VIH	Indice de la qualité des soins
Proportion de sujets contacts enfants ayant fait l'objet d'une évaluation	Déploiement des investigations des sujets contacts
Proportion de contacts enfants de moins de 5 ans ayant poursuivi un TPI jusqu'à son terme	Prescription du TPI chez les contacts enfants de moins de 5 ans

12.3. Soins intégrés

Les enfants et adolescents présentant une TB sont pris en charge dans le cadre d'un réseau coordonné de soins qui intègre plusieurs niveaux d'intervention notamment :

- Les ESSP qui ont vocation à offrir des prestations de soins maternels et infantiles et à assurer les activités de prévention, de soins et de lutte contre la TB à un niveau de proximité ;
- Les CDTMR qui sont des structures d'appui spécialisées prévues afin de coordonner la mise en œuvre de la stratégie nationale de LAT au niveau provincial/préfectoral. Ces structures ont également la vocation de s'occuper spécifiquement du diagnostic et du traitement des maladies respiratoires chroniques en général et de la TB en particulier ;
- Un réseau spécifique de laboratoires dédié aux activités de diagnostic de la TB et de la résistance aux antituberculeux ;
- Le Centre Hospitalier de référence à travers les services de phthisiologie, de pédiatrie et d'infectiologie ;
- Les centres de prise en charge des PVVIH ;
- Les structures du secteur libéral qui contribuent aux activités de prévention, de soins et de lutte contre la TB.

L'introduction du concept de soins intégrés permet d'améliorer la prévention et la prise en charge de la TB chez l'enfant et l'adolescent.

Quel que soit leur niveau d'intervention, tous les professionnels de la santé ont un rôle à jouer et des responsabilités à exercer pour :

- **Garantir** à tout enfant ou adolescent présentant une TB ou ayant été en contact avec un cas de TB, des soins de santé de qualité, accessibles, acceptables, continus, globaux et coordonnés ;
- **Mobiliser** la communauté et les organisations de la société civile autour de l'intensification de la détection des cas et des questions liées à l'adhésion au traitement et à l'appui social et alimentaire.

Références

1. Définitions et cadre de notification pour la TB - Révision 2013. Genève. Organisation Mondiale de la Santé (WHO/HTM/TB/2013.2).
2. 10. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/ TB/2006.371).
3. Scale up of HIV-related prevention, diagnosis, care and treatment for infants and children: a programming framework. Geneva, World Health Organization and UNICEF, 2008.

ANNEXE I : DÉFINITIONS DES CAS DE TUBERCULOSE ET DES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

1. Définitions de cas

Un **cas confirmé bactériologiquement** : la positivité de l'échantillon biologique a été établie par examen microscopique de frottis, mise en culture ou test de diagnostic rapide (TDR) approuvé par l'OMS (ex. le Xpert MTB/RIF). Ces cas devraient à chaque fois être notifiés, que le traitement ait ou non commencé.

Un **cas diagnostiqué cliniquement** (diagnostic sans preuve bactériologique) : un sujet qui ne remplit pas les critères de confirmation bactériologique, mais chez qui la forme évolutive a été diagnostiquée par un clinicien ou un autre praticien médical, lequel a décidé de mettre en place un traitement antituberculeux complet. Cette définition englobe les cas diagnostiqués sur la base d'anomalies radiographiques ou d'une histologie évocatrice et les cas de TEP non confirmés en laboratoire.

Les cas confirmés bactériologiquement ou diagnostiqués cliniquement sont classés en fonction de plusieurs critères :

1.1. Classification fondée sur le siège anatomique de la maladie

On désigne par **TB pulmonaire** tout cas de TB bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué impliquant le parenchyme pulmonaire ou l'arbre trachéo-bronchique. La TB milliaire est classée comme TP parce qu'elle s'accompagne de lésions dans les poumons. L'adénopathie tuberculeuse intra-thoracique (médiastinale ou hilare) ou l'épanchement pleural tuberculeux, sans anomalie des poumons à la radiographie, constituent des cas de TEP. Un patient présentant une TB à la fois pulmonaire et extra pulmonaire doit être classé comme cas de TP.

On désigne par **TEP** tout cas de TB bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué impliquant des organes autres que les poumons, par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, le tractus génito-urinaire, la peau, les articulations et les os, les méninges.

1.2. Classification basée sur les antécédents de traitement antérieur de la tuberculose

Les **nouveaux patients** sont ceux qui n'ont jamais reçu de traitement antituberculeux ou qui suivent un tel traitement depuis moins d'un mois.

Les **patients déjà traités** sont des patients qui ont reçu dans le passé un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus. Ils sont classés, selon le résultat thérapeutique de leur dernière cure, comme suit :

- **Les patients en rechute** ont déjà reçu un traitement antituberculeux, ont été, à la fin de leur dernière cure, classés dans la catégorie guérison ou traitement terminé, et sont aujourd'hui diagnostiqués comme présentant un épisode récurrent de tuberculose (rechute proprement dite ou nouvel épisode dû à une réinfection).

- **Les patients traités après un échec thérapeutique** sont ceux qui ont déjà été traités pour la tuberculose et chez qui la dernière cure n'a pas fonctionné (échec thérapeutique).
- **Les patients traités après avoir été perdus de vue** ont déjà reçu un traitement antituberculeux et ont été déclarés perdus de vue à l'issue de leur dernière cure. On parlait auparavant de « patients traités après interruption ».
- **Les autres patients déjà traités** sont ceux qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux, mais chez qui les résultats de la dernière cure sont soit inconnus soit non documentés.

Les **patients sans antécédents connus de traitement antituberculeux** sont ceux qui ne rentrent dans aucune des catégories ci-dessus.

Les nouveaux cas de TB et les cas de rechute sont considérés comme des cas incidents de TB.

1.3. Classification basée sur le statut VIH

On entend par **patient tuberculeux VIH-positif** tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement qui présente un résultat positif au dépistage du VIH réalisé lors du diagnostic de la tuberculose, ou qui a commencé un traitement contre le VIH attesté par des données probantes.

On entend par **patient tuberculeux VIH-négatif** tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement qui présente un résultat négatif au dépistage du VIH réalisé au moment du diagnostic de la tuberculose. Tout malade de cette catégorie dont on découvre postérieurement la séropositivité doit être reclassé en conséquence.

Le terme **patient tuberculeux à statut inconnu pour le VIH** désigne tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement pour lequel on ne possède pas de résultat de dépistage du VIH et pas non plus de données probantes indiquant qu'il suit des soins contre le VIH. Si le statut de ce patient par rapport au VIH est déterminé par la suite, il convient de le reclasser en conséquence.

1.4. Classification basée sur la résistance aux médicaments

Les cas sont classés dans différentes catégories en fonction de tests de sensibilité aux médicaments menés sur des isolements cliniques confirmés de *M. tuberculosis* :

- **Monorésistance** : résistance à un seul antituberculeux de 1^{ère} intention.
- **Polyrésistance** : résistance à plus d'un antituberculeux de 1^{ère} intention autre que l'isoniazide et la rifampicine.
- **Multirésistance** : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine.
- **Ultrarésistance** : multirésistance à laquelle s'ajoute une résistance à une fluoroquinolone et à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième intention (capréomycine, kanamycine et amikacine).
- **Résistance à la rifampicine** : résistance à la rifampicine détectée au moyen de méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux. Cette notion inclut toutes les formes de résistance à la rifampicine (Monorésistance, Polyrésistance, Multirésistance ou Ultrarésistance).

Ces catégories ne sont pas toutes entièrement distinctes. Par exemple, la tuberculose avec résistance à la rifampicine (RR) peut être multirésistante (MR) ou encore ultrarésistante (UR). Même si l'on a généralement restreint jusqu'à aujourd'hui les définitions de la monorésistance et de la polyrésistance aux seuls médicaments de 1^{ère} intention, les futurs schémas thérapeutiques imposeront peut-être de classer les patients en fonction des schémas de résistance des souches aux fluoroquinolones, aux agents injectables de 2^{ème} intention et à tout autre antituberculeux pour lequel des tests de sensibilité aux médicaments fiables deviendront disponibles.

2. Définitions des résultats thérapeutiques

La réponse aux traitements chez l'enfant atteint de TP diagnostiquée cliniquement ou de TEP est évaluée en procédant à des évaluations mensuelles régulières et en enregistrant tout gain de poids et tout autre symptôme d'amélioration. Chez l'enfant atteint de TP bactériologiquement confirmée, un examen direct des frottis doit être effectué sur des prélèvements d'échantillons à deux et cinq mois.

Les nouvelles définitions des différentes issues du traitement établissent une distinction claire entre deux types de patients :

- Les patients soignés pour une TB sensible aux médicaments antituberculeux ;
- Les patients soignés pour une TB résistante aux médicaments antituberculeux, au moyen d'un traitement de 2^{ème} intention.

Ces deux groupes sont strictement distincts. Tout patient chez qui on décèle une tuberculose résistante aux médicaments et qui est placé en traitement de 2^{ème} intention est retiré de la cohorte des patients atteints de tuberculose pharmacosensible. Cela signifie qu'il faut coordonner la gestion du registre standard et du registre du traitement de seconde intention si l'on veut rendre correctement compte des résultats thérapeutiques

2.1. Résultats thérapeutiques pour les patients tuberculeux (exclusion faite des patients suivant un traitement contre la tuberculose RR ou contre la tuberculose MR)

Un résultat thérapeutique issu de cette liste doit être associé à chaque cas de TB confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement, sauf aux cas de tuberculose RR ou de tuberculose MR, qui sont placés sous traitement de 2^{ème} intention.

Les patients chez qui l'on a trouvé, à un moment quelconque, une souche de tuberculose RR ou de tuberculose MR, devraient entamer un schéma thérapeutique de 2^{ème} intention adapté. Aux fins de l'établissement des résultats thérapeutiques, ces cas sont exclus de la cohorte principale des cas de tuberculose, et ils sont uniquement intégrés à la cohorte concernée par le traitement antituberculeux de deuxième intention. S'il ne peut suivre un schéma thérapeutique de 2^{ème} intention, le patient reste dans la cohorte principale et un des résultats thérapeutiques du tableau ci-dessous lui est assigné. Les résultats thérapeutiques chez les patients traités pour la TB (étant exclus ceux traités pour une TB RR ou une TB MR) sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Les résultats thérapeutiques chez les patients traités pour la TB (étant exclus ceux traités pour une TB RR ou une TB MR)

Issue	Définition
Guérison	Un patient atteint de TP chez qui l'affection a été confirmée bactériologiquement en début de traitement présente des résultats négatifs (selon l'examen des frottis ou la mise en culture) au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant.
Traitement achevé	Le patient tuberculeux a terminé le traitement sans signe d'échec, mais on ne dispose pas de données indiquant que les résultats de l'examen des frottis ou de la mise en culture ont été négatifs au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant, soit parce que les tests n'ont pas été réalisés soit parce que les résultats ne sont pas disponibles
Echec du traitement	Le patient tuberculeux continue de présenter des résultats positifs (selon l'examen des frottis ou la mise en culture) après cinq mois de traitement ou plus
Décès	Le patient tuberculeux meurt pour une raison quelconque au cours du traitement ou avant de l'avoir commencé
Perdu de vue en cours de suivi	Le patient tuberculeux n'a pas entamé de traitement ou celui-ci a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus
Non évalué	Patient tuberculeux à qui aucun résultat thérapeutique n'a été attribué. Cette catégorie inclut les cas transférés à une autre unité de traitement (« transferts sortants ») et ceux dont les résultats sont inconnus de l'unité chargée de la notification
Réussite du traitement	Somme des patients guéris et des patients ayant terminé leur traitement

2.2. Résultats thérapeutiques pour les patients atteints de tuberculose RR, de tuberculose MR ou de tuberculose UR et suivant un traitement de deuxième intention

Les résultats thérapeutiques chez les patients atteints d'une TB-RR, TB-MR ou TB-UR et traités par traitement de deuxième intention sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Les résultats thérapeutiques chez les patients atteints d'une TB-RR, TB-MR ou TB-UR et traités par traitement long de deuxième intention

Issue	Définition
Guérison	Le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, ET, après la phase intensive, trois cultures ou plus ont été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et elles ont produit des résultats négatifs
Traitement terminé	Le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, MAIS rien n'indique qu'après la phase intensive trois cultures ou plus aient été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et qu'elles aient produit des résultats négatifs
Echec du traitement	Il a été mis fin au traitement ou le schéma doit être modifié pour deux antituberculeux au moins, en raison : <ul style="list-style-type: none"> - D'une absence de conversion (1) avant la fin de la phase intensive, ou - D'une réversion (1) bactériologique survenant durant la phase d'entretien qui suit la conversion au statut négatif, ou - De signes d'acquisition d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième intention, ou - De réactions indésirables.
Décès	Le patient meurt pour une raison quelconque au cours du traitement
Perdu de vue	Patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus
Non évalué	Patient à qui aucun résultat thérapeutique n'a été assigné (y compris les cas transférés vers une autre unité de traitement et ceux dont les résultats thérapeutiques ne sont pas connus).
Succès thérapeutique	Somme des patients guéris et des patients ayant terminé leur traitement

(1) Les termes « conversion » et « réversion » sont définis comme suit en rapport avec les cultures :

- Conversion (au statut négatif) : deux cultures consécutives, réalisées à au moins 30 jours d'intervalle, ont produit des résultats négatifs. On considère alors comme date de conversion la date à laquelle l'échantillon de la première culture négative a été collecté.

- Réversion (vers un statut positif) : après une conversion initiale, deux cultures consécutives, réalisées à au moins 30 jours d'intervalle, ont produit des résultats positifs. Lorsqu'il s'agit de définir l'échec thérapeutique, la réversion n'est prise en compte que si elle survient au cours de la phase d'entretien.

Références

1. *Définitions et cadre de notification pour la TB - Révision 2013*. Genève. Organisation mondiale de la Santé (WHO/HTM/TB/2013.2)

ANNEXE II : INTRADERMO-RÉACTION (IDR) À LA TUBERCULINE

Le test tuberculinique standardisé recommandé par l'OMS est fondé sur l'injection intradermique d'une quantité de tuberculine purifiée. C'est la méthode de choix pour explorer la réaction d'un individu à la tuberculine.

1. Bases immunologiques de la réaction à la tuberculine :

La réaction aux antigènes mycobactériens correspond à des phénomènes immunitaires cellulaires et fonctionnels liés à l'expansion de clones de lymphocytes T spécifiques et à leurs effets cytokiniques et cytotoxiques.

Dans les heures suivant l'injection, il se produit un afflux de monocytes-macrophages, la formation de cellules de Langhans et surtout l'afflux d'un grand nombre de lymphocytes T CD4+. Parallèlement, les kératinocytes prolifèrent dans la basale de l'épiderme et se chargent à leur surface en protéines HLA-II. Cette réaction cutanée est caractérisée par l'aspect typique de papule indurée érythémateuse.

2. Matériel nécessaire

- Une aiguille intradermique courte (1 cm) et fine, à biseau court ;
- Une seringue spécialement graduée en centièmes de millilitre, avec un piston dont l'étanchéité est assurée par une bague, en caoutchouc ou en plastique, disposée à son extrémité.

3. Tuberculines utilisées

Pour réaliser un test tuberculinique, on utilise le plus souvent :

- La tuberculine PPD-RT 23 additionnée de Tween 80 et présentée en solution à conserver au froid, dont l'injection intradermique de 0.1 ml correspond à 2 unités internationales de tuberculine RT 23.
- La tuberculine de l'Institut Pasteur IP48, livrée en boîtes contenant des flacons de tuberculine purifiée lyophilisée et des ampoules de 1 ml de solvant. La tuberculine lyophilisée est une poudre blanche qui doit être reconstituée juste avant l'emploi. L'injection intradermique de 0.1 ml de la solution reconstituée correspond à 10 unités de la tuberculine IP 48 et a la même valeur que l'injection de 2 unités internationales de tuberculine RT 23.

Pour obtenir une réaction à la tuberculine, on ne doit pas dépasser une concentration supérieure à 2 unités de tuberculine PPD RT 23 (0,1 ml).

4. Contre-indications à la tuberculine

La seule contre-indication est un antécédent de réaction allergique connu à l'un des composants du produit ou lors d'une administration précédente.

5. Technique de l'intradermo-réaction

La réaction cutanée à la tuberculine est explorée par l'IDR. Cette IDR est réalisée par une injection dans le derme à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume exact de 0,1 ml de la solution liquide de tuberculine. La validité d'interprétation du test tuberculinique nécessite une technique parfaite.

L'injection doit être strictement intradermique et exsangue. La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique. La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui, dans les 24 à 72 heures suivantes, donnent une infiltration localisée de la peau, provoquée par l'œdème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés.

Il est possible de réaliser une IDR après application de lidocaïne en patch, sans risque d'interaction ni de modification de la réaction.

Le respect rigoureux des modalités techniques de réalisation est primordial pour une interprétation correcte de la réaction.

La lecture de la réaction cutanée s'effectue idéalement à la 72^{ème} heure. Elle peut être différée jusqu'au 5^{ème} jour chez les sujets âgés pour lesquels la réactivation peut se développer plus lentement.

On doit toujours mesurer le diamètre transversal (par rapport au sens de l'injection) de l'induration de la papule qui s'est développée autour du point d'injection et non son diamètre vertical, ni celui de la réaction érythémateuse qui l'entoure. Les limites de l'induration sont déterminées par la palpation et mesurées en millimètres (mm) à l'aide d'une règle graduée. Le diamètre de l'induration peut varier de 0 à 30 mm. Une réaction fortement positive avec présence d'une vésicule est dite phlycténulaire. Le caractère phlycténulaire correspond à une réaction exacerbée locale qui n'a pas de signification particulière, bien qu'elle soit habituellement rapportée à un antécédent de contact direct avec *M. tuberculosis*.

L'IDR à la tuberculine est le seul test mesurable validé témoignant d'une réponse immunitaire au BK (immunité à médiation cellulaire).

La notification du résultat du test doit préciser la technique utilisée, la date de réalisation et le diamètre de l'induration ainsi que toute réaction associée.

6. Seuil de positivité

Le seuil de positivité chez l'enfant et de l'adolescent dépend des éléments suivants :

- Le statut vaccinal par le BCG et l'ancienneté de cette vaccination ;
- L'état immunitaire : infection au VIH ou dénutrition grave.

Une induration ≥ 5 mm de diamètre est considérée comme positive :

- Chez un enfant ou un adolescent vivant avec le VIH ;
- Chez un enfant ou un adolescent gravement dénutri.

Chez tous les autres enfants/adolescents, les seuils de positivité sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Chez une personne âgée de moins de 15 ans	
Quel que soit le statut vaccinal BCG	IDR négative (induration 0 - 4 mm) : ITL peu probable
Si aucune vaccination BCG	IDR positive (induration \geq 5 mm) : ITL probable
Si BCG datant de 10 ans ou plus	IDR positive (induration \geq 10 mm) : ITL probable IDR positive (de 5 à 9 mm) : réaction due au BCG ou à une ITL
Si BCG datant de moins de 10 ans	IDR positive (induration \geq 15 mm) : ITL probable IDR positive (induration de 10 à 14 mm) : réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une ITL IDR positive (induration de 5 à 9 mm) : réaction due au vaccin.
Chez une personne âgée de 15 ans et plus	
Diamètre 0-4 mm	IDR négative : ITL peu probable
Diamètre 5-9 mm	IDR positive : réaction due à une vaccination BCG ancienne ou à une ITL, mais non en faveur d'une infection récente
Diamètre 10-14 mm	IDR positive : ITL probable, le contexte aide à définir l'ancienneté
Diamètre \geq 15 mm	IDR positive : ITL probablement récente

7. Interprétation du résultat

L'interprétation du test IDR dépend des facteurs suivants :

- Le diamètre de l'induration ;
- Le risque de progression de la maladie chez la personne infectée par la tuberculose ;
- Le délai après la dernière exposition du sujet contact au cas index.

Une IDR à la tuberculine positive est habituellement le témoin d'une infection tuberculeuse soit sous forme de :

- ITL, lorsque l'examen clinique et la radiographie thoracique sont normaux ;
- TB maladie, en cas d'existence de manifestations cliniques et/ou radiologiques évocatrices de TB maladie (localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire) et/ou de confirmation bactériologique.

8. Causes de résultats faux-négatifs ou faux-positifs au test d'intradermoréaction à la tuberculine

Une IDR à la tuberculine négative s'observe chez les individus qui n'ont jamais été en contact avec le BK. Cependant, une IDR à la tuberculine négative ne permet pas d'exclure une infection tuberculeuse. Une IDR positive ne permet pas de distinguer une infection tuberculeuse d'une maladie tuberculeuse active

Les causes de résultats faux-négatifs au test d'IDR à la tuberculine peuvent être :

- La réalisation du test pendant la phase pré-allergique d'une infection tuberculeuse latente ou d'une vaccination (moins de 2 mois après contamination ou administration du BCG) ;
- La réalisation du test pendant l'évolution d'une maladie ou d'un état entraînant une anergie tuberculique : infections virales (VIH, rougeole, varicelle, oreillons, mononucléose infectieuse, grippe) ;

- L'administration ou interprétation incorrecte du test (tuberculine altérée, injection trop profonde, lecture trop tardive, diamètre d'induration sous-estimé) ;
- Le stockage inapproprié de la tuberculine ;
- Les infections bactériennes (p. ex. typhoïde, lèpre, coqueluche) ;
- Les médications immunosuppressives (corticostéroïdes au long cours, traitement immunosuppresseur, chimiothérapie anti-cancéreuse...) ;
- L'administration d'un vaccin à virus vivant (au cours des 6 semaines précédentes) ;
- La malnutrition ;
- Le nouveau-né ;
- Un déficit immunitaire primaire ;
- Les maladies des tissus lymphatiques (p. ex. maladie de Hodgkin, lymphome, leucémie, sarcoïdose) ;
- Une protidémie basse ;
- Une forme grave de TB.

Les causes de résultats faux-positifs au test d'IDR à la tuberculine sont :

- Une interprétation incorrecte du test ;
- L'infection par des mycobactéries non tuberculeuses (atypiques). Le diamètre de l'induration dans ce cas est généralement inférieur à celui observé avec *M. tuberculosis* ;
- La vaccination par le BCG. Dans les cas douteux, les tests de dosage de la libération de l'interféron-gamma permettent de distinguer entre ITL et réaction au BCG. Un test IGRA positif dans ce cas est en faveur d'une ITL.

9. L'effet amplificateur (effet « booster ») ou l'hypersensibilité réactivée :

Parfois, l'hypersensibilité retardée nécessite d'être réactivée pour donner une réaction observable (**effet « booster »**). Cette réactivation se manifeste par une augmentation du diamètre d'induration d'au moins 6 mm lors de la deuxième IDR par rapport à la première faisant croire à un virage de l'IDR. Cet effet de réactivation peut s'observer de quelques jours à plus d'un an après la réalisation du premier test.

Retenons qu'une IDR négative à la tuberculine n'exclut jamais une TB évolutive !

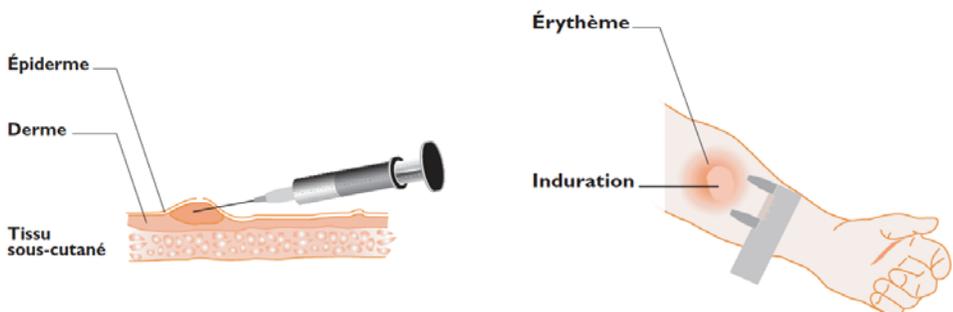


Figure 1 : Technique de réalisation et de lecture de l'IDR à la tuberculine

ANNEXE III : PROCÉDURES D'OBTENTION D'ÉCHANTILLONS CLINIQUES D'EXPECTORATIONS POUR EXAMENS BACTERIOLOGIQUES

Cette annexe passe en revue les procédés les plus courants permettant de recueillir chez l'enfant des échantillons cliniques pour examen au microscope : l'expectoration, l'aspiration gastrique et l'expectoration induite.

1. Expectoration

1.1. Arrière-plan

Tous les échantillons d'expectoration produits par l'enfant doivent être envoyés au laboratoire pour test Xpert-MTB/RIF ou éventuellement examen au microscope ou culture mycobactérienne. Les enfants capables de produire un échantillon d'expectorations peuvent être contagieux, si bien que, comme avec les adultes, il doit leur être demandé de le faire à l'extérieur et non dans un lieu clos (comme les toilettes), à moins que l'on ne dispose d'un local spécialement équipé à cette fin. Pour l'examen microscopique, deux échantillons d'expectorations doivent être obtenus : un échantillon initial est prélevé immédiatement lors du premier entretien et un deuxième échantillon est prélevé le matin au réveil, au domicile du patient. Pour le test Xpert-MTB/RIF, les deux échantillons sont prélevés à deux heures d'intervalle.

1.2. Procédure :

- Établir la confiance chez l'enfant en lui expliquant (ainsi qu'aux membres de la famille) la finalité de la collecte d'expectorations.
- Demander à l'enfant de se rincer la bouche à l'eau avant de produire l'échantillon. Cette précaution permet de débarrasser la cavité buccale de tout résidu d'aliments ou de bactéries contaminantes.
- Demander à l'enfant de prendre deux inspirations profondes, en retenant son souffle quelques secondes après chaque inspiration, puis d'expirer lentement. Lui demander d'inspirer une troisième fois puis d'expirer avec autant de force que possible. Lui demander d'inspirer à nouveau puis de tousser. Cette manœuvre devrait produire des expectorations provenant d'assez loin dans les poumons. Demander à l'enfant de maintenir devant sa bouche le récipient destiné à recueillir l'échantillon et de cracher celui-ci dedans après une quinte de toux productive.
- Si la quantité d'expectoration est insuffisante, inciter le patient à recommencer à tousser jusqu'à obtenir un échantillon satisfaisant. Ne pas oublier que bon nombre de patients sont incapables de produire en quelques instants seulement des expectorations provenant d'assez loin dans les voies respiratoires. Il faut donner à l'enfant assez de temps pour produire des expectorations en toussant d'une manière qu'il ressentira lui-même comme profonde.
- S'il n'a pas été recueilli d'expectorations, considérer le récipient comme ayant été utilisé et l'éliminer de manière appropriée.

2. Aspiration gastrique

2.1. Arrière-plan

L'aspiration gastrique est une technique utilisée pour recueillir des sécrétions de l'estomac chez le jeune enfant lorsqu'il n'est pas possible de prélever chez celui-ci des échantillons par expectoration volontaire ou par expectoration induite au moyen d'une solution saline hypertonique. Elle est particulièrement utile chez le jeune enfant hospitalisé.

Pendant le sommeil, le processus muco-ciliaire renvoie du mucus dans la gorge. Ce mucus est dégluti et il reste dans l'estomac jusqu'à ce que celui-ci se vide. C'est pourquoi les échantillons offrant les plus hauts rendements sont ceux qui sont obtenus le matin au réveil. Le rendement maximum de positivité est obtenu en procédant chez le patient à des prélèvements par aspiration gastrique deux jours consécutifs.

Chez les enfants atteints de TB, l'aspiration gastrique est utilisée pour la collecte d'échantillons destinés à l'examen bactériologique afin de tenter de retrouver les bacilles tuberculeux par test Xpert-MTB/RIF ou, éventuellement, par examen au microscope ou culture mycobactérienne. Comme ce procédé est particulièrement pénible pour l'enfant et qu'il ne donne en règle générale qu'un rendement médiocre (le rendement diagnostique (culture positive) d'une série de trois aspirations gastriques n'est que de 25 à 50% chez l'enfant atteint de TB, si bien qu'un résultat négatif ne permet pas d'exclure la TB chez l'enfant), il ne doit être utilisé que lorsque l'on a accès à la fois au test Xpert-MTB/RIF et à la culture, éventuellement à l'examen au microscope.

Pour effectuer ce test convenablement, il faut en règle générale deux personnes (une qui effectue le test et un assistant). L'enfant doit être à jeun depuis au moins quatre heures (trois heures pour les nourrissons). Les enfants présentant une faible numération de plaquettes ou une hémorragie ne doivent pas être soumis à ce test.

L'équipement nécessaire le suivant :

- Des gants ;
- Une sonde naso-gastrique (en général de calibre 10 ou plus) ;
- Une seringue, d'une capacité de 5, 10, 20 ou 30 ml, pourvue d'une connexion appropriée à la sonde naso-gastrique ;
- Du papier de tournesol ;
- Un récipient à échantillons ;
- Un stylo (pour marquer les échantillons) ;
- Des formulaires de demande d'examens de laboratoire ;
- De l'eau stérile ou une solution saline normale (0.9% Na Cl) ;
- Une solution de bicarbonate de sodium (8%) ;
- Alcool / chlorhexidine.

2.1. Mode opératoire

L'aspiration gastrique peut être pratiquée en hospitalisation le matin lorsque l'enfant se réveille, que ce soit à son chevet ou dans une chambre de prélèvement (si l'on dispose d'une telle chambre). Elle peut également être pratiquée en ambulatoire (pourvu que

la structure soit équipée convenablement). L'enfant doit être à jeun depuis au moins 4 heures (3 heures pour les nourrissons) avant de procéder à l'aspiration.

- S'assurer le concours d'un assistant.
- Préparer tous les équipements nécessaires avant de commencer.
- Placer l'enfant sur le dos ou sur le côté. L'assistant aidera à maintenir l'enfant, au besoin.
- Mesurer la distance entre le nez et l'estomac afin d'estimer la profondeur à laquelle le tube devra être introduit pour atteindre l'estomac.
- Connecter une seringue à la sonde naso-gastrique.
- Introduire doucement la sonde naso-gastrique par le nez et progresser jusqu'à l'estomac.
- Extraire (par aspiration) du contenu de l'estomac (2 à 5 ml) au moyen de la seringue connectée à la sonde.
- Si aucun liquide n'est aspiré, injecter 5 à 10 ml d'eau stérile ou de solution saline et faire une nouvelle tentative. Si cela ne produit pas le résultat escompté, répéter la procédure. (Même si la sonde naso-gastrique ne se trouvait pas placée dans la bonne position et que de l'eau ou de la solution saline était introduite dans les voies respiratoires, le risque d'incident serait encore très faible). Ne pas tenter l'opération plus de trois fois.
- Extraire le contenu gastrique (dans l'idéal, au moins 5 à 10 ml).
- Transférer le liquide gastrique de la seringue dans un récipient stérile (récipient de collecte d'expectorations).
- Ajouter à l'échantillon un volume égal de solution de bicarbonate de sodium (afin de neutraliser l'acidité du contenu gastrique et prévenir ainsi la destruction des bacilles).

2.2. Après l'opération

- Essuyer le récipient à échantillons au moyen d'alcool /de chlorhexidine pour prévenir toute contamination croisée, puis étiqueter le récipient.
- Remplir le formulaire de laboratoire.
- Porter l'échantillon (dans une boîte isotherme) au laboratoire pour traitement dès que possible (dans les 4 heures).
- Dans le cas où il faudra probablement attendre plus de 4 heures avant que les échantillons ne soient apportés au laboratoire, les placer au réfrigérateur (température de 4 à 8 °C) où ils doivent rester jusqu'à leur acheminement.
- Servir à l'enfant son repas habituel.

2.3. Mesures de sécurité

L'aspiration gastrique doit être considérée comme une opération présentant peu de risque de transmission de la TB et elle peut s'effectuer en toute sécurité au chevet du patient ou dans une salle de soins ordinaires.

3. Induction d'expectorations

3.1. Arrière-plan

Il convient de noter que, à la différence de l'aspiration gastrique, l'induction d'expectorations est une procédure génératrice d'aérosols. Autant que possible, par conséquent, cette opération doit s'accomplir dans une salle d'isolement présentant un dispositif adéquat de contrôle de l'infection en milieu de soins (pression négative, lumière ultraviolette, extracteur d'air).

L'induction d'expectorations est considérée comme une procédure présentant peu de risques pour l'enfant examiné. Les rares effets indésirables qui ont été signalés sont les quintes de toux, une respiration légèrement sifflante et des épistaxis bénignes. Des études récentes ont montré que cette procédure peut être pratiquée en sécurité chez de jeunes enfants, encore que, pour cela, il faut que le personnel ait reçu une formation spéciale et qu'il dispose également d'un équipement spécial.

L'enfant doit être examiné préalablement pour s'assurer qu'il se porte assez bien pour bénéficier de l'induction.

Les enfants présentant les contre-indications suivantes ne doivent pas être soumis à une expectoration induite :

- Jeun insuffisant : si l'enfant n'est pas à jeun depuis au moins trois heures, reporter l'opération jusqu'à l'heure appropriée ;
- Détresse respiratoire marquée (notamment respiration rapide, respiration sifflante, hypoxie) ;
- Intubation ;
- Faible taux de plaquettes sanguines (<50.000/mm³ de sang), tendance aux saignements, épistaxis sévères ;
- Altération de l'état de conscience ;
- Antécédents d'asthme significatifs (diagnostiqués et traités par un clinicien).

3.2. Procédure

- Administrer un bronchodilatateur (salbutamol p. ex.) pour réduire le risque de respiration sifflante.
- Administrer par nébulisation une solution saline (3% NaCl) pendant 15 minutes ou jusqu'à absorption intégrale de 5 ml de solution.
- Prévoir une kinésithérapie respiratoire si nécessaire, cela peut être utile pour mobiliser les sécrétions.
- Pour les enfants plus âgés qui sont capables d'expectorer, suivre la procédure décrite plus haut sous "Expectoration" afin de collecter des échantillons.
- Pour les enfants qui ne sont pas capables d'expectorer (p. ex. les jeunes enfants), procéder par :
 - Aspiration des conduits nasaux pour extraire les sécrétions nasales ; ou
 - Aspiration nasopharyngée pour recueillir un échantillon convenable.

Tout équipement destiné à être réutilisé doit être désinfecté puis stérilisé avant l'utilisation sur le patient suivant.

ANNEXE IV : TECHNIQUE DE LA VACCINATION BCG

- Il convient de suivre systématiquement les instructions données par le fabricant sur la notice d'emballage (mise en solution du vaccin, protection contre la lumière, type de seringue et d'aiguille, conditions de stockage et de conservation et chaîne de froid).
- Le vaccin utilisé par le Programme National d'Immunisation se présente sous forme lyophilisée et doit toujours être reconstitué avec son diluant spécifique. Il est sensible à la lumière et à la chaleur et doit être conservé entre +2 et +8 °C. Une fois reconstitué, il doit être utilisé dans les 6 heures qui suivent.
- L'injection doit être strictement intradermique au niveau de la face externe du bras gauche, à la jonction du 1/3 moyen et supérieur.
- Selon le fabricant, la dose à administrer peut varier selon l'âge (se reporter à la notice d'emballage). La dose recommandée par le Programme National d'Immunisation est de 0.05 ml chez l'enfant de moins d'un an, et de 0.1 ml chez l'enfant de plus d'un an.
- La vaccination doit être effectuée le plus tôt possible après la naissance.
- Une lésion suintante est couramment observée au niveau du site d'injection dans un délai de deux à quatre semaines après la vaccination. Il suffit de la couvrir avec un pansement sec.
- La revaccination par le BCG n'a aucune utilité démontrée et ne devrait par conséquent jamais être pratiquée. Même en l'absence de documentation écrite, la revaccination par BCG n'est pas indiquée si une cicatrice de vaccination antérieure est observée.
- L'absence de corrélation entre l'effet protecteur du BCG et le résultat du test tuberculique post-vaccinal rend le résultat de ce test illusoire. Par conséquent, effectuer un test tuberculique pour contrôler le succès de la vaccination n'a aucun sens, car il est inutile dans ces circonstances.
- L'administration du BCG en même temps que d'autres vaccinations : aucune interaction n'est connue entre l'administration simultanée de la vaccination au BCG et d'autres vaccins. La vaccination au BCG et une vaccination avec un vaccin vivant peuvent être effectuées simultanément ou avec un intervalle minimal d'un mois. Par rapport au BCG, les vaccins inactivés peuvent être administrés à tout moment. Par contre, le BCG doit toujours être administré seul, jamais sous forme combinée dans la même seringue.

ANNEXE V : PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ EXPOSÉ À LA TUBERCULOSE

Situation 1	Évaluation de la mère	Évaluation du nouveau-né ou nourrisson
Mère ou contact familial présentant des signes cliniques ou radiographiques de TB au moment ou à l'approche de l'accouchement	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche de TB active - Dépistage du VIH. - Examen histologique, frottis et culture du placenta. 	Recherche de TB congénitale ou néonatale
Séparation de la mère et du nouveau-né ou nourrisson	Traitement du nouveau-né ou nourrisson	Allaitement
<ul style="list-style-type: none"> - Séparer la mère de l'enfant jusqu'à ce que la mère et le nourrisson reçoivent un traitement adéquat qu'ils tolèrent. - Si la souche isolée chez la source est sensible à l'H et à la R et si le nouveau-né ou le nourrisson reçoit un TPI, la séparation n'est plus nécessaire. - Si la mère souffre de TB RR/MR/UR ou n'observe pas le traitement, le nourrisson doit être séparé de la mère 	<ul style="list-style-type: none"> - Si une TB congénitale est diagnostiquée, amorcer un traitement adéquat - Si la TB congénitale est exclue, le TPI à raison de 10mg/kg/j d'H pendant 6 mois est recommandé. 	Les femmes atteintes de TB active peuvent allaiter directement au sein si le nouveau-né ou le nourrisson reçoit un TPI. Par contre, les mesures de prévention de l'infection, comme le port d'un masque par la mère s'elle est jugée toujours contagieuse (TB respiratoire bactériologiquement confirmée) sont de rigueur pour éviter les risques de transmission.
Situation 2	Évaluation de la mère	Évaluation du nouveau-né ou nourrisson
Mère traitée pour une TB active pendant la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> - Des frottis de suivi devraient être effectués chez la mère pour confirmer qu'elle n'est plus contagieuse. - Dépistage du VIH. - Examen histologique, frottis et culture du placenta. 	Recherche de TB congénitale
Séparation de la mère et du nouveau-né ou nourrisson	Traitement du nouveau-né ou nourrisson	Allaitement
<ul style="list-style-type: none"> - Si le traitement s'est traduit par une amélioration clinique et si la mère n'est plus contagieuse, la séparation n'est pas recommandée. - En cas de doute, agir comme dans la 1^{ère} situation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Si une TB congénitale est diagnostiquée, amorcer un traitement adéquat - Si la TB congénitale est exclue et s'il est confirmé que la mère n'est pas contagieuse et qu'aucun autre contact familial ne souffre de TB active, l'H n'est pas nécessaire. - En cas de doute, agir comme dans la 1^{ère} situation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les femmes atteintes de TB active qui ont reçu un traitement adéquat pendant au moins 2 semaines et qui ne sont pas jugées contagieuses peuvent allaiter. - Les femmes atteintes de TB active pharmacosensible et jugée toujours contagieuse peuvent allaiter directement au sein si le nouveau-né ou le nourrisson reçoit un TPI. Par contre, les mesures de prévention de l'infection, comme le port d'un masque par la mère sont de rigueur.

Situation 3	Évaluation de la mère	Évaluation du nouveau-né ou nourrisson
Mère présentant une anomalie à la radiographie thoracique sans aucun signe de TB active	<ul style="list-style-type: none"> - Si l'anomalie à la radiographie pulmonaire est jugée consécutive à une ancienne TB guérie ou si la mère n'a jamais été traitée, elle devrait subir une évaluation, y compris une analyse d'expectorations - Dépistage du VIH. - La mère doit être traitée si le diagnostic de TB est retenu. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le nourrisson doit bénéficier d'un examen clinique et d'une radiographie à la naissance. - Envisager une recherche de TB congénitale - Envisager une répétition de l'IDR à l'âge de 3 mois et de 6 mois.
Séparation de la mère et du nouveau-né ou nourrisson	Traitement du nouveau-né ou nourrisson	Allaitement
<ul style="list-style-type: none"> - Si la mère n'est plus contagieuse, la séparation n'est pas recommandée. - En cas de doute, agir comme dans la 1^{ère} situation. 	En cas de doute au sujet de l'état de la mère, le nourrisson doit recevoir un traitement préventif (voir la 1 ^{ère} situation).	La mère peut allaiter.



71, AVENUE IBN SINA - AGDAL - RABAT
TÉL. : (+212) 5 37 67 12 71 - FAX : (+212) 5 37 67 12 98