

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7^{ième} édition

Chapitre 9 : La tuberculose de l'enfant



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition

Également disponible en anglais sous le titre :
Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Courriel : ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

PDF Cat.: HP40-18/2014F-PDF
 ISBN: 978-0-660-21721-5
 Pub.: 140227

TABLE DES MATIÈRES

La tuberculose de l'enfant	2
Messages/points clés	2
Note préliminaire	3
Introduction	3
Pathogenèse et définitions	4
Tableau clinique de la TB active	5
Tests diagnostiques	6
Test cutané à la tuberculine et tests de libération d'interféron gamma.....	6
Imagerie ⁶	
Analyse du liquide d'aspiration gastrique et des expectorations provoquées et tests d'amplification des acides nucléiques	7
Prise en charge recommandée de la TB active	9
Médicaments individuels	10
Traitement empirique.....	12
Modification et durée du traitement	13
Schémas quotidiens vs schémas intermittents	13
Traitement sous observation directe et observance	14
Traitement adjuvant.....	14
Effets secondaires et surveillance pendant le traitement.....	15
Traitement de la TB extrapulmonaire	16
Traitement de la TB-MR	16
TB et VIH	17
Prise en charge recommandée de l'ITL	17
Prise en charge des contacts	19
Tests de détection ciblés de l'infection tuberculeuse latente	20
Contexte périnatal : prise en charge recommandée du nouveau-né exposé à la TB	20
Conclusions	22
Références	23

CHAPITRE 9

LA TUBERCULOSE DE L'ENFANT

Ian Kitai, MD, BCh, FRCPC
Anne-Marie Demers, MD, FRCPC

MESSAGES/POINTS CLÉS

- Au Canada, la tuberculose (TB) de l'enfant touche principalement les enfants autochtones nés au Canada et les enfants nés à l'étranger.
- La TB active chez les enfants est un événement sentinelle qui devrait susciter une recherche du cas source.
- Chez les enfants de moins de 5 ans, il existe un risque élevé d'évolution de l'infection tuberculeuse latente (ITL) vers une forme grave de TB.
- Le prélèvement d'échantillons (liquide d'aspiration gastrique, expectorations provoquées) pour la culture devrait être tenté avant le début du traitement.
- L'induction de l'expectoration est une technique prometteuse pour le diagnostic de la TB active chez les jeunes enfants.
- Le rendement de la culture chez les enfants est faible : la TB est souvent diagnostiquée par un test cutané à la tuberculine (TCT) ou test de libération d'interféron gamma (TLIG) positif, combiné à une radiographie pulmonaire anormale, à des antécédents de contact avec un cas contagieux de TB et à des signes et symptômes cliniques compatibles avec la maladie.
- Un résultat négatif au TCT ou au TLIG n'exclut pas la possibilité d'une TB active.
- Pour le traitement de la TB active, un traitement quotidien est préférable à un schéma intermittent.
- Les schémas bihebdomadaires ne devraient plus être employés parce que chaque dose non prise représente une plus grande fraction du nombre total des doses thérapeutiques recommandées.
- L'éthambutol (EMB) fait maintenant partie intégrante du traitement empirique initial de la TB active (en attendant les résultats de l'antibiogramme) chez les nourrissons et les enfants, à moins qu'il ne soit contre-indiqué ou qu'on sache que la souche qui infecte le cas source est sensible à tous les antituberculeux.
- Les doses de pyrazinamide (PZA) recommandées sont plus fortes que dans les éditions antérieures des *Normes*.
- Le dépistage ciblé de l'ITL est recommandé selon le risque d'infection et de progression vers la TB active.

- Les patients pour qui le traitement de l'ITL est recommandé devraient être informés des risques qu'il comporte et de ses effets secondaires. Des plans d'action clairs devraient être en place pour la surveillance de la toxicité.
- La prise d'isoniazide (INH) pendant 9 mois est le principal schéma recommandé contre l'ITL.

NOTE PRÉLIMINAIRE

Nous avons de la chance d'avoir à notre disposition les documents d'orientation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (en anglais seulement), qui traitent des doses de médicaments et des traitements initiaux possibles^{74,88}. Ces documents fournissent un résumé des preuves disponibles qui sont utilisées tout au long du présent chapitre. Les recommandations du présent chapitre correspondent le plus possible à celles du document de l'OMS et du *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, publié par l'American Academy of Pediatrics (<http://aapredbook.aappublications.org/>), à moins qu'il n'ait existé de bonnes raisons de s'en écarter.

INTRODUCTION

La TB de l'enfant est une maladie négligée; sa prévalence véritable est grandement sous-estimée dans les statistiques mondiales¹. Il est nécessaire d'améliorer les outils diagnostiques et de mettre au point de nouveaux médicaments, des formulations à doses faciles à calculer et des vaccins efficaces¹. Au Canada, la tuberculose de l'enfant touche principalement les enfants nés à l'étranger, les enfants dont les parents sont nés à l'étranger et les enfants autochtones². Entre 1970 et 2009, l'incidence de la TB au Canada a chuté parmi les < 15 ans : elle est passée de 6,6 à < 2 cas pour 100 000 habitants³ (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada). La prise en charge clinique devrait tenir compte de l'épidémiologie mondiale de la TB et de la possibilité d'une pharmacorésistance chez les enfants nés à l'étranger.

La TB de l'enfant diffère de la TB de l'adulte sur plusieurs plans : 1) il peut être difficile de poser un diagnostic chez les jeunes enfants, car les signes et symptômes sont souvent non spécifiques et la maladie est souvent paucibacillaire; 2) la TB active chez le très jeune enfant est souvent un événement sentinelle indiquant une transmission récente; 3) chez les jeunes enfants, en particulier les nourrissons, il existe un risque élevé d'évolution de l'ITL vers la TB active et parfois vers une TB active sévère⁴⁻⁷.

Le présent chapitre traitera des aspects les plus importants de la TB de l'enfant. Les lecteurs sont encouragés à se reporter à d'autres chapitres des *Normes* pour obtenir de l'information détaillée.

PATHOGENÈSE ET DÉFINITIONS

Le chapitre 2, La transmission et la pathogenèse de la tuberculose, renferme des renseignements détaillés sur la pathogenèse de la TB. Les enfants inhalent des bacilles tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*) provenant d'adultes ou d'adolescents atteints d'une TB pulmonaire ou laryngée contagieuse⁸. Dans de rares cas, des enfants qui toussent et dont la maladie est multibacillaire seront contagieux^{9,10}. Les bactéries inhalées sont phagocytées par les macrophages alvéolaires et, si elles ne sont pas immédiatement détruites, elles entraînent une infection initiale, soit un petit foyer parenchymateux qui gagne les ganglions lymphatiques régionaux par les voies lymphatiques locales. L'infection initiale peut être associée à des complications, surtout chez les enfants de moins de 5 ans¹¹. La lésion parenchymateuse peut grossir et se caséifier, ou les ganglions peuvent augmenter de volume et comprimer une bronche ou en éroder la paroi, ce qui se traduit par une respiration sifflante, une pneumonie segmentaire ou une atélectasie. L'infection initiale s'accompagne généralement d'une bactériémie occulte infraclinique qui ensemence à distance des sièges tels que les apex pulmonaires, les ganglions lymphatiques et le système nerveux central (SNC). Cette bactériémie peut rapidement entraîner l'apparition de formes graves de la maladie, telles la TB miliaire et la TB du SNC, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans¹¹. En général, le risque d'évolution vers la TB active et les formes graves de la TB active par suite d'une infection est inversement lié à l'âge (tableau 1)¹¹. Cependant, la plupart du temps, le foyer primaire guérit et la bactérie survit à l'état quiescent; c'est ce qu'on appelle une ITL. Tout comme les adultes, les enfants immunodéprimés qui sont porteurs d'une ITL risquent davantage de souffrir d'une TB active.

Tableau 1. Risque moyen selon l'âge de développer la maladie après une primo-infection non traitée¹¹

Âge au moment de la primo-infection	Manifestations de la maladie	Risque de maladie (%)
< 12 mois	Pas de maladie	50
	Maladie pulmonaire	30-40
	Méningite tuberculeuse ou TB miliaire	10-20
12-23 mois	Pas de maladie	70-80
	Maladie pulmonaire	10-20
	Méningite tuberculeuse ou TB miliaire	2-5
2-4 ans	Pas de maladie	95
	Maladie pulmonaire	5
	Méningite tuberculeuse ou TB miliaire	0,5
5-10 ans	Pas de maladie	98
	Maladie pulmonaire	2
	Méningite tuberculeuse ou TB miliaire	< 0,5
> 10 ans	Pas de maladie	80-90
	Maladie pulmonaire	10-20
	Méningite tuberculeuse ou TB miliaire	< 0,5

Il n'existe pas de test de confirmation pour l'ITL. En pratique, on considère qu'un enfant est atteint d'une ITL lorsqu'il présente le profil suivant : aucun symptôme d'infection, TCT ou TLIG positif, aucun signe clinique de la maladie et radiographie pulmonaire normale ou mettant en évidence des signes d'une infection ancienne, tels un nodule parenchymateux ou un ganglion lymphatique endothoracique calcifiés¹².

L'isolement de *M. tuberculosis* dans une culture d'échantillon clinique confirme la présence d'une TB active. Or, comme les enfants sont parfois trop jeunes pour produire des expectorations ou souffrent de la forme paucibacillaire de la maladie, il peut être difficile d'isoler le bacille, et il n'est pas toujours possible de confirmer sa présence. Le diagnostic de la TB active repose souvent sur une définition de cas clinique, la plupart du temps fondée sur les trois critères suivants : 1) un TCT ou TLIG positif; 2) des anomalies à la radiographie pulmonaire ou à l'examen physique; et 3) la découverte d'un lien avec un cas connu ou suspect de TB contagieuse. De nombreux systèmes de scores diagnostiques ont été mis au point, mais ils ne sont pas bien validés et souffrent d'un manque de spécificité^{13,14}. Des définitions de cas cliniques de la TB intrathoracique de l'enfant ont récemment été proposées par un groupe d'experts¹⁵; elles sont destinées à être utilisées en recherche clinique pour évaluer les épreuves diagnostiques et non pas pour le diagnostic de patients individuels ou pour aider aux décisions en matière de traitement.

La distinction entre infection et maladie n'est pas toujours simple et est quelque peu artificielle, étant donné que l'infection et la maladie primaire forment un continuum^{16,17}.

TABLEAU CLINIQUE DE LA TB ACTIVE

Au Canada, de nombreux enfants atteints de TB active sont asymptomatiques au moment de la consultation initiale. Ils sont souvent identifiés par suite d'une recherche des contacts d'un cas de TB contagieuse et présentent des anomalies à la radiographie pulmonaire. C'est particulièrement vrai des enfants de moins de 5 ans⁷.

Les enfants peuvent aussi présenter au moment de la consultation initiale des signes ou symptômes évocateurs de la maladie⁷. Chez les jeunes nourrissons, ces signes et symptômes peuvent être très peu spécifiques : hépatosplénomégalie, détresse respiratoire, fièvre, adénopathie, ballonnement abdominal, léthargie ou irritabilité^{18,19}. Les enfants plus vieux et les adolescents risquent plus de souffrir d'une TB de l'adulte et présentent souvent les trois symptômes classiques : fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids. Ceux atteints de TB pulmonaire sont aussi plus nombreux à présenter des symptômes respiratoires (toux, expectorations et parfois hémoptysies)⁷. Comme chez l'adulte, les signes physiques sont souvent minimes par rapport aux anomalies observées à la radiographie pulmonaire²⁰, notamment des infiltrats pulmonaires qui peuvent former des cavités et qui siègent habituellement, mais pas toujours, dans les lobes supérieurs. La TB active chez les adolescents du Canada et d'autres pays à haut revenu est souvent extrapulmonaire²¹. Le tableau clinique peut être protéiforme : la TB peut simuler une maladie inflammatoire de l'intestin ou une tumeur cérébrale ou osseuse, ou elle peut toucher presque n'importe quel système ou appareil du corps. Il arrive fréquemment que le diagnostic soit retardé chez les adolescents, ce qui peut tenir à l'absence de suspicion des cliniciens²². Dans le cas des adolescents ayant une toux productive et des facteurs de risque épidémiologiques, le fait de ne pas expédier au laboratoire des expectorations pour une recherche de bacilles tuberculeux par frottis et culture contribue aussi à ce retard.

N'importe quel siège extrapulmonaire peut être atteint, mais le plus souvent ce sont les ganglions lymphatiques extrathoraciques. L'adénopathie cervicale mycobactérienne est souvent causée par des mycobactéries non tuberculeuses chez les enfants nés au Canada, mais elle peut aussi être due à des bacilles tuberculeux, en particulier chez ceux qui présentent des facteurs de risque (voir le chapitre 11, Les mycobactéries non tuberculeuses). La TB miliaire/disséminée et la TB du SNC, formes les plus mortelles de la maladie, frappent plus souvent les jeunes enfants et les enfants immunodéprimés^{7,19}.

Des facteurs de risque épidémiologiques ou un tableau clinique compatible avec la TB active devraient inciter le clinicien à demander des tests adéquats.

TESTS DIAGNOSTIQUES

TEST CUTANÉ À LA TUBERCULINE ET TESTS DE LIBÉRATION D'INTERFÉRON GAMMA

Le lecteur est prié de se reporter au chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente, pour connaître les détails au sujet du TCT et des TLIG.

Chez les enfants, le TCT ou le TLIG jouent un rôle important dans la définition de cas clinique de la TB active, surtout en cas de virage tuberculique ou d'un TCT nouvellement positif. Cependant, un TCT négatif ne permet pas d'exclure la présence d'une TB active. De plus, un TCT ou TLIG positif ne permet pas de distinguer une ITL d'une TB active.

IMAGERIE

La radiographie pulmonaire joue un rôle important dans le diagnostic de la TB chez les enfants. La qualité des clichés est cruciale. Les résultats peuvent être difficiles à interpréter, en particulier s'il y a rotation du thorax par rapport au faisceau de rayons X, si l'inspiration était insuffisante ou s'il y a eu surpénétration. Idéalement, les clichés devraient être examinés par un radiologiste qui possède de l'expérience dans l'interprétation des radiographies pulmonaires de l'enfant^{23,24}. Un système de classification établit un lien entre les aspects radiographiques de la TB pulmonaire primaire et des complications au niveau 1) du foyer primaire, 2) des ganglions lymphatiques régionaux ou 3) des deux localisations²⁵. Il existe des ressources utiles au sujet de l'imagerie dans la TB de l'enfant, y compris des exemples cliniques, que le lecteur peut consulter pour obtenir de plus amples renseignements^{15,26-29}.

Des radiographies pulmonaires frontales et latérales sont nécessaires pour détecter une adénopathie hilare ou paratrachéale, les deux signes les plus courants attendus dans la TB de l'enfant²⁶. Les lésions parenchymateuses peuvent être localisées n'importe où dans la maladie primaire, et elles sont généralement, mais pas toujours, localisées dans les lobes supérieurs chez les adolescents. Les cavités sont rares dans la TB de l'enfant, mais peuvent s'observer chez les enfants présentant l'une ou l'autre des formes de l'adulte, allant d'un nodule primaire (complexe de Ghon) évolutif chez les enfants très jeunes ou immunodéprimés à une pneumonie caséuse découlant d'une atteinte lymphobronchique^{25,30}. Les anomalies radiographiques chez les enfants peuvent s'aggraver au début du traitement, puis s'atténuer⁴.

La tomodensitométrie (TDM) pulmonaire délivre des doses importantes de rayonnement, et les enfants sont plus vulnérables aux effets du rayonnement que les adultes^{29,31,32}. La TDM peut être très utile, mais si l'on décide d'y avoir recours, il faut dans tous les cas en soupeser les risques par rapport à l'information qu'elle pourrait permettre d'obtenir. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la TDM peuvent être très utiles si l'on soupçonne une TB active du SNC, une TB ostéo-articulaire ou une atteinte d'un autre siège, tels les ganglions endo- ou extrathoraciques, le péricarde ou le péritoine²⁹.

ANALYSE DU LIQUIDE D'ASPIRATION GASTRIQUE ET DES EXPECTORATIONS PROVOQUÉES ET TESTS D'AMPLIFICATION DES ACIDES NUCLÉIQUES

On devrait toujours confirmer la présence de mycobactéries pour poser un diagnostic de TB chez l'enfant. C'est particulièrement important si : 1) on ne peut obtenir un isolat provenant du cas source ou si les sources peuvent être multiples; 2) le cas source est atteint d'une TB pharmacorésistante; 3) l'enfant est immunodéprimé; ou 4) l'enfant est atteint d'une TB extra-pulmonaire^{24,33}.

L'analyse du liquide d'aspiration gastrique a toujours été la méthode diagnostique de choix pour les jeunes enfants incapables de produire des expectorations^{4,5}. Les enfants sont souvent hospitalisés pour l'aspiration, mais celle-ci a aussi été réalisée avec succès en consultation externe³⁴⁻³⁶. Des détails au sujet de l'aspiration gastrique, y compris une vidéo, peuvent être obtenus sur Internet³⁶ et sont présentés au tableau 2. Le pH du liquide d'aspiration gastrique devrait être neutralisé dès que possible après l'aspiration, car l'acide gastrique peut tuer les bacilles tuberculeux. À moins que le laboratoire ne puisse neutraliser immédiatement le pH de l'échantillon, ce dernier devrait être déposé dans un récipient stérile contenant 100 mg de carbonate de sodium³⁷ ou une solution de bicarbonate³⁶. On peut se procurer ces récipients auprès de son laboratoire de santé publique provincial ou territorial, ou le laboratoire de l'hôpital peut se charger de les préparer. Il faudrait communiquer à l'avance avec le laboratoire pour connaître les détails au sujet du prélèvement et du transport des échantillons. La recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) sur le frottis du liquide d'aspiration gastrique est habituellement négative, et des résultats faussement positifs peuvent être obtenus en raison de la présence de mycobactéries non tuberculeuses³³. Bien que le rendement des cultures de liquide d'aspiration gastrique chez les nourrissons puisse atteindre 75 % selon certaines sources³⁸, le rendement diagnostique global de la culture est probablement inférieur à 50 %^{33,35}.

Tableau 2. L'aspiration gastrique : quelques conseils*†

<ul style="list-style-type: none"> • Pendant le sommeil, le mécanisme mucociliaire des voies respiratoires fait remonter le mucus, qui peut contenir des bacilles tuberculeux, dans la bouche. Le mucus est avalé et peut constituer une source de bactéries, surtout si l'estomac n'est pas vide.
<ul style="list-style-type: none"> • Le liquide d'aspiration est prélevé après au moins 6 heures de sommeil, et avant que l'estomac ne soit vide.
<ul style="list-style-type: none"> • Le patient devrait s'abstenir de boire et de manger pendant la nuit pour empêcher son estomac de se vider. Il devrait aussi éviter de regarder ou de sentir des aliments, car cela pourrait favoriser la vidange gastrique. Idéalement, le prélèvement s'effectue au moment du réveil.
<ul style="list-style-type: none"> • Aspirer d'abord le contenu de l'estomac. Instiller ensuite au plus 50 mL d'eau distillée stérile (p. ex. celle utilisée dans les préparations pour nourrissons). Aspirer de nouveau et ajouter le liquide aspiré au premier prélèvement.
<ul style="list-style-type: none"> • Le liquide doit être ajusté à pH neutre dans les 4 heures qui suivent le prélèvement, car l'acide est nocif pour les mycobactéries. Si l'ajustement du pH est impossible, le liquide devrait être déposé directement dans une solution tamponnée (voir le texte pour connaître les détails).

* Nos remerciements à Ann Loeffler, de l'Oregon Health Sciences University

† L'intervention complète est très bien expliquée et illustrée sur le site suivant : <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/catalogue/epub/index.cfm?tableName=GAP>

L'induction de l'expectoration a été réalisée par du personnel qualifié en consultation externe dans des milieux où la maladie est répandue³⁹⁻⁵⁰. L'aspiration nasopharyngée chronométrée après l'administration de saline hypertonique a été réalisée sans danger pour l'induction chez des nourrissons d'à peine 1 mois. Des nébuliseurs à ultrasons ou à jet ont aussi été employés. Certaines ressources fournissent des détails sur l'intervention^{41,51,52} et même une vidéo⁵³. Le rendement de l'induction de l'expectoration peut être aussi bon, voire meilleur, que celui de l'aspiration gastrique et comporte par rapport à ce dernier certains avantages : la période à jeun est plus courte, les bactéries ne sont pas tuées par l'acide gastrique et la technique est plus acceptable pour les employés et les parents⁵⁴. Une attention devrait être portée à la sécurité, notamment la prise en charge du bronchospasme et l'utilisation de locaux et de techniques permettant de prévenir la transmission nosocomiale (voir le chapitre 15, La prévention et la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les milieux de soins de santé et d'autres milieux). Le rendement diagnostique de la bronchoscopie n'est pas supérieur à celui de l'aspiration gastrique ou de l'induction de l'expectoration, mais la bronchoscopie peut être utile pour déceler une obstruction trachéobronchique ou explorer la possibilité d'autres diagnostics⁵⁵.

D'autres échantillons peuvent être prélevés s'ils sont cliniquement indiqués : lavage broncho-alvéolaire, liquide pleural, liquide céphalorachidien, urine, autres liquides biologiques ou pièces de tissu prélevées par biopsie. L'aspiration nasopharyngée^{43,45,50,56-59} et le *string test*⁶⁰⁻⁶² ont aussi été employés, mais avec des résultats variables^{6,63}. La ponction à l'aiguille fine est utile pour les enfants chez qui une TB est soupçonnée et qui présentent des ganglions cervicaux tuméfiés palpables^{64,65}. Cependant, l'excision chirurgicale a un meilleur rendement en culture et donne un meilleur résultat clinique, car les ganglions peuvent continuer de grossir et de présenter un écoulement malgré un traitement auquel le bacille est sensible⁶⁶. Une ponction lombaire devrait être pratiquée chez les cas suspects de TB congénitale ou néonatale et chez les nourrissons atteints de TB disséminée^{67,68}.

Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sont utiles pour confirmer le diagnostic de TB respiratoire à frottis positif. Leur capacité d'améliorer la sensibilité de l'examen du liquide

d'aspiration gastrique a été jugée décevante^{31,69-71}. Dans une étude portant sur un nouveau TAAN dans une cartouche réalisé sur des expectorations provoquées d'enfants hospitalisés chez qui on soupçonnait une TB, le test a détecté tous les cas à frottis positif, mais seulement le tiers des cas à frottis négatif et à culture positive; avec un deuxième échantillon, le rendement était de 61 %⁴⁶. De nouvelles données voient le jour concernant le type et le nombre d'échantillons requis pour les TAAN et l'utilisation de ces derniers pour le diagnostic de la TB de l'enfant^{50,72,73}. Le lecteur trouvera d'autres détails concernant l'isolement microbiologique, l'identification à l'espèce et l'antibiogramme au chapitre 3, Le diagnostic de la tuberculose active et de la pharmacorésistance.

PRISE EN CHARGE RECOMMANDÉE DE LA TB ACTIVE

Un diagnostic d'ITL ou de TB active chez un enfant devrait être considéré comme un événement sentinelle et susciter la recherche du cas source, fort probablement un adulte ou un adolescent en contact étroit avec l'enfant. Les dispensateurs de soins proches de l'enfant devraient faire l'objet d'une évaluation visant à exclure une TB active. On devrait envisager de mettre en isolement des infections aéroportées tous les dispensateurs de soins jusqu'à ce qu'ils aient été évalués (voir le chapitre 15).

Les principes et les phases (intensives et de continuation) du traitement de la TB sont abordés au chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active. Le travail d'équipe facilite beaucoup l'évaluation et le traitement des enfants atteints de TB active. L'équipe peut comprendre des médecins et des infirmières cliniciennes, des infirmières hygiénistes, un travailleur social et un interprète. Dans la mesure du possible, l'équipe devrait aussi comprendre un spécialiste de la TB de l'enfant ou obtenir l'aide d'un tel spécialiste. Le traitement vise à réduire la morbidité et la mortalité, à prévenir la pharmacorésistance acquise et à obtenir une guérison durable. L'interruption de la transmission est également importante chez les adolescents atteints de TB pulmonaire qui fréquentent des lieux où les gens se rassemblent, y compris l'école. Avant d'amorcer le traitement de la TB active, on devrait demander un dosage d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate transaminase (AST) et de bilirubine pour obtenir des valeurs de référence. Le dépistage sérologique du VIH est recommandé systématiquement pour tous les enfants et adolescents traités contre la TB active : la TB est une infection opportuniste, et le résultat du dépistage aura une incidence sur la durée du traitement.

L'ingestion des médicaments par l'enfant est l'élément le plus important du traitement de la TB; elle peut poser des difficultés, car l'enfant ne tolérera peut-être pas la prise de tant de comprimés, et les formulations existantes ne conviennent pas vraiment aux enfants⁴.

MÉDICAMENTS INDIVIDUELS

Les médicaments utilisés dans le traitement de la TB de l'enfant, leurs doses et leurs effets secondaires sont indiqués au tableau 3. Malgré l'information récente au sujet des caractéristiques pharmacocinétiques des antituberculeux chez les enfants, davantage de recherches sont nécessaires dans ce domaine⁸⁰. Chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg, la dose recommandée d'INH est de 10 à 15 mg/kg par jour (maximum 300 mg)^{74,81}. L'ingestion d'aliments a un effet sur l'absorption du médicament : l'INH est mieux absorbée lorsque l'estomac est vide; les matières grasses réduisent son absorption⁸²; et les sucres, tels le glucose, le fructose et le sucrose, l'inactivent par condensation. Une suspension à base de sorbitol permet d'éviter ce problème, mais peut provoquer de la diarrhée⁷⁵. Idéalement, les comprimés sont broyés et mélangés à de l'eau, mais comme peu d'enfants acceptent de les prendre sous cette forme, l'administration avec un peu de nourriture est souvent suggérée^{4,83-87}. Si nécessaire, les comprimés peuvent être broyés dans une petite quantité de véhicule faible en gras et sans sucre, par exemple une crème-dessert, un aliment pour bébé ou du yogourt sans sucre⁸³.

Dans le cas des enfants plus vieux et des adolescents dont le poids se situe entre 35 et 60 kg, la dose optimale d'INH demeure incertaine. Alors que la dose d'INH recommandée pour les adultes est de 5 mg/kg (voir le chapitre 5), l'American Academy of Pediatrics (AAP) recommande une dose de 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg³³. Par contre, dans ses recommandations à venir, l'OMS indique que les enfants de 25 kg et plus peuvent prendre la dose prévue pour les adultes et utiliser les préparations pour adultes, en particulier s'il s'agit d'associations médicamenteuses fixes⁸⁸. Il n'existe aucune donnée d'étude pharmacocinétique ou de toxicité indiquant si une dose est préférable à l'autre. Certains patients sont ainsi dans une « zone grise » dans laquelle la dose administrée peut varier beaucoup (p. ex. un adolescent de 40 kg recevra 300 mg d'INH par jour si le clinicien suit les recommandations de l'AAP et 200 mg s'il reçoit la dose prévue pour les adultes).

Tableau 3. Médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose chez l'enfant^{33,74,75}

Médicaments	Administration quotidienne (intervalle)		Administration trois fois par semaine [†] (intervalle)		Formes pharmaceutiques disponibles	Principaux effets secondaires
	Par poids (mg/kg)	Max (mg)	Par poids (mg/kg)	Max (mg)		
INH	10 (10-15) [‡]	300	20-30	600-900	Suspension, 10 mg/mL Comprimé, 100 mg Comprimé, 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> – Légère élévation des transaminases hépatiques – Hépatite – Gastrite – Neuropathie périphérique – Hypersensibilité
RMP	15 (10-20)	600	10-20	600	Suspension, 10 mg/mL Capsule, 150 mg Capsule, 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> – Coloration orangée des sécrétions – Vomissements – Hépatite – Syndrome d'allure grippale
PZA	35 (30-40)	2 000	70 (60-80)	*	Comprimé sécable, 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> – Hépatotoxicité – Hyperuricémie – Arthralgie
EMB	20 (15-25)	**	40 (30-50)	***	Comprimé, 100 mg Comprimé, 400 mg	<ul style="list-style-type: none"> – Névrite optique accompagnée d'une baisse de l'acuité visuelle et de la capacité de distinguer le rouge du vert – Troubles gastro-intestinaux
Pyridoxine (pour prévenir la neuropathie associée à l'INH : aucune activité anti-TB)	1 mg/kg	25			Comprimé, 25 mg Comprimé, 50 mg	Rares

INH = isoniazide; RMP = rifampicine; PZA = pyrazinamide; EMB = éthambutol

[†] On ne devrait prescrire des doses intermittentes que si l'on peut offrir une thérapie sous observation directe. En général, le traitement quotidien est incontestablement préférable aux schémas intermittents.

[‡] L'hépatotoxicité est plus importante lorsque les doses d'INH sont supérieures à 10-15 mg/kg par jour. Pour les enfants plus vieux et les adolescents, la dose optimale d'INH demeure incertaine (voir le texte).

* PZA : 3 000 mg selon l'American Thoracic Society (ATS)⁷⁵, 2 000 mg selon le *Red Book*³³

** EMB : 1 600 mg selon l'ATS⁷⁵, 2 500 mg selon le *Red Book*³³

*** EMB : 2 400 mg selon l'ATS⁷⁵, 2 500 mg selon le *Red Book*³³

Nota : Le lecteur trouvera de l'information sur les antituberculeux mineurs administrés contre la TB multirésistante dans divers documents de synthèse récents⁷⁶⁻⁷⁹ et au chapitre 8, La tuberculose pharmacorésistante.

La pyridoxine (vitamine B6) est indiquée pour les enfants qui ont une alimentation pauvre en produits laitiers et en viande, les nourrissons allaités, ceux qui présentent des carences nutritionnelles, les enfants atteints d'une infection à VIH symptomatique et les adolescentes qui sont enceintes ou qui allaitent³³.

La rifampicine (RMP) est souvent préparée sous forme de suspension par le pharmacien. Cette suspension est généralement stable pendant au moins 1 mois et est efficace, si l'on se fie à des observations empiriques qui ne sont toutefois pas publiées.

L'éthambutol (EMB) fait maintenant partie intégrante du traitement empirique initial de la TB active (en attendant les résultats de l'antibiogramme) chez les nourrissons et les enfants, à moins qu'il ne soit contre-indiqué³³. Il peut entraîner une névrite rétrobulbaire, effet adverse proportionnel à la dose et plus fréquent en cas d'insuffisance rénale, qui se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle ou une capacité réduite à distinguer le rouge du vert et qui peut disparaître à l'arrêt du traitement. L'EMB devrait être utilisé avec prudence chez les enfants qui sont trop jeunes pour faire l'objet d'une surveillance, bien que des revues systématiques semblent indiquer que son utilisation est sûre chez les enfants^{89,90}. Dans la mesure du possible, un examen ophtalmologique de base devrait être effectué chez les jeunes enfants avant le début de l'EMB et être répété régulièrement pendant le traitement par cet agent^{75,86,91}. L'acuité visuelle et la perception des couleurs devraient être évaluées chaque mois en clinique au moyen de planches isochromatiques; c'est souvent possible même chez les jeunes enfants. Bien que la névrite optique soit très rare avec une dose d'EMB de 15 mg/kg par jour^{89,92}, les données pharmacocinétiques laissent croire que les concentrations du médicament sont parfois sous-thérapeutiques à cette dose^{52,90,93}. La dose quotidienne recommandée est de 20 mg/kg, conformément aux lignes directrices de l'OMS et de l'AAP^{33,74}. Cependant, lorsque l'EMB est un élément vital du traitement (p. ex. dans les cas de TB pharmacorésistante [TB-MR]), une dose de 25 mg/kg par jour devrait être employée, avec une surveillance étroite de la vision. Le taux de créatinine sérique devrait être mesuré avant la mise en route du traitement afin d'exclure une atteinte rénale occulte. L'EMB devrait être interrompu dès qu'on apprend que la souche est sensible à tous les antituberculeux.

Par suite de la publication de nouvelles données pharmacocinétiques⁹⁴, les doses de pyrazinamide (PZA) ont été augmentées par rapport à l'édition précédente des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*. L'OMS a constaté que les données de qualité élevée étaient insuffisantes pour qu'on puisse déterminer si ces plus fortes doses entraîneront une plus grande hépatotoxicité^{74,81}.

Le lecteur trouvera de l'information sur les antituberculeux employés contre la TB-MR dans divers documents de synthèse⁷⁶⁻⁷⁹ et au chapitre 8.

TRAITEMENT EMPIRIQUE

Chez tous les cas suspects, en particulier pour ceux dont on ne possède pas d'isolat provenant du cas source, des échantillons devraient être prélevés pour la culture et l'antibiogramme avant le début du traitement. Si le cas source est connu, les résultats de sa culture et de son antibiogramme peuvent orienter le traitement si l'existence d'une autre source est peu probable (p. ex. par suite d'un récent voyage à l'étranger) (voir la section Diagnostic, ci-dessus). Le traitement devrait ensuite être entrepris rapidement lorsque les signes cliniques et les résultats de laboratoire étayent un diagnostic présomptif de TB active⁷⁵. En attendant les résultats de la culture et de l'antibiogramme, ou si un traitement empirique est jugé nécessaire, un traitement par l'INH, la RMP, l'EMB et le PZA peut être mis en route, à moins qu'il ne soit contre-indiqué^{33,81}. Si l'on sait que le cas source est sensible à tous les antituberculeux, l'EMB peut être omis. S'il existe une forte possibilité de pharmacorésistance, il est vivement recommandé de consulter un expert (voir la section Traitement de la TB-MR, plus loin).

MODIFICATION ET DURÉE DU TRAITEMENT

Une fois que l'on connaît la sensibilité de la souche isolée chez le cas source ou chez l'enfant, le traitement devrait être modifié comme suit :

- Dans le cas d'une TB intrathoracique, lorsque l'isolat est sensible à tous les antituberculeux, on devrait prescrire de l'INH, de la RMP et du PZA pendant les 2 premiers mois, suivis d'INH et de RMP pendant 4 mois. La durée *minimum* du traitement total est de 6 mois. Cependant, en présence de cavités à la radiographie pulmonaire initiale ou de cultures d'expectorations positives après 2 mois de traitement, le traitement devrait durer au moins 9 mois^{74,75} (voir aussi le chapitre 5).
- Si seule une adénopathie hilare est présente, on devrait donner le même traitement que celui prévu contre la TB pulmonaire (à moins que l'isolat soit résistant), bien que des schémas associant uniquement INH et RMP aient été recommandés^{33,95,96}. Si la RMP et le PZA sont interrompus en raison d'effets secondaires, un traitement plus long est recommandé. Si le traitement repose en grande partie sur la RMP, celle-ci ne devrait pas être interrompue à cause d'effets secondaires mineurs.

Le lecteur peut consulter le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active, pour en savoir plus concernant les réactions indésirables aux médicaments et la prise en charge des cas d'hépatotoxicité.

SCHÉMAS QUOTIDIENS VS SCHÉMAS INTERMITTENTS

Les études portant sur le traitement de la TB chez les enfants sont peu nombreuses. Dans des revues systématiques récentes, les chercheurs ont observé des taux de guérison plus bas avec les schémas intermittents, ce qui a incité l'OMS à recommander des schémas quotidiens plutôt que des schémas intermittents contre la TB active de l'enfant, en particulier dans les milieux où l'infection à VIH est courante^{74,97,98}. La comparaison des études portant sur le traitement est une tâche ardue, car il existe des différences importantes dans l'épidémiologie de la TB de l'enfant entre les pays industrialisés et les pays à revenu faible ou moyen⁹⁹, et la TB active de l'enfant ne peut pas être considérée comme une seule entité¹¹. Même si des schémas intermittents ont été employés avec succès au Canada et aux États-Unis, les schémas quotidiens sont recommandés dans la mesure du possible.

Les schémas quotidiens sont fortement recommandés pendant la phase intensive. S'appuyant sur l'opinion d'experts, la Société canadienne de thoracologie estime que, dans les cas où le traitement dans la phase initiale est très difficile, certains patients ne présentant qu'une TB minimale des ganglions médiastinaux ou hilaires ou une lymphadénite tuberculeuse périphérique pourraient être traités trois fois par semaine sous observation directe après les 2 premières semaines s'ils ne sont pas infectés par le VIH, si leur charge bacillaire est faible (TB non cavitaire, à frottis négatif) et si l'observance de leur thérapie sous observation directe (TOD) a été excellente pendant les 2 premières semaines.

Un schéma intermittent trihebdomadaire (habituellement avec des doses plus fortes) devrait être envisagé dans la phase de continuation chez certains enfants non infectés par le VIH qui souffrent de TB pulmonaire ou de lymphadénite tuberculeuse périphérique. Ces schémas intermittents devraient être administrés trois fois par semaine sous observation directe stricte. Les schémas donnés deux fois par semaine ne devraient plus être utilisés parce que chaque dose non prise représente une plus grande fraction du nombre total de doses recommandées⁸¹. Cependant, dans des circonstances exceptionnelles, on peut envisager un traitement deux fois par semaine pendant la phase de continuation pour les patients dont l'atteinte est minime ou dont on sait qu'ils se conformeront à la TOD³³ (voir aussi le chapitre 5).

TRAITEMENT SOUS OBSERVATION DIRECTE ET OBSERVANCE

Une décision de mettre en route un traitement contre la TB active ou l'ITL implique une décision de surveiller le traitement, de réduire au minimum le risque de toxicité, de suivre de près le patient et de s'assurer que le traitement est achevé. Si les cliniciens estiment qu'ils n'y parviendront pas, ils devraient immédiatement diriger leur patient vers un centre ou une équipe qui peut s'en charger. Tous les patients devraient recevoir du counseling au sujet des effets secondaires des médicaments et de leur administration ainsi que de la détection des effets secondaires qui se produisent entre deux rendez-vous. De plus, l'accès des parents et des patients aux cliniciens et aux services de santé devrait être facilité, en particulier s'il existe des barrières linguistiques ou sociales. Le recours à la TOD implique beaucoup plus que la simple observation de la prise de comprimés. L'intégration dans l'équipe de traitement d'une infirmière en santé publique jouant le rôle d'agent de liaison facilite la TOD et la surveillance et garantit le suivi des patients. Conformément aux lignes directrices de l'AAP, la TOD (pas par les parents ou tuteurs seuls) pendant toute la durée du traitement est fortement recommandée pour les enfants et les adolescents³³.

Bien que le traitement soit donné tous les jours de la semaine, un traitement quotidien peut aussi être donné cinq fois par semaine sous observation directe. Même si les ressources requises pour la TOD sont très limitées, la TOD devrait toujours être employée pour les cas suivants : 1) TB causée par une souche dont la pharmacorésistance est soupçonnée ou confirmée; 2) coinfection par le VIH; 3) échec d'un traitement antérieur contre une TB active; 4) cas de retraitement; 5) non-observance soupçonnée actuellement ou observée dans le passé; 6) doutes raisonnables quant à la capacité des parents ou tuteurs de superviser le traitement de l'enfant; 7) abus d'alcool ou de drogues chez un adolescent; et 8) maladie mentale^{100,101}. Chez ceux qui ne suivent pas de TOD quotidienne, une supervision régulière du traitement pourrait aider à déceler les effets secondaires et les erreurs d'administration (voir aussi le chapitre 5).

TRAITEMENT ADJUVANT

On a recours aux corticostéroïdes comme traitement adjuvant lorsque la réaction inflammatoire tuberculeuse peut entraîner une complication potentiellement mortelle.

Les corticostéroïdes sont indiqués chez les enfants atteints de méningite tuberculeuse. Ils ont diminué les taux de mortalité dans des essais prospectifs randomisés, et ils pourraient réduire les complications neurologiques, les séquelles neurologiques et les troubles cognitifs¹⁰².

La dexaméthasone (dose de 0,3-0,4 mg/kg par jour la première semaine réduite graduellement au cours des 6 semaines suivantes) ou la prednisone (dose de 60 mg/jour pendant 3 semaines réduite graduellement au cours des 3 semaines suivantes) ont été employées chez des enfants de plus de 14 ans^{102,103}. Pour les enfants, l'AAP³³ et d'autres experts¹⁰⁴ jugent adéquate une dose de 2 mg/kg par jour de prednisone (60 mg/jour au maximum) ou l'équivalent pendant 4 à 6 semaines suivie d'une dose réduite graduellement. Des doses de prednisone plus fortes (4 mg/kg réduites graduellement pendant 4 à 6 semaines) ont été évaluées et envisagées dans les cas où la pression intracrânienne continue d'augmenter¹⁰². Les corticostéroïdes ont aussi amélioré le taux de survie et réduit le recours à la péricardectomie chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse (voir aussi le chapitre 5).

L'utilité des corticostéroïdes dans la TB pleurale n'est pas étayée par des preuves. Selon l'opinion d'experts, les corticostéroïdes pourraient être utiles dans la TB endobronchique pour réduire l'obstruction et l'atélectasie^{33,52}. Ils pourraient aussi être donnés aux enfants atteints de TB miliaire sévère ou présentant des réactions paradoxales, en particulier s'il y a obstruction des voies respiratoires³³. Les corticostéroïdes ne devraient être employés qu'en association avec un traitement antituberculeux efficace et la dose devrait être réduite graduellement sur plusieurs semaines pour éviter le phénomène de rebond. En général, en l'absence de méningite, on utilise 2 mg/kg par jour de prednisone (60 mg/jour au maximum) ou son équivalent, et on réduit progressivement la dose pendant 6 à 8 semaines^{33,52}.

Bien que plusieurs rapports laissent entendre qu'une forte proportion d'enfants atteints de TB active ou d'une ITL pourraient avoir de faibles taux de vitamine D¹⁰⁵, les suppléments de cette vitamine n'ont pas d'incidence sur l'issue du traitement^{106,107}. Les recommandations existantes concernant les suppléments de vitamine D pour la population générale devraient être respectées, et un suivi des concentrations sériques dans les populations à risque devrait être envisagé^{108,109}.

EFFETS SECONDAIRES ET SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT

Les patients et leurs parents devraient être informés des effets secondaires des médicaments évoquant une hépatotoxicité ou d'autres types de toxicité et devraient être questionnés à leur sujet à chaque rendez-vous à la clinique. On devrait leur remettre un plan d'action clair, de préférence par écrit, y compris le numéro de téléphone de personnes-ressources à appeler au cas où des symptômes se manifesteraient.

Les patients devraient subir un examen clinique au moins une fois par mois^{33,75,83}. À chaque visite, ils devraient être questionnés au sujet des éventuels effets secondaires et des symptômes de la TB active, en plus d'être soumis à un examen clinique complet. La surveillance du poids, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, est particulièrement importante pour l'ajustement des doses de médicaments, car les enfants grandissent vite et les doses administrées pourraient rapidement ne plus se situer dans l'intervalle recommandé. Vu la prise de poids probable, certains cliniciens recommandent de prescrire une dose d'INH de 12 mg/kg plutôt que de 10 mg/kg aux nourrissons de moins de 12 mois. Le lecteur peut consulter le chapitre 5 pour en savoir plus au sujet de la prise en charge des réactions indésirables courantes.

Pour les adolescents et les enfants plus vieux atteints d'une TB de l'adulte, un suivi au moyen d'analyses des expectorations devrait se faire de la même façon que pour les adultes⁶. La répétition de la culture avec d'autres échantillons cliniques n'est pas nécessaire si l'état clinique du patient s'améliore, mais elle est fortement recommandée si la souche est multirésistante¹¹⁰.

Une radiographie pulmonaire 2 mois après le début du traitement est recommandée pour exclure une extension de la maladie³³. Cependant, des signes radiographiques persistants ne justifient pas une modification du traitement si l'état clinique s'améliore³⁰. À la fin d'un cycle satisfaisant de traitement, une adénopathie résiduelle ou des cicatrices peuvent persister pendant 2 ou 3 ans^{6,83}. Il n'est pas nécessaire que la radiographie soit redevenue normale pour cesser le traitement³³.

Les patients devraient être suivis pendant au moins 1 an après la fin du traitement pour qu'on puisse s'assurer que leur santé clinique est bonne, que leur état est stable et que des signes radiographiques ne refont pas leur apparition⁴. Une détérioration (apparition de nouvelles lésions ou d'une adénopathie, ou aggravation des lésions ou de l'adénopathie existantes) en cours de traitement est possible même lorsque le schéma est adéquat et que la souche est sensible aux antituberculeux, et ce, que le patient soit infecté ou non par le VIH. Bon nombre des réactions sont paradoxales, dues à une reconstitution immunitaire, mais elles sont difficiles à distinguer d'une pharmacorésistance acquise ou d'un échec thérapeutique¹¹¹. Les réactions peuvent être plus nombreuses lorsque l'enfant a un faible poids et héberge un grand nombre de bacilles. Une occlusion cliniquement importante des bronches causée par une hypertrophie des ganglions endothoraciques peut survenir par suite d'une reconstitution immunitaire, mais la réponse à la corticothérapie est souvent bonne. Une pharmacorésistance devrait être exclue ou prise en compte dans le schéma thérapeutique si des corticostéroïdes sont employés¹¹¹.

TRAITEMENT DE LA TB EXTRAPULMONAIRE

Il est recommandé de traiter les enfants atteints de TB extrapulmonaire à l'aide des mêmes schémas que ceux employés contre la TB pulmonaire, sauf dans le cas de la TB du SNC, de la TB disséminée/miliaire et de la TB ostéo-articulaire, dans lesquels la durée recommandée du traitement varie de 9 à 12 mois. Voir le chapitre 7, La tuberculose non respiratoire, pour en savoir plus.

TRAITEMENT DE LA TB-MR

Voir le chapitre 8, La tuberculose pharmacorésistante. Les enfants et adolescents à risque de TB pharmacorésistante sont : 1) ceux qui ont déjà été traités contre une TB active; 2) les contacts d'un cas contagieux de TB active pharmacorésistante; 3) ceux qui sont nés ou ont résidé dans un pays où la prévalence de la TB pharmacorésistante est élevée; et 4) les patients infectés par un cas source dont la recherche de BAAR par frottis ou culture est positive après 2 mois d'un traitement adéquat ou qui ne répond pas au schéma thérapeutique standard³³. Le lecteur trouvera des détails concernant l'isolement microbiologique, l'identification à l'espèce et l'antibiogramme au chapitre 3, Le diagnostic de la tuberculose active et de la pharmacorésistance. Si une souche pharmacorésistante est isolée, on devrait demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante. Des publications récentes offrent un résumé des doses de médicaments employées dans le traitement de la TB pharmacorésistante chez les enfants et des effets secondaires de ce traitement⁷⁶⁻⁷⁹.

TB ET VIH

Chez les enfants présentant une ITL et infectés par le VIH, l'ITL pourrait rapidement évoluer vers une TB active^{112,113}. Le TCT est souvent négatif chez les enfants coinfectés par le VIH. La recherche d'un adolescent ou d'un adulte contagieux est une étape importante dans l'établissement du diagnostic.

Habituellement, le tableau clinique de la TB chez les enfants infectés par le VIH est similaire à celui observé chez les enfants non infectés par le virus, mais la maladie est généralement plus sévère et peut être difficile à distinguer d'une infection opportuniste^{86,114}.

Comme aucun schéma optimal n'a été défini pour le traitement de la TB pulmonaire chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH, il est recommandé de demander conseil à un spécialiste de la TB. Le lecteur peut consulter le chapitre 10, La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine, pour obtenir plus de détails.

PRISE EN CHARGE RECOMMANDÉE DE L'ITL

En général, l'ITL devrait être traitée au moyen d'INH (voir le tableau 3 pour connaître les doses) pendant 9 mois, à moins que le cas source ne soit infecté par une souche résistante à l'INH. Le bilan hépatique régulier n'est pas indiqué chez les enfants asymptomatiques qui ne présentent pas de maladie du foie sous-jacente, dont la maladie n'est pas disséminée et qui ne prennent pas d'autres médicaments hépatotoxiques. Toutefois, bien qu'ils soient rares, des cas d'hépatotoxicité sévère nécessitant une greffe ou menant au décès sont survenus pendant le traitement de l'ITL par l'INH chez des enfants¹¹⁵. Il est donc fortement recommandé au médecin qui prescrit l'INH et aux autres dispensateurs de soins pertinents d'aviser le patient de cesser *immédiatement* la prise d'INH et de communiquer avec l'un d'eux dès que possible en vue d'une évaluation s'il présente des symptômes tels que de l'anorexie, des nausées, des vomissements, une gêne abdominale, une fatigue inexplicable, une coloration foncée de l'urine, un ictère scléral ou un ictère général. Le patient devrait aussi se voir remettre un plan d'action clair par écrit, y compris les numéros de téléphone des personnes-ressources, au cas où des symptômes se manifesteraient. Si des symptômes se manifestent, l'évaluation devrait comprendre un examen physique et un dosage des transaminases hépatiques et de la bilirubine. Les patients peuvent sembler bien cliniquement même en présence d'une forte hépatotoxicité imminente¹¹⁶.

Les enfants devraient être évalués une fois par mois, et les parents devraient être informés des effets secondaires dont ils devraient surveiller l'apparition et être interrogés au sujet des effets secondaires qui ont pu se produire, de tout symptôme de TB active, de l'observance du traitement et des résultats du TCT des membres de la famille et des autres contacts (voir aussi le chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente). Loeffler a proposé de nombreuses façons utiles d'améliorer les taux d'observance et d'achèvement du traitement (tableau 4)⁴. La plupart des services de santé ne disposent pas des ressources requises pour offrir le traitement préventif sous observation directe (TPOD). Le TPOD peut fortement être recommandé pour les enfants infectés par une souche pharmacorésistante et lorsqu'on a des doutes quant à l'observance du traitement. Le TPOD peut aussi être combiné aux rendez-vous prévus pour la TOD dans le cas des contacts familiaux d'adultes atteints de TB active.

Tableau 4. Recommandations pour améliorer les taux d'observance et d'achèvement du traitement antituberculeux⁴

Utiliser des comprimés broyés dans un véhicule à consistance semi-molle, par exemple une crème-dessert sans sucre, pour éviter les maux d'estomac associés à la préparation liquide.
Informar la famille que les premières semaines du traitement seront difficiles.
Suivre le patient chaque mois et lui fournir seulement une provision de 1 mois de médicaments à la fois.
Fournir du matériel éducatif écrit sur la raison d'être du traitement, les symptômes de la TB et la toxicité des agents.
Mettre sur pied une petite équipe dévouée et enthousiaste composée de dispensateurs de soins, d'infirmières et d'interprètes.
Trouver des moyens d'encourager l'observance, par exemple demander à l'enfant de poser un collant sur le calendrier chaque fois qu'il prend une dose de médicament.
Offrir des heures de consultation commodes et des temps d'attente courts.
Prévoir un mécanisme de suivi des patients qui ont raté leur rendez-vous.
Féliciter la famille et l'enfant d'avoir bien suivi le traitement et respecté les rendez-vous.

Si le cas source est infecté par une souche résistante à l'INH ou s'il y a des raisons épidémiologiques de soupçonner que l'enfant est infecté par une telle souche, il est recommandé de donner de la RMP pendant 4 mois (voir les doses au tableau 3)¹¹⁷. Les lignes directrices des États-Unis recommandent l'usage quotidien de RMP pendant 6 mois¹¹⁸, mais cette recommandation repose sur une expérience limitée avec des adolescents et de jeunes adultes de 15 à 23 ans¹¹⁹. Les enfants qui prennent un anticonvulsivant et soit de l'INH soit de la RMP devraient être suivis de près puisque les deux médicaments peuvent influencer sur le métabolisme et les concentrations sériques des anticonvulsivants⁷⁵.

Les enfants que l'on croit être infectés par une souche multirésistante de *M. tuberculosis* devraient être adressés à un spécialiste de la TB (voir aussi le chapitre 8, La tuberculose pharmacorésistante).

La rifapentine (RPT) n'est pas disponible au Canada, à moins que le clinicien n'en fasse une demande au Programme d'accès spécial (PAS) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapg3_pasg3-fra.php) pour le traitement d'un patient donné. Si le clinicien obtient de la RPT par l'entremise du PAS, il devrait savoir que la possibilité de réactions d'hypersensibilité suscite des inquiétudes. La prise hebdomadaire de RPT contre l'ITL a récemment été approuvée aux États-Unis pour les patients de plus de 12 ans¹²⁰. Le lecteur peut consulter le chapitre 6 pour obtenir plus de détails à ce sujet et connaître les autres schémas possibles.

On se demande souvent si on devrait donner de l'INH, ou un autre schéma, pour le traitement de l'ITL aux immigrants qui n'ont pas eu de contact établi avec un cas de TB pharmacorésistante, mais qui sont originaires d'un pays où les taux de TB pharmacorésistante sont élevés. Il est important de se rappeler que l'INH administrée pendant 9 mois est reconnue comme le traitement le plus efficace et que, parmi les personnes nées à l'étranger, moins de 20 %, au total, de celles dont l'infection est réactivée au Canada sont porteuses d'une souche résistante. Pour ces raisons, il est recommandé de donner de l'INH pendant 9 mois à ces personnes (voir le chapitre 6).

PRISE EN CHARGE DES CONTACTS

Le moyen le plus efficace de prévenir la TB de l'enfant consiste à évaluer et à traiter rapidement les enfants exposés à un adulte contagieux, source de l'infection. Il arrive qu'on rate des occasions de prévenir des cas de TB de l'enfant : on tarde à diagnostiquer une TB contagieuse; on tarde à signaler un cas source; on n'identifie pas un enfant exposé lors de la recherche de contacts; on ne réussit pas à faire en sorte que le cas source observe le traitement; on ne s'assure pas que la culture est devenue négative; on ne met pas en route un traitement préventif ou un traitement contre l'ITL chez l'enfant; et on ne s'assure pas que l'enfant prend ses médicaments¹¹⁷. Dans chaque cas de TB active de l'enfant, l'équipe de prise en charge des cas devrait déterminer lequel de ces facteurs peut expliquer pourquoi l'enfant est devenu infecté par le bacille tuberculeux et prendre des mesures correctives pour prévenir des cas similaires dans l'avenir.

Tous les enfants exposés devraient être soumis à une recherche de symptômes et à un TCT. Les enfants de moins de 5 ans, tous les contacts étroits de l'enfant et tous les enfants symptomatiques devraient subir un examen physique et une radiographie pulmonaire. Les enfants de moins de 5 ans qui obtiennent un résultat négatif au TCT et qui ne présentent aucun signe de TB active à l'examen ou à la radiographie devraient recevoir un traitement préventif pendant la période de latence sérologique afin d'empêcher l'apparition d'une TB active. Il faut savoir que, après l'infection, le TCT peut prendre jusqu'à 8 semaines pour devenir positif, période pendant laquelle l'ITL peut progresser vers la maladie active. Pour les enfants qu'on présume avoir été exposés à une souche pharmacosensible, l'INH est recommandée. Cette dernière peut être interrompue si, 8 semaines après le dernier contact, le deuxième TCT est négatif et si l'enfant demeure asymptomatique, est immunocompétent et est âgé de plus de 6 mois (dans le cas des nourrissons de moins de 6 mois, voir la section Contexte périnatal : prise en charge recommandée du nouveau-né exposé à la TB).

Dans le cas d'un enfant exposé, si le premier TCT est positif (réaction ≥ 5 mm) et s'il n'existe aucun signe clinique ni radiographique de maladie, il est recommandé d'administrer un traitement complet contre l'ITL. Lorsqu'un enfant nouvellement atteint d'une TB active est le cas index, une recherche rétrospective des contacts doit être entreprise; autrement dit, il faudrait déployer des efforts énergiques en vue de trouver le cas source. Même si, la plupart du temps, le cas source est un contact familial, adolescent ou adulte, de l'enfant, il peut aussi s'agir d'un contact non familial, adolescent ou adulte, par exemple une gardienne ou une autre personne qui dispense des soins, que ce soit à l'extérieur ou à domicile. La caractérisation moléculaire des isolats de *M. tuberculosis* par génotypage peut permettre l'identification de cas sources qui échappaient auparavant à la détection¹²¹. Si l'enfant est hospitalisé, il est conseillé de soumettre à un dépistage de la TB active les personnes qui lui rendent visite, adolescents ou adultes¹²².

Le traitement optimal des enfants qui ont été en contact avec un cas de TB-MR n'a pas encore été défini^{33,123}. Dans un tel cas, il est recommandé de consulter un spécialiste de la TB (voir le chapitre 8 pour obtenir plus de détails).

TESTS DE DÉTECTION CIBLÉS DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Il n'est pas indiqué de soumettre les enfants d'âge scolaire et les nourrissons à un dépistage universel. Les ressources devraient être affectées à l'administration de tests à des enfants à haut risque d'ITL ou dont l'ITL risque fortement de progresser vers la TB active¹¹⁸. Parmi ces enfants figurent : 1) les contacts d'un cas connu de tuberculose; 2) les cas suspects de TB active; 3) les enfants qui présentent des facteurs de risque connus de progression de l'infection vers la maladie (voir le chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente); 4) les enfants qui ont voyagé ou vécu pendant 3 mois ou plus dans une région où l'incidence de la TB est élevée, surtout si un contact avec la population locale a probablement eu lieu (voir le chapitre 13, La surveillance et le dépistage de la tuberculose dans les populations à haut risque); et 5) les enfants immigrants qui sont originaires d'un pays où le taux d'incidence de la TB est élevé. Aux États-Unis, des questionnaires d'évaluation des risques ont été mis au point pour repérer les enfants qui présentent des facteurs de risque de TB et d'ITL et qui devraient passer un TCT^{12,118}. Au Canada, un programme de dépistage de la TB en milieu scolaire et une recherche connexe de cas parmi les enfants ayant récemment immigré ont été évalués et se sont révélés efficaces¹²⁴.

CONTEXTE PÉRINATAL : PRISE EN CHARGE RECOMMANDÉE DU NOUVEAU-NÉ EXPOSÉ À LA TB

Principes de base :

- La TB non traitée comporte beaucoup plus de risque pour la femme enceinte et son fœtus que le traitement de la maladie. L'INH, la RMP et l'EMB sont considérés comme sans danger pendant la grossesse, et le PZA est probablement sûr lui aussi (voir le chapitre 5).
- L'administration d'antituberculeux majeurs ne justifie pas une interruption de la grossesse. Si des antituberculeux mineurs sont requis, on devrait immédiatement demander conseil à un spécialiste de la TB, car plusieurs de ces produits sont des agents tératogènes connus¹²⁵.
- Les femmes séronégatives pour le VIH qui prennent des antituberculeux majeurs, dont l'INH et la RMP, peuvent continuer d'allaiter. Bien que les médicaments se retrouvent en partie dans le lait, ils ne comportent aucun danger. Les concentrations présentes dans le lait maternel sont insuffisantes pour protéger le nouveau-né. Un supplément de pyridoxine devrait être prescrit à la mère qui allaite et qui prend de l'INH ainsi qu'à son nourrisson⁶⁷.

Les nourrissons dont la mère est un cas suspect ou confirmé de TB active ou d'ITL doivent être pris en charge selon le classement de l'infection maternelle (voir le tableau 5 à la page suivante).

La recherche d'une TB congénitale chez un nourrisson devrait se faire au moyen d'un examen clinique, d'un TCT, d'une radiographie pulmonaire, de la culture d'échantillons appropriés, y compris de liquide céphalorachidien, et d'une échographie abdominale. Une échographie de la tête devrait aussi être envisagée. Le résultat du TCT est généralement négatif au départ, mais il peut devenir positif après 1 à 3 mois de traitement. Il existe très peu de données concernant l'utilité des TLIG chez les nourrissons. On a signalé des cas où des nourrissons dont la mère était atteinte de TB active ont obtenu un résultat négatif au TCT et positif au TLIG⁶⁷.

Tableau 5. Prise en charge recommandée des nouveau-nés exposés à la TB^{33,67}

Situation 1	Évaluation de la mère	Évaluation du nourrisson
Mère ou contact familial présentant des signes cliniques ou radiographiques de TB contagieuse au moment ou à l'approche de l'accouchement	<ul style="list-style-type: none"> Recherche de TB active (voir le chapitre 3). Dépistage du VIH. Examen histologique, frottis et culture du placenta. 	<ul style="list-style-type: none"> Recherche de TB congénitale (voir le texte).
Séparation de la mère et du nourrisson	Traitement du nourrisson	Allaitement
<ul style="list-style-type: none"> Séparer la mère (ou le contact familial) de l'enfant jusqu'à ce que la mère (ou le contact familial) et le nourrisson reçoivent un traitement adéquat qu'ils tolèrent et que la mère (ou le contact familial) ne soit plus contagieuse et que son état clinique s'améliore. Si la souche isolée chez la source est sensible à l'INH ou à la RMP et si le nourrisson reçoit un traitement préventif (chimio prophylaxie) approprié, la séparation n'est peut-être plus nécessaire. Si la mère (ou le contact familial) souffre peut-être de TB-MR ou n'observe pas le traitement et si la TOD n'est pas possible, le nourrisson devrait être séparé de la mère (ou du contact familial). 	<ul style="list-style-type: none"> Si une TB congénitale est diagnostiquée, amorcer un traitement adéquat (voir le texte). Si la TB congénitale est exclue, l'INH à raison de 10-15 mg/kg (voir le texte pour connaître la durée) est recommandée. 	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.
Situation 2	Évaluation de la mère	Évaluation du nourrisson
Mère traitée contre 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Recherche de TB congénitale (voir le texte).
Séparation de la mère et du nourrisson	Traitement du 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^{re} situation. 	<ul style="list-style-type: none"> Si une TB congénitale est diagnostiquée, amorcer un traitement adéquat (voir le texte). 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'INH n'est pas nécessaire. En cas de doute, agir comme dans la 1^{re} situation. 	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.
Situation 3	Évaluation de la mère	Évaluation du nourrisson
Mère présentant une anomalie à la radiographie pulmonaire 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 et si la mère n'a jamais été traitée, elle devrait subir une évaluation, y compris une analyse d'expectorations provoquées. Dépistage du VIH. La mère devrait être traitée contre l'ITL si elle n'a jamais été traitée. 	<ul style="list-style-type: none"> Le nourrisson devrait subir un examen clinique et une radiographie à la naissance. Envisager une recherche de TB congénitale (voir le texte). Envisager une répétition du TCT à l'âge de 3 mois et de 6 mois.
Séparation de la mère et du nourrisson	Traitement du 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^{re} situation. 	<ul style="list-style-type: none"> En cas de doute au sujet de l'état de la mère, le nourrisson devrait recevoir un traitement préventif (voir la 1^{re} situation). 	La mère peut allaiter.
Situation 4	Évaluation de la mère	Évaluation du nourrisson
Mère atteinte d'une ITL et ne présentant aucune anomalie à la radiographie pulmonaire		<ul style="list-style-type: none"> Aucun examen spécial du nouveau-né n'est recommandé.
Séparation de la mère et du nourrisson	Traitement du nourrisson	Allaitement
<ul style="list-style-type: none"> La séparation n'est pas recommandée. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun traitement n'est recommandé. 	La mère peut allaiter.

Il existe encore des incertitudes quant à la durée idéale du traitement par l'INH des nouveaux exposés à la TB. Comme le TCT n'est pas fiable chez les très jeunes nourrissons (pour lesquels les données sont peu nombreuses), certaines autorités recommandent de donner un schéma prophylactique adéquat jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge de 6 mois^{4,52,126-128}, moment où le TCT peut être répété, alors que d'autres recommandent plutôt un traitement d'au moins 4 mois^{33,67,129,130}.

En pratique, selon l'opinion d'experts, si l'exposition comportait un risque élevé (p. ex. cas source positif au frottis ou contact familial), un traitement préventif devrait être administré pendant 6 mois. Cependant, si le cas source était moins contagieux et s'il n'y a aucun signe de virage chez les contacts plus vieux qui ont été exposés, le traitement préventif peut être interrompu à l'âge de 4 mois si le TCT est négatif. Le TCT peut être répété à l'âge de 6 mois.

Si le deuxième TCT est positif, le nourrisson devrait faire l'objet d'une recherche de TB active. Si la TB active est exclue, le traitement préventif devrait se poursuivre pour une durée totale de 9 mois.

Si le lecteur veut en savoir plus sur d'autres aspects dont il n'a pas été question dans le présent chapitre, il peut consulter le chapitre 11, Les mycobactéries non tuberculeuses, le chapitre 12, Le suivi des contacts et la gestion des éclosions dans le cadre de la lutte antituberculeuse, le chapitre 15, La prévention et la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les milieux de soins de santé et d'autres milieux, et le chapitre 16, La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada.

CONCLUSIONS

La TB demeure une maladie importante dans la population infantile canadienne. Les travailleurs de la santé canadiens devraient recourir aux tests qui existent (actuellement le TCT) pour détecter la maladie chez les enfants à risque élevé d'infection, tant pour protéger ces enfants maintenant que pour leur éviter de devenir la prochaine génération d'adultes atteints de TB contagieuse.

Le traitement de la TB de l'enfant devrait être un travail d'équipe et tenir compte de la possibilité d'une pharmacorésistance. En dernière analyse, l'élimination de la TB de l'enfant au Canada passe par la lutte antituberculeuse à l'échelle mondiale. Nous devrions tous trouver des moyens de participer à cet effort international. Ce faisant, nous servirons aussi les intérêts de la génération actuelle et future d'enfants canadiens¹¹⁸.

■ ■ ■

RÉFÉRENCES

1. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, et al. Childhood tuberculosis: progress requires advocacy strategy now. *Eur Respir J* 2012;40(2):294-97.
2. Phipers M. La tuberculose chez l'enfant au Canada. *Rel mal trans Can* 2003;29(16):139-42.
3. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2009 – Prédifusion. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada, 2010.
4. Loeffler AM. Pediatric tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003;18(4):272-91.
5. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(2):93-104.
6. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl 3):S184-S194.
7. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367(4):348-61.
8. Starke J. Tuberculosis in infants and children. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections* (6th edition). Washington DC: ASM Press, 2011;456-75.
9. Matlow A, Robb M, Goldman C. Infection control and paediatric tuberculosis: a practical guide for the practicing paediatrician. *Paediatr Child Health* 2003;8(10):624-6.
10. Cruz AT, Starke JR. A current review of infection control for childhood tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2011;91(Suppl 1):S11-S15.
11. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Histoire naturelle de la tuberculose intrathoracique de l'enfant : une revue critique de la littérature de l'ère préchimiothérapique. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392-402.
12. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(4):1175-201.
13. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1038-45.
14. Graham SM. The use of diagnostic systems for tuberculosis in children. *Indian J Pediatr* 2011;78(3):334-39.
15. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012;205(Suppl 2):S199-S208.
16. Hatherill M, Verver S, Mahomed H. Consensus statement on diagnostic end points for infant tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2012;54(4):493-501.
17. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesseling AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(8):1018-32.
18. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Hum Dev* 2008;84(12):795-99.

19. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, Davies PD. Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* 2010;15(5):747-63.
20. Nemir RL, Krasinski K. Tuberculosis in children and adolescents in the 1980s. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(6):375-9.
21. Phongsamart W, Kitai I, Gardam M, Wang J, Khan K. A population-based study of tuberculosis in children and adolescents in Ontario. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):416-9.
22. Kam A, Ford-Jones L, Malloy P, Khan K, Kitai I. Active tuberculosis among adolescents in Toronto, Canada: clinical features and delays in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(4):355-6.
23. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(11):1153-56.
24. Yip D, Bhargava R, Yao Y, Sutherland K, Manfreda J, Long R. Pediatric tuberculosis in Alberta: epidemiology and case characteristics (1990-2004). *Can J Public Health* 2007;98(4):276-80.
25. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004;34(11):886-94.
26. Gie R. Atlas du diagnostic de la tuberculose intrathoracique chez l'enfant : guide pour les pays à faibles revenus. Disponible à l'adresse : <http://www.theunion.org/index.php/fr/ressources/publications-scientifiques/item/976-atlas-du-diagnostic-de-la-tuberculose-intrathoracique-chez-lenfant-guide-pour-les-pays-a-faibles-revenus>
27. Andronikou S, Vanhoenacker FM, De Backer AI. Advances in imaging chest tuberculosis: blurring of differences between children and adults. *Clin Chest Med* 2009;30(4):717-44, viii.
28. Daley CL, Gotway MB, Jasmer RM. Radiographic manifestations of tuberculosis: a primer for clinicians, 2nd ed. 2011. Disponible à l'adresse : http://www.currytbcenter.ucsf.edu/radiographic/docs/Radiographic_Complete_2ndEd.pdf
29. Smith KC, John SD. Pediatric TB radiology for clinicians. 2012. Disponible à l'adresse : http://www.heartlandntbc.org/products/pediatric_tb_radiology.pdf
30. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1078-90.
31. Neu N, Saiman L, San Gabriel P, et al. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(2):122-6.
32. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-84.
33. American Academy of Pediatrics. *Tuberculosis. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases* (29th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.
34. Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, Cole B, Hopewell PC. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. *Pediatrics* 1998;102(4):E40.

35. Stockdale AJ, Duke T, Graham S, Kelly J. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: What is the diagnostic accuracy of gastric aspiration for the diagnosis of tuberculosis in children? *J Trop Pediatr* 2010;56(5):291-98.
36. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Pediatric tuberculosis: a guide to the gastric aspirate (GA) procedure. Disponible à l'adresse : <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/catalogue/epub/index.cfm?tableName=GAP>
37. Pfyffer GE, Palicova F. Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection, and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, American Society for Microbiology, eds. *Manual of Clinical Microbiology* (10th edition). Washington, DC: ASM Press, 2011;472-502.
38. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994;94(1):1-7.
39. Shata AM, Coulter JB, Parry CM, Ching'ani G, Broadhead RL, Hart CA. Sputum induction for the diagnosis of tuberculosis. *Arch Dis Child* 1996;74(6):535-7.
40. Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, Roux P, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child* 2000;82(4):305-8.
41. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365(9454):130-34.
42. Iriso R, Mudido PM, Karamagi C, Whalen C. The diagnosis of childhood tuberculosis in an HIV-endemic setting and the use of induced sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(7):716-26.
43. Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007;92(8):693-96.
44. Hatherill M, Hawkridge T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94(3):195-201.
45. Al-Aghbari N, Al-Sonboli N, Yassin MA, et al. Multiple sampling in one day to optimize smear microscopy in children with tuberculosis in Yemen. *PLoS One* 2009;4(4):e5140.
46. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, 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 Infect Dis* 2011;11(11):819-24.
47. Moore HA, Apolles P, de Villiers PJ, Zar HJ. Sputum induction for microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in a community setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(9):1185-90, i.
48. Qureshi UA, Gupta AK, Mahajan B, et al. Microbiological diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: comparative study of induced sputum and gastric lavage. *Indian J Pediatr* 2011;78(11):1429-30.
49. Maciel EL, Peres RL, do Prado TN, et al. Saline nebulization before gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *J Trop Pediatr* 2010;56(6):458-59.
50. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clin Infect Dis* 2012;55(8):1088-95.

51. Grant LR, Hammitt LL, Murdoch DR, O'Brien KL, Scott JA. Procedures for collection of induced sputum specimens from children. *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 2):S140-S145.
52. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization, 2006. Report No. WHO/HTM/TB/2006.371.
53. MSF South Africa. Paediatric sputum induction procedure. Disponible à l'adresse : <http://www.youtube.com/watch?v=sbGITrNP8j8>
54. Schaaf HS, Hesseling AC. Induced sputum microbiology in confirming pulmonary tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(9):1139.
55. Arlaud K, Gorincour G, Bouvenot J, Dutau H, Dubus JC. Could CT scan avoid unnecessary flexible bronchoscopy in children with active pulmonary tuberculosis? A retrospective study. *Arch Dis Child* 2010;95(2):125-29.
56. Franchi LM, Cama RI, Gilman RH, Montenegro-James S, Sheen P. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in nasopharyngeal aspirate samples in children. *Lancet* 1998;352(9141):1681-82.
57. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, et al. Improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):16-23.
58. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Caviedes L, et al. Improved recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from children using the microscopic observation drug susceptibility method. *Pediatrics* 2006;118(1):e100-e106.
59. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9):612-20.
60. Vargas D, Garcia L, Gilman RH, et al. Diagnosis of sputum-scarce HIV-associated pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *Lancet* 2005;365(9454):150-52.
61. Chow F, Espiritu N, Gilman RH, et al. La cuerda dulce – a tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2006;6:67.
62. Bae WH, Salas A, Brady MF, et al. Reducing the string test intra-gastric downtime for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1436-40.
63. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):16-21.
64. Wright CA, Hesseling AC, Bamford C, Burgess SM, Warren R, Marais BJ. Fine-needle aspiration biopsy: a first-line diagnostic procedure in paediatric tuberculosis suspects with peripheral lymphadenopathy? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(11):1373-79.
65. Wright CA, Warren RM, Marais BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(12):1467-75.
66. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):555-62.

67. Starke JR, Cruz AT. Tuberculosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (7th edition). Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2011;577-600.
68. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(2):243-61.
69. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126(5 Pt 1):703-9.
70. Fauville-Dufaux M, Waelbroeck A, De Mol P, et al. Contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous infections in children. *Eur J Pediatr* 1996;155(2):106-11.
71. Gomez-Pastrana D. Tuberculosis in children – Is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect* 2002;8(9):541-44.
72. Rachow A, Clowes P, Saathoff E, et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54(10):1388-96.
73. Bates M, O'Grady J, Maeurer 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 Infect Dis* 2013;13(1):36-42.
74. World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization, 2010. Report No. WHO/HTM/TB/2010.13.
75. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167 4):603-62.
76. Curry International Centre. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 2nd ed. 2008. Disponible à l'adresse : <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb/>
77. Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(6):501-5.
78. Seddon JA, Hesselning AC, Marais BJ, et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. *Tuberculosis (Edinb)* 2012;92(1):9-17.
79. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(10):953-64.
80. Ramachandran G, Kumar AK, Swaminathan S. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in children. *Indian J Pediatr* 2011;78(4):435-42.
81. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):22-6.
82. Peloquin CA, Durbin D, Childs J, Sterling TR, Weiner M. Stability of antituberculosis drugs mixed in food. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):521.
83. Starke JR, Jacobs RF. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Long S, ed. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (3rd edition, revised reprint). Philadelphia: Elsevier Inc., 2009;770-88.
84. Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Medication delivery tips. Disponible à l'adresse : http://www.currytbcenter.ucsf.edu/pediatric_tb/docs/MedicationDeliveryTips.doc

85. New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute. Management of latent tuberculosis infection in children and adolescents: a guide for the primary care provider. Disponible à l'adresse : <http://www.umdnj.edu/globaltb/products/mgmtltbi.htm>
86. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-11):1-166.
87. Medicines for Children. Disponible à l'adresse : <http://www.medicinesforchildren.org.uk/search-for-a-leaflet/isoniazid-for-the-treatment-of-tuberculosis/>
88. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, Second edition. Geneva: WHO, (2013 edition in preparation).
89. Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):12-15.
90. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Le dosage de l'éthambutol pour le traitement des enfants : revue de la littérature et recommandations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(12):1318-30.
91. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):624-32.
92. Graham SM, Daley HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? *Arch Dis Child* 1998;79(3):274-78.
93. Zhu M, Burman WJ, Starke JR, et al. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(11):1360-67.
94. McIlleron H, Willemsse M, Schaaf HS, Smith PJ, Donald PR. Pyrazinamide plasma concentrations in young children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(3):262-65.
95. Reis FJ, Bedran MB, Moura JA, Assis I, Rodrigues ME. Six-month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):996-99.
96. Jacobs RF, Abernathy RS. The treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(5):513-7.
97. Ridge A, Whyte P, Grzemska M, Donald P, Hill S. Beyond randomized trials – TB treatment in children. *Evid -Based Child Health* 2010;5(4):1566-77.
98. Menon PR, Lodha R, Sivanandan S, Kabra SK. Intermittent or daily short course chemotherapy for tuberculosis in children: meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2010;47(1):67-73.
99. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):636-47.
100. Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(5):405-10.
101. Varudkar BL. Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Indian J Pediatr* 1985;52(419):593-97.

102. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59(3):167-87.
103. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002244.
104. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004;351(17):1719-20.
105. Gray K, Wood N, Gunasekera H, et al. Vitamin D and tuberculosis status in refugee children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(5):521-3.
106. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(9):843-50.
107. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD006086.
108. Elias AF, Dunn J, Huntington MK. Tuberculosis and profound hypovitaminosis D in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(11):1008-10.
109. Battersby AJ, Kampmann B, Burl S. Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:430972.
110. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):31-8.
111. Thampi N, Stephens D, Rea E, Kitai I. Unexplained deterioration during antituberculous therapy in children and adolescents: clinical presentation and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(2):129-33.
112. Verhagen LM, Warris A, van Soolingen D, de Groot R, Hermans PW. Human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection in children: challenges in diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(10):e63-e70.
113. Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. TB and HIV in children – advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):39-45.
114. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 1:S76-S85.
115. Centers for Disease Control and Prevention. Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated for latent tuberculosis infection – United States, 2004-2008. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(8):224-29.
116. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935-52.
117. Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics* 2000;106(6):E75.
118. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-12):1-81.
119. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1735-38.

120. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(48):1650-53.
121. Wootton SH, Gonzalez BE, Pawlak R, et al. Epidemiology of pediatric tuberculosis using traditional and molecular techniques: Houston, Texas. *Pediatrics* 2005;116(5):1141-47.
122. Munoz FM, Ong LT, Seavy D, Medina D, Correa A, Starke JR. Tuberculosis among adult visitors of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(10):568-72.
123. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis* 2012;12(6):469-79.
124. Brassard P, Steensma C, Cadieux L, Lands LC. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics* 2006;117(2):e148-e156.
125. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis* 2012;55(11):1532-49.
126. Lee LH, LeVeae CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):474-77.
127. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Division of Tuberculosis Elimination (DTBE). Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/index.htm>
128. Bekker A, Du Preez K, Schaaf HS, Cotton MF, Hesselning AC. High tuberculosis exposure among neonates in a high tuberculosis and human immunodeficiency virus burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(8):1040-46.
129. Laartz BW, Narvarte HJ, Holt D, Larkin JA, Pomputius WF, III. Congenital tuberculosis and management of exposures in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(10):573-79.
130. Crockett M, King SM, Kitai I, et al. Nosocomial transmission of congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1719-23.