

Le dosage de l'éthambutol pour le traitement des enfants : revue de la littérature et recommandations

P. R. Donald,* D. Maher,[†] K. S. Maritz,[‡] S. Qazi[§]

* Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa; [†] Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland; [‡] Biostatistics Unit, Medical Research Council of South Africa, Tygerberg, South Africa; [§] Department of Child and Adolescent Health and Development, World Health Organization, Geneva, Switzerland

RESUME

La dose quotidienne d'éthambutol (EMB) actuellement recommandée pour le traitement de la tuberculose chez les enfants varie d'une dose quotidienne maximum de 15 mg/kg de poids corporel (sans valeurs extrêmes) jusqu'à des doses de 15-20 mg/kg et de 20 mg/kg (extrêmes 15-25 mg/kg). Nous avons revu les données objectives publiées concernant le dosage, la toxicité et la pharmacocinétique de l'EMB chez les enfants et les adultes et recommandé une dose d'EMB pour l'utilisation pédiatrique. Nous avons mené des recherches sur Medline en utilisant les mots-clé éthambutol, enfance, tuberculose, pharmacocinétique, biodisponibilité et toxicité ; on a recherché les références croisées à partir des papiers originaux, des livres et des comptes-rendus de conférences depuis 1961. Lorsque les résumés anglais étaient disponibles, nous avons également prélevé les données dans des articles en langages autres que l'anglais.

L'efficacité de l'EMB est liée à la dose, principalement lorsqu'il est donné aux adultes, que ce soit isolément ou avec un seul autre médicament. En combinaison avec l'isoniazide (INH), une dose de 15 mg/kg d'EMB donne des résultats meilleurs que 6 mg/kg ; 25 mg/kg donne des résultats meilleurs que 15 mg/kg. L'apparition d'une toxicité oculaire est également liée à la dose ; aux doses supérieures à 50 mg/kg, plus de 40% des adultes souffrent de toxicité, alors qu'elle n'est que de 0-3% à la dose de 15 mg/kg/jour. Les pics de concentration sérique de l'EMB augmentent en rapport avec la dose, mais chez les enfants sont significativement plus faibles à dose égale. L'EMB n'a été arrêté en raison d'une toxicité oculaire possible que chez deux de 3811 enfants (0,05%) recevant des doses d'EMB de 15 à 30 mg/kg ; les enfants de tous âges peuvent recevoir l'EMB à des doses quotidiennes de 20 mg/kg (extrêmes 15-25 mg/kg) ainsi que des doses intermittentes de 30 mg/kg/poids corporel par semaine, sans crainte injustifiée.

MOTS CLE : éthambutol ; toxicité ; dosage ; tuberculose ; enfance

On en a dit assez pour suggérer que l'éthambutol ne vient pas en compétition avec l'isoniazide, mais il pourrait bien être considéré comme un médicament d'accompagnement et remplacer le PAS. Deux facteurs interviendront à ce propos : le coût et les effets collatéraux.

— Aaron Chaves, 1966¹

EN 1961, la société Lederle a annoncé la découverte d'un nouvel agent antituberculeux.² « Au cours du screening de composés synthétiques sélectionnés au hasard, on a mis en évidence que le N,N'-diisopropylethylènediamine protégeait les souris d'une infection sans cela létale par la souche H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*. » Les concentrations de 1 à 4 µg/ml inhibaient in vitro la croissance de *M. tuberculosis* H37Rv ; le nouvel agent, l'éthambutol (EMB) s'est avéré également efficace chez les cobayes infectés par la tuberculose (TB).³ Malheureusement, il est apparu bientôt que cet agent prometteur était responsable d'une

« amblyopie toxique » qui s'était développée chez huit de 18 patients (44%) recevant de 60 à 100 mg/kg de poids/par jour d'éthambutol.⁴ « On a toutefois noté que les troubles oculaires s'amélioraient après l'arrêt du médicament ».

Plus de 40 ans plus tard, l'éthambutol s'est avéré un agent antituberculeux de première ligne valable pour la protection qu'il offre aux médicaments qui l'accompagnent contre le développement et les conséquences de la résistance à l'égard des médicaments. Son utilisation chez les adultes est généralement accompagnée de l'avertissement suivant : « il faut conseiller aux patients d'interrompre le traitement immédiatement et de s'adresser à un clinicien s'ils notent une détérioration de leur vision ou de la perception des couleurs ». ⁵ En raison de cette sérieuse complication, on a été très réticent à l'égard de l'emploi de l'éthambutol chez les jeunes enfants et la plupart des directives recommandent de ne pas donner l'éthambutol à des enfants âgés de moins de 5 à 7 ans. Néanmoins, un amas considérable de littérature atteste de l'utilisation de l'éthambutol chez des jeunes enfants ; chez deux seulement de 3811 cas (0,05%), on a dû interrompre l'éthambutol par crainte d'une toxicité oculaire mal documentée.^{6,7}

* Cet article est une version raccourcie du document de l'Organisation Mondiale de la Santé « Efficacité et toxicité de l'éthambutol: revue de la littérature et recommandations pour les dosages quotidien et intermittent chez les enfants. WHO/HTM/TB/2006.365 Genève, Suisse: WHO, 2006. »

Auteur pour correspondance : Professor P R Donald, Department of Paediatrics and Child Health, Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, P O Box 19063, Tygerberg 7505, South Africa. Tel: (+27) 21 938 9592. Fax: (+27) 21 938 9138. e-mail: prd@sun.ac.za

[Traduction de l'article : "Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendation." Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(12): 1318-1330.]

Il est indiscutable que dans les pays à haute prévalence de tuberculose, il existe un besoin majeur d'un médicament per os tel que l'éthambutol, doué d'une faible toxicité. Le problème est que les complications les plus sérieuses de l'éthambutol ne peuvent pas être détectées de façon satisfaisante chez les jeunes enfants. Ceci est particulièrement vrai dans les pays en développement à ressources limitées où le besoin est précisément le plus élevé. En présence d'une épidémie croissante du virus de l'immunodéficience humaine et du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA), les injections qui étaient nécessaires pour la streptomycine (SM) ne sont pas à conseiller et la thioacétazone a mauvaise réputation en raison de la fréquence des réactions toxiques et d'hypersensibilité. S'il est nécessaire d'employer un traitement de Catégorie I, il n'y a que peu d'alternatives à l'EMB. La seule décision à prendre est celle du dosage à utiliser et de la mesure dans laquelle son utilisation devrait être restreinte aux enfants âgés de plus de 7 ans.

Du point de vue du Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT), les enfants sont atteints la plupart du temps de formes paucibacillaires de TB primaire avec des expectorations ou un produit de tubage gastrique à bacilloscopie négative. Ils peuvent être traités avec succès par un régime de Catégorie III consistant en isoniazide (INH), rifampicine (RMP) et pyrazinamide (PZA) dans la phase initiale. Le nombre d'enfants atteints de formes sévères de TB nécessitant un traitement de Catégorie I (quatre médicaments, en l'occurrence INH, RMP, PZA et EMB) dans la phase intensive est relativement faible. Dès lors, l'EMB est réservé à une minorité d'enfants qui souffrent d'une maladie plus étendue exigeant un traitement de Catégorie I ainsi qu'aux enfants atteints d'une tuberculose à germes résistants aux médicaments où les risques liés à l'utilisation de l'EMB peuvent mieux se justifier. Dans les pays en développement, existent également des problèmes de fiabilité pour la RMP en dépit de sa grande efficacité plutôt que pour l'EMB, dans la phase de continuation. Ces risques incluent le surcroît de coût, la nécessité d'un traitement supervisé et le risque de voir le produit vendu au marché noir.⁷

En outre, les recommandations actuelles pour le dosage de l'EMB chez les enfants ne sont pas uniformes. Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) varient depuis le conseil de ne pas utiliser l'EMB chez les enfants âgés de moins de 5 ans⁸ jusqu'à 15 mg/kg (sans valeurs extrêmes)⁵ et 20 mg/kg (extrêmes 15-25 mg/kg).⁹

Dans ce document, nous passons en revue les faits publiés relatifs au dosage, à la toxicité et à la pharmacocinétique de l'EMB et nous recommandons un dosage pour son utilisation chez les enfants.

METHODES

Nous avons mené une recherche sur Medline en utilisant les mots-clé « éthambutol », « enfance », « tuberculose », « pharmacocinétique », « biodisponibilité », et « toxicité ». En outre, nous avons recherché les références croisées provenant des articles originaux, des livres et des comptes-rendus des conférences depuis 1961. Les données ont été

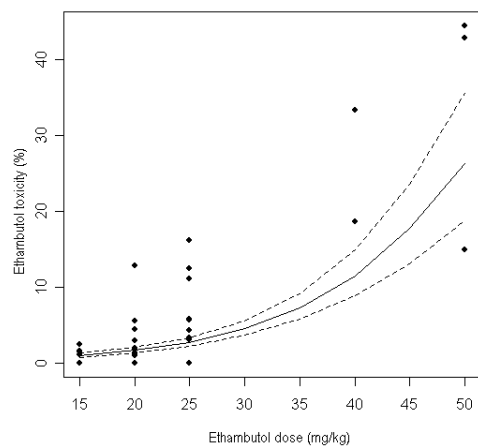


Figure 1 Toxicité oculaire (%) et dose d'EMB (mg/kg). $Y = \exp(-6.0599 + 0.1006 \cdot \text{dose}) / (1 + \exp[-6.0599 + 0.1006 \cdot \text{dose}])$. Lignes interrompues = limites des IC95%. Les données utilisées dans la Figure 1 proviennent des articles repris dans le Tableau 1. EMB = éthambutol ; IC = intervalle de confiance.

extraites d'articles dans des langues autres que l'anglais lorsque les résumés anglais étaient disponibles.

Une information fragmentaire en rapport avec les enfants est également disponible dans certains articles concernant les « adultes »,¹⁰ mais les enfants sont souvent identifiés de manière insuffisante en ce qui concerne l'âge et les résultats pour permettre d'en tirer une information utile. Dans beaucoup d'articles anciens, on n'a fait aucune tentative d'interprétation statistique des résultats et les auteurs se sont contentés de documenter la « négativation de la contagiosité ». Lors de la revue des données en rapport avec l'efficacité chez l'adulte, on a accordé une attention particulière à la période précédant 1970. Au cours de cette période, l'éthambutol a été souvent administré à des patients porteurs de germes résistants aux médicaments, soit seul, soit avec des médicaments relativement peu puissants ; dans ces conditions, il était plus facile de déterminer un effet lié à la dose.

La Figure 1 est dérivée des données du Tableau 1 où sont enregistrés les niveaux de doses, le nombre de patients exposés et le nombre de sujets où la toxicité s'est manifestée. La courbe a été ajustée par régression logistique, le modèle sous-jacent étant une relation en ligne droite entre le logit de la probabilité de toxicité et d'autre part la dose. Les lignes de la Figure 2 ont été ajustées par la méthode des plus petits carrés avec des poids égaux au nombre de sujets signalés dans les Tableaux 2 et 3.

RESULTATS

Efficacité de l'éthambutol chez les adultes

Peu après sa découverte, la valeur clinique de l'EMB a été démontrée dans les essais cliniques chez les patients porteurs de germes résistants aux médicaments et dans de nouveaux cas « initiaux ». Chez les patients porteurs de germes résistants aux médicaments, il a été utilisé à la fois comme agent unique chez des patients dépourvus d'autres thérapeutiques et avec d'autres médicaments de seconde ligne. Dans ces études, on a utilisé des doses

Tableau 1 Incidence de la névrite optique après l'utilisation de l'EMB chez les adultes dans les régimes quotidiens (doses en mg/kg)

Auteurs	≤ 15 n/N (%)	15-20 n/N (%)	20 n/N (%)	20-30 n/N (%)	25/15 n/N (%)	25 n/N (%)	35-50 n/N (%)	≥50 n/N (%)
Carr & Henkind (1962) ⁴								8/18 (44)
Bobrowitz & Gokulana- than(1965) ¹¹					0/117	2/18 (11)		
Kass (1965) ¹²								9/60 (15)
Place et al. (1966) ¹³	0/4					2/16 (13)		3/7 (43)
Corpe & Blalock (1966) ¹⁴						0/118		
Pyle (1966) ¹⁵				4/130 (3)			2/6 (33)	
Donomae & Yamamoto (1966) ¹⁶	0/46		1/49 (2)			2/46 (4)		
Leibold (1966) ¹⁷				2/59 (3)			11/59 (19)	
Ferebee et al. (1966) ¹⁸	4/271 (2)							
Bobrowitz (1966) ¹⁹	1/85 (1)				1/89 (2)			
Bobrowitz & Robins (1967) ²⁰								
Tai & Chen (1968) ²¹					1/100 (1)			
Adel (1969) ²²					10/78 (13)*			
Citron (1969) ²³						2/34 (6)		
Horsfall (1969) ²⁴					3/68 (4)			
Radenbach (1969) ²⁵					6/300 (2)			
Wäre (1969) ²⁶					2/113 (2)			
Pilheu (1970) ¹⁰					0/145			
Roussos & Tsolkas (1970) ²⁷	4/250 (2)							
Schütz (1970) ²⁸					0/31			
Tiburtius (1970) ²⁹					9/300 (3)			
Lees et al. (1971) ³⁰					1/72 (1)			
Acquinas et al. (1972) ³¹					2/36 (6)			
BMRC (1973) ³²	3/118 (3)							
Somner et al. (1973) ³³					0/26			
Barron et al. (1974) ³⁴					3/304 (3)			
Hong Kong TB Services (1974) ³⁵					2/107 (2)			
British Thoracic & TB Asso- ciation (1975) ³⁶						0/169		
British Thoracic & TB Asso- ciation (1981) ³⁷						0/341		
TRC Madras (1981) ³⁸	2/120 (2)							
Hong Kong Chest Servi- ces/BMRC(1981) ³⁹					0/239			
DePalma et al. (1989) ⁴⁰						3/53 (6)		
Zn >1 µg/ml								
Zn <0,7 µg/ml						5/31 (16)		
TRC (1997) ⁴¹	0/305							
Jindani et al. (2004) ⁴²		4/1355 (0,3)						
Griffiths et al. (2005) ⁴³					8/139 (6)			

* Dans 6 de ces cas, une détérioration de la fonction rénale a accompagné l'apparition de la névrite optique.
EMB = éthambutol ; BMRC = British Medical Research Council ; TRC = Tuberculosis Research Centre ; Zn = zinc.

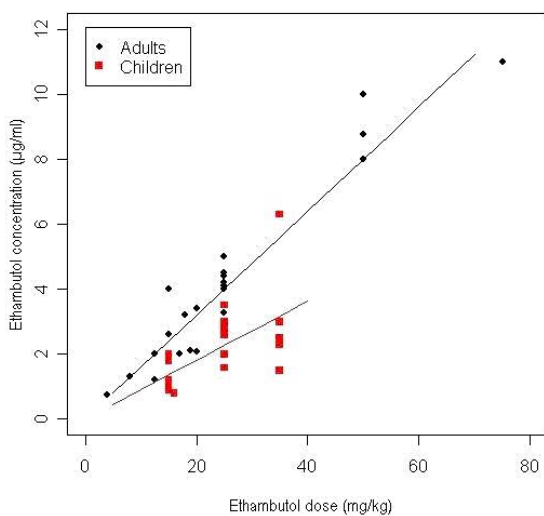


Figure 2 Pic de concentration sérique de l'EMB (µg/ml) chez les adultes et les enfants. Les données utilisées dans la Figure 2 proviennent des articles repris dans les Tableaux 2 et 3. Les deux lignes concernent des adultes : $y = 0,1602 \cdot \text{dose}$ chez les enfants : $y = 0,0906 \cdot \text{dose}$. Les erreurs standard des deux coefficients de pente sont respectivement 0,005833 et 0,009080. EMB = éthambutol.

très élevées d'EMB, par exemple 50 mg/kg/jour¹² et plus tard 25 mg/kg tout au long de la cure, dosage qui a été réduit ultérieurement à 25 mg/kg pendant les deux premiers mois suivi de 15 mg/kg/jour.¹¹ Avec cette dernière réduction, on espérait éviter la toxicité oculaire tout en maintenant une efficacité clinique. L'expérience a toutefois montré qu'aucune dose cliniquement efficace chez l'adulte n'est totalement démunie des dangers de toxicité oculaire. A la fin d'une conférence internationale au sujet de l'EMB, le Dr Aaron Chaves, Directeur des Polycliniques de la Tuberculose du Département de la Santé de New York City, a affirmé : « On en a dit assez pour suggérer que l'éthambutol ne vient pas en compétition avec l'isoniazide, mais il pourrait bien être considéré comme un médicament d'accompagnement et remplacer le PAS. Deux facteurs interviendront à ce propos : le coût et les effets collatéraux ».¹

Les événements qui ont suivi ont confirmé les paroles du Dr Chaves et, aux doses imposées par le risque d'apparition d'une névrite optique, l'EMB a été considéré comme un agent bactériostatique. Sa fonction principale aujourd'hui est de protéger les médicaments qui l'accompagnent contre la résistance, particulièrement en face d'une résistance existante à l'égard de l'INH. La

Tableau 2 Pic moyen des concentrations sériques ($\mu\text{g/ml}$) de l'EMB en rapport avec la dose chez les adultes

Auteurs	n	Dose (mg/kg)	Pic	
Place & Thomas (1963) ⁴⁵	10	50	10	
	10	25	5	
	2	17	2	
Bobrowitz & Gokulnathan(1965) ¹¹	64	25	4.1	
	46	15	2.6	
Peets et al. (1965) ⁴⁴	3	25	5	
Gómez-Pimienta et al. (1966) ⁴⁶	7	20	3.4	
Donomae et Yamamoto (1966) ¹⁶	13	25	4.4	
	6	12.5	1.2	
Place et al. (1966) ¹³	10	4	0.67	
	10	8	1.4	
	10	12.5	2.0	
	10	25	4.0	
	10	50	8.5	
	10	50	4.1	
Horsfall (1969) ²⁴	25	25	4.1	
Eule & Werner (1970) ⁴⁷	10	25	4	
	10	50	8	
	10	75	11	
Lee et al. (1977) ⁴⁸	6	15	4.01	
Israïli et al. (1987) ⁴⁹	Jour 1	17	12.5	3.7
	Jours 4-7	17	12.5	5
	Kumar (1992) ⁵⁰	4	25	8.2
Schall et al. (1995) ⁵¹	4	25	6.4	
	20	7.5	1.45	
Peloquin et al. (1999) ⁵²	A jeun	14	25	4.5
	Pas à jeun	14	25	3.8
Zhu et al. (2004) ⁵³		38	19	2.11
		18	20	2.06
		16	18	3.21

* Volontaires sains.
EMB = éthambutol.

mesure dans laquelle il remplit ce rôle aux doses actuellement recommandées reste l'objet de controverses.

Dans différents milieux liquides et solides, la concentration minimale inhibitrice de l'EMB (CIM) varie de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ à 2,0 $\mu\text{g/ml}$,⁵⁸ de 0,95 $\mu\text{g/ml}$ à 3,8 $\mu\text{g/ml}$ dans le bouillon 7H12 BACTEC, et de 1,9 $\mu\text{g/ml}$ à 7,5 $\mu\text{g/ml}$ sur l'agar 7H10.⁵⁹ Au cours des expériences in vitro, l'EMB est moins bactéricide que l'INH, la RMP et la SM,⁶⁰ et ne semble pas avoir d'influence sur l'activité bactéricide ni de l'INH ni de la RMP lorsqu'il est administré avec ces médicaments, que ce soit seul ou accompagné d'autres produits. Une activité bactéricide bien meilleure a été démontrée in vitro aux concentrations plus élevées (10 $\mu\text{g/ml}$) et après prolongation de l'exposition.⁶¹

Au cours des expériences in vivo chez les cobayes, l'EMB n'a pas réussi à prévenir la progression de la maladie et n'a pas semblé influencer l'activité bactéricide de l'INH ou de la RMP.⁶² On a conclu que l'EMB ne contribuait probablement pas à la stérilisation des lésions TB mais pourrait aider à prévenir la résistance aux médicaments. Ces observations expérimentales semblent confirmées par l'expérience clinique. D'autres expériences in vitro ont mis en évidence que l'activité bactéricide de l'EMB, à l'opposé de celle de la RMP ou de l'INH, n'était pas influencée par les variations de concentration du médicament entre 1,25 $\mu\text{g/ml}$ et 5 $\mu\text{g/ml}$.⁶³⁻⁶⁵ On a considéré que la durée de l'exposition était plus importante que la concentration elle-même.

Tableau 3 Pic moyen de concentrations sériques ($\mu\text{g/ml}$) de l'EMB en rapport avec la dose chez les enfants

Auteurs	N	Dose (mg/kg)	Age années	Pic
Hussels & Otto (1971) ⁵⁴	6	15	2-5	1.2
	6	15	6-9	1.1
	7	15	10-14	0.9
	4	25	2-5	2.0
	7	25	6-9	1.5
	8	25	10-14	2.8
Hussels et al. (1973) ⁵⁵	5	35	2-5	1.5
	9	35	6-9	2.3
	14	35	10-14	3.0
	5	35	2-5	2.5
Benkert (1974) ⁵⁶	9	35	6-9	2.5
	14	35	10-14	6.3
	4	15	3-6	0.9
	4	15	7-10	2.0
Zhu et al. (2004) ⁵³	5	15	11-14	1.8
	5	25	3-6	3.0
	5	25	7-10	2.6
Graham et al. (2006) ⁵⁷	3	25	11-14	3.5
	14	Moyenne	Moyenne	0.78
Graham et al. (2006) ⁵⁷	16	16	5,4	
	18	Moyenne	Moyenne	1.8
		33	5,5	

* Administré avec 10 mg de RMP par kg de poids corporel.
EMB = éthambutol ; RMP = rifampicine.

L'EMB administré comme seule molécule active à des patients porteurs de germes résistants aux autres antituberculeux a entraîné la négativation des cultures chez 36% à 50% des individus.^{11,16,21,66,67} Les échecs ont été fréquemment accompagnés de l'apparition d'une résistance à l'EMB, ceci confirmant l'activité du médicament. L'étude de Gyselen et al. a fourni la meilleure idée des évolutions futures lorsqu'une « négativation de la contagiosité » a été obtenue chez 36 patients recevant l'EMB seul, chez 58% de ceux recevant l'EMB en même temps qu'un autre médicament non utilisé antérieurement, mais chez 83% des sujets recevant l'EMB et le nouvel agent, la RMP.⁶⁷

Plusieurs études anciennes ont comparé différentes doses d'EMB (25 mg/kg suivi de 15 mg/kg vs. 15 mg/kg tout au long de la cure,¹⁹ 25 mg/kg vs. 12,5 mg/kg¹⁵ et 15 mg/kg vs. 6 mg/kg).^{68,69} Elles ont fourni quelques preuves d'un effet lié à la dose concernant la négativation de la contagiosité et la prévention de la résistance aux médicaments. Les résultats de ces études et d'autres études anciennes sont résumés au Tableau 4.

Les essais ultérieurs du médicament se sont concentrés de façon croissante sur l'aspect très important de la stabilisation des lésions reflétée par le taux de rechute et la capacité des médicaments à seconder d'autres produits du régime thérapeutique pour prévenir le développement de la résistance à l'égard des médicaments ou l'extension d'une résistance déjà existante.

Dans une évaluation de la valeur de différents agents dans la prévention de l'émergence de la résistance au médicament d'accompagnement, la résistance à l'INH est apparue dans 4% des cas de combinaison de l'EMB avec l'INH et la résistance à la RMP dans 18% des cas de combinaison de l'EMB avec la RMP.⁷⁰ L'EMB est donc considéré comme n'ayant qu'une capacité modérée à protéger les médicaments d'accompagnement à l'égard de la résistance.⁷¹ En présence d'une résistance à l'INH ou à la SM, l'EMB est apparu dans certaines études

Tableau 4 Efficacité des doses quotidiennes (mg/kg de poids corporel) de l'EMB chez les adultes, 1965-1973

Etude	Régime	Dose d'EMB	Durée de l'évaluation	Patients	Efficacité bactériologique* n (%)
Bobrowitz & Gokulanathan (1965) ¹¹	EMB avec CS/VIO ou PZA	25 & 25/15 25	Au moins 4 mois	28 retraitements	21 (75)
	EMB seul			15 retraitements	
Kass (1965) ¹²⁶	EMB + CPM avec PZA/ETH/CS	50	Au moins 4 mois	24 retraitements	2 (13)
Ferebee et al (1966) ¹⁸ Donomae & Yamamoto (1966) ¹⁶	EMB + INH	6	20 semaines	131 nouveaux cas	122 (93)
	EMB + INH	12.5	6 mois	38 nouveaux cas	30 (73)
	EMB + INH	25	6mois	39 nouveaux cas	38 (98)
	EMB seul 1g par jour	20	6 mois	49 retraitements	20 (41)
	EMB seul 1g tous les 2 jours	20 25/15	6 mois 3 mois	46 retraitements 45 retraitements	12 (26) 28 (58)
Pyle et al (1966) ⁶⁶	EMB + INH	20-30	3 mois	26 nouveaux cas	15 (58)
	EMB + INH		6 mois	23 nouveaux cas	23 (100)
	EMB + INH + SM		3 mois	55 nouveaux cas	40 (69)
	EMB + INH + SM		6 mois	57 nouveaux cas	57 (100)
Corpe & Blalock (1966) ¹⁴	EMB + ETH + KM	25	> 6 mois	118 retraitements	83 (70)
	EMB + INH	25/15	> 4 mois	89 nouveaux cas	71 (95)
Bobrowitz & Robins (1967) ²⁰	EMB + INH	15	> 4 mois	85 nouveaux cas	54 (89)
	PAS + INH	-	> 4 mois	74 nouveaux cas	42 (82)
	EMB seul	25/15	20-121 semaines	14 retraitements	5 (36)
Gyselen et al. (1968) ⁶⁷	EMB + autres médicaments	25/15	29-123 semaines	19 retraitements	11 (58)
	EMB + RMP	25/15	20-70 semaines	12 retraitements	10 (83)
	EMB + INH	25/15	1 an	100 retraitements	45 (46)
Tai & Chen (1968) ²¹	EMB + INH	25/15	1 an	145 nouveaux cas	141 (97)
Pilheu (1970) ¹⁰	EMB + INH	6	1 an	91 nouveaux cas	80 (88) [†]
Doster et al. (1973) ⁶⁹	EMB + INH	15	20 semaines	114 nouveaux cas	105 (91)

* Efficacité bactériologique signifie une négativité de la culture des expectorations.

[†] Huit des 11 échecs de l'EMB à 6 mg/kg mais aucun des 9 échecs de l'EMB à 15 mg/kg étaient résistants à l'INH.

EMB = éthambutol ; CS = cyclosérine ; VIO = viomycine ; PZA = pyrazinamide ; CPM = capréomycine ; ETH = éthionamide ; INH = isoniazide ; SM = streptomycine ; KM = kanamycine ; PAS = acide para-amino salicylique ; RMP = rifampicine.

comme contribuant à un résultat favorable. Dans une évaluation des régimes de 6 mois et de 8 mois, dans lesquels le PZA pouvait être comparé à l'EMB, les patients des séries avec EMB ont un taux de rechute considérablement plus élevé que ce soit après 6 mois ou 8 mois de traitement.⁷² Toutefois, chez les patients porteurs de souches résistantes à l'INH ou à la SM, ceux ayant reçu l'EMB ont répondu de façon plus favorable. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études.⁷³ Il faut noter que dans ces études la dose d'EMB a été de 25 mg/kg pendant la phase initiale intensive quotidienne et de 45 mg/kg au cours de la phase intermittente de continuation. Les dosages d'EMB utilisés actuellement chez les adultes (15 mg/kg et 30 mg/kg) ne représentent respectivement que 60% et 67% de ces doses.

Des études sur l'activité bactéricide précoce (EBA) de l'EMB à la dose de 25 mg/kg de poids ont démontré une EBA substantielle de 0,246, comparable à celle de la RMP qui était de 0,187.⁷⁴ Dans une étude ultérieure, une EBA similaire (0,245) a été signalée ici aussi à la dose de 25 mg/kg.⁷⁵ Comme l'EBA reflète la capacité d'un produit à tuer les bacilles métaboliquement actifs dans la paroi cavitaire, elle pourrait refléter également la capacité d'un agent à protéger les médicaments qui l'accompagnent contre la résistance. A cet égard, on doit noter qu'avec l'EMB à 15 mg/kg, l'EBA est considérablement plus faible (0,05). Ce déclin d'activité lié à la dose, quoique déterminé chez trois patients seulement, est une source de préoccupation.⁷⁴

Dans l'étude la plus récente d'évaluation d'un régime comprenant de l'EMB, ce dernier a été utilisé à des doses entre 15 et 20 mg/kg de poids corporel chez la plupart des patients.⁴² Après une phase intensive similaire d'INH, de RMP, de PZA et d'EMB, les patients ont reçu soit l'INH et la RMP pendant 4 mois, soit l'EMB et l'INH pendant 6 mois. On a constaté qu'un seulement des 23 patients (4%) qui étaient résistants à l'INH au début du traitement et avaient reçu l'INH et la RMP dans la phase de continuation avait rechuté, mais hélas que 11 des 35 (31%) cas qui avaient reçu l'EMB et l'INH dans la phase de continuation avaient rechuté, confirmant à nouveau la faible activité stérilisante de l'EMB et son incapacité à protéger le régime thérapeutiques des conséquences de la résistance à l'INH.

Dès lors, les faits disponibles en provenance d'essais cliniques pratiqués chez des adultes confirment qu'aux dosages que nous sommes obligés d'utiliser en raison des niveaux inacceptables de toxicité à des dosages plus élevés, l'EMB, en fait, est tout au plus un bactériostatique et n'a qu'une influence limitée sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte.

Toxicité de l'éthambutol chez les adultes

Il est nécessaire d'insister encore sur le fait que l'administration de médicaments puissants implique un calcul de risque où l'avantage espéré est mis en balance avec la possibilité d'effets toxiques et d'idiosyncrasie ; mais pour un calcul prudent, il est nécessaire de savoir aussi préci-

sément que possible quels peuvent être le type, le degré et la fréquence du risque ; ainsi que les conditions particulières qui peuvent accroître ou décroître le risque de préjudice... Une information complète servira à nous protéger de deux manières, à la fois contre une crainte injustifiée et aussi contre le risque de témérité.

— T Sollman cité par Kass, 1953⁷⁶

Différents groupes qui ont participé à l'évaluation clinique précoce de l'EMB ont fait des commentaires au sujet des difficultés de l'évaluation de la toxicité oculaire.^{18,20,69} Même chez les patients qui ne recevaient pas l'EMB, on a fréquemment mis en évidence des modifications de l'acuité visuelle. Dans plusieurs études où les cliniciens ignoraient le type d'allocation des patients, une «toxicité» oculaire a été mise en évidence dans les groupes-contrôle. La possibilité d'une toxicité a été suffisante pour pousser les cliniciens prudents à arrêter le médicament. Ferebee et al. ont considéré ce fait comme un «risque psychologique».¹⁸ Les études précoces de l'EMB tendaient à être précises dans leur description de la façon d'évaluer la toxicité ; au contraire, les études ultérieures ne mentionnent parfois pas spécifiquement la toxicité oculaire ou son évaluation ou se basent sur les patients ayant des plaintes avant une évaluation oculaire formelle. Après ces réserves, il faut immédiatement préciser qu'il n'y a aucun doute que la toxicité oculaire de l'EMB soit liée à la dose, que son incidence décroisse avec elle, mais que lors de l'utilisation en pratique clinique, on l'a rencontrée chez des adultes à toutes les doses. Des observations de cas confirment indubitablement que la toxicité oculaire survient à une dose d'EMB de 15 mg/kg. Les données (mais non les exposés de cas) sont résumées au Tableau 1. La Figure 1 illustre le pourcentage de cas chez lesquels une toxicité oculaire est apparue en rapport avec la dose d'EMB.

Le fait que des évaluations raffinées par des ophtalmologistes chez les patients recevant l'EMB ont mis en évidence des anomalies avec une fréquence plus élevée que dans les cas d'évaluation clinique plus superficielle est également gênant.^{40,43,77-80} L'importance de ces anomalies n'est pas certaine tout comme la potentialité qu'aurait une déficience en zinc pour accélérer la toxicité oculaire de l'EMB. Une étude au moins a trouvé une incidence plus élevée de toxicité oculaire chez les patients où la concentration de zinc était faible.⁴⁰ Une autre étude n'a pas trouvé de différence en matière de concentrations sériques de cuivre ou de zinc après 2 mois de traitement par 25 mg/kg d'EMB.⁸¹ Les enfants atteints de TB, particulièrement ceux qui sont co-infectés par le VIH/SIDA, sont très susceptibles d'être déficients en zinc.^{82,83}

Efficacité et toxicité de l'EMB chez les enfants

L'EMB a été utilisé pour le traitement de la TB infantile depuis presque aussi longtemps que pour celui des adultes. Son utilisation a été fréquemment limitée aux enfants âgés de plus de 3 ans en raison des inquiétudes au sujet du risque de toxicité oculaire et de la difficulté d'évaluation de la fonction oculaire chez les jeunes enfants. En ce qui concerne l'efficacité chez les enfants,

il n'y a que peu ou pas d'études réellement satisfaisantes comparant l'utilisation de l'EMB avec celle des autres médicaments. Les premiers articles signalent l'absence de toxicité évidente et se montrent satisfaits de l'existence d'un médicament pour remplacer l'acide para-amino salicylique (PAS) dont l'utilisation entraînait une forte résistance des patients et des troubles gastro-intestinaux. C'est en raison de la nature de la TB infantile que de larges critères cliniques comme l'augmentation de poids et une amélioration de l'état général sont utilisés pour évaluer les succès du traitement. Dans les études chez l'adulte, la négativité de la culture de l'expectoration est un critère de guérison indispensable. Dans certaines études, la résolution des images au cliché thoracique (CXR) a été comparée entre les différents régimes mais à nouveau, bien souvent, la comparaison statistique n'a pas été faite. Beaucoup de cas de maladie de l'enfant sont en outre paucibacillaires, ce qui, même sans traitement, permettrait une guérison dans une proportion significative de cas sans intervention, particulièrement chez les enfants du groupe d'âge de 5 à 10 ans. Il est dès lors difficile d'évaluer avec précision le succès de l'utilisation de l'EMB chez les enfants et nous en sommes réduits à faire appel aux preuves fournies par les études chez l'adulte.

Des cas convaincants de toxicité oculaire induite par l'EMB n'ont pas été signalés chez les enfants,^{6,7} quoique chez deux enfants, on ait arrêté la prise d'EMB par suite de problèmes oculaires mal documentés.^{84,85} Quoique beaucoup d'études signalent principalement qu'un groupe d'enfants a reçu de l'EMB sans aucune toxicité oculaire évidente, d'autres études ont évalué des nombres significatifs d'enfants recevant de l'EMB à des doses variant de 15 à 30 mg/kg de poids corporel en utilisant des techniques de laboratoire et des techniques cliniques sophistiquées avec des résultats négatifs.⁸⁶⁻⁹⁰ De plus, Schmid mentionne, quasi en passant, qu'il a traité 2634 enfants par l'EMB sans aucun signe de toxicité oculaire.⁹¹ On ne peut pas donner trop de crédit aux cas de toxicité oculaire associés à la méningite tuberculeuse puisque la maladie elle-même sera fréquemment responsable de la pathologie décrite.^{92,93} Finalement, on peut se demander si la raison pour laquelle la toxicité n'a pas été rencontrée chez les enfants ne serait pas une exposition insuffisante au médicament en raison des concentrations sériques considérablement plus faibles atteintes chez les enfants aux doses utilisées.

L'expérience concernant l'utilisation de l'EMB chez les enfants est résumée au Tableau 5. Les articles cités dans ce Tableau mettent en évidence que sur 3811 enfants ayant reçu l'EMB, deux seulement (0.05%) ont souffert d'une possible toxicité oculaire.

Pharmacocinétique de l'EMB chez les adultes et les enfants

La vraie dose maximale est la dose la plus élevée qu'un patient peut tolérer avec l'espoir d'arriver à la réponse thérapeutique souhaitée.

—Charles A Peloquin, 1998¹⁰⁶

Dans les études pharmacologiques initiales, les concentrations sériques d'EMB ont été maximales «à environ 2

Tableau 5 Apparition d'une toxicité oculaire associée à l'utilisation d'EMB chez les enfants

Auteurs	n	Age années	Dose d'EMB, mois (mg/kg/jour)	Durée du traitement, mois	Toxicité
Chavarría et al. (1967) ⁹⁴	15	2-16	25	12-24	«... il n'y a pas eu non plus aucune manifestation de toxicité»
Del Principe et al. (1968) ⁹⁵	58	1-12	3(30) puis 3 (15-20)	6	L'EMB a «...toujours été bien toléré»
Chavaria et al. (1970) ⁹⁶	36	0.3-16	1 (25) puis 15	2-6	« Nous n'avons jamais observé de toxicité au cours des 4 années d'utilisation de l'éthambutol.»
Mankodi et al. (1970) ⁸⁴	16	3-12	3 (25) puis 15	8-18	« Chez un enfant, on a observé un oedème minimal du disque optique après 7 mois de traitement; toutefois, sans symptômes visuels.» « Le traitement a été arrêté pendant 4 mois et remis en route sans complication.»
Patwardhan et al. (1970) ⁹⁶	20	0.6-5	25	12	« ... on n'a noté aucun effet toxique»
Schmid (1970) ⁹⁷	80	1-6	25	3-4	« On n'a observé aucune modification.... dans les yeux (vision ou fond de l'œil) »
Simon (1970) ⁹⁸	49	?	15	3	«Dose: 15 mg/kg, parce que les enfants ne peuvent pas décrire suffisamment bien les effets collatéraux»
Pilheu (1970) ¹⁰	34	?	15	12	« Examens ophtalmologiques périodiques ...complets. On n'a noté aucune anomalie visuelle
Mérida de Leon (1971) ⁹⁹	20	3-13	2 (25) puis 15	8-12	Aucune «Pas d'apparition de réduction du champ visuel»
Scheffler (1971) ⁸⁷	60	3.5-15	3 (25) puis 15-20	6 (en moyenne)	«Trouble temporaire de la vision au cours de l'administration d'éthambutol dans deux cas sans connexion avec l'utilisation de l'éthambutol et disparaissant sans interruption du traitement»
Benkert et al. (1974) ⁵⁶	26	3-14	15-25	-	«Pas d'effet collatéral dans aucun cas»
Dingley & Sehgal (1974) ¹⁰⁰	54	2-14	2 (25) puis 4 (15)	6	«.. pas d'anomalies ophtalmologiques détectées chez les patients traités à l'éthambutol»
Bhatia & Merchant (1975) ¹⁰¹	54	0.2-5	3 (25) puis 12 (15)	15	« ...Pas d'effets indésirables dans notre série d'enfants recevant l'éthambutol pendant 6 à 18 mois»
Schmid (1981) ⁹¹	2634	3-14	15-25	6	«... pas de complications et pas de lésions toxiques observées. Pourtant nous avons exécuté des contrôles réguliers de la vue (champ visuel, vision des couleurs et fond de l'œil)»
Gramer et al. (1982) ¹⁰²	6		20	9	« On n'a observé aucune modification significative de l'acuité visuelle, du champ visuel et du seuil moyen rétinien dans le champ central avec des doses cumulatives croissantes d'éthambutol jusqu'à 166 g.»
Junnanond et al. (1983) ⁸⁹	27	5.5-15	20	2-24	«Dans cette étude, on n'a observé aucune modification oculaire anormale chez aucun de nos patients.»
Fox cité par Ramachandran et al. (1986) ⁹²	45	1-15	15-20	9-18	« Il n'y a pas de preuves de toxicité oculaire due à l'éthambutol dans aucune des évaluations chez aucun patient.»
MRC TB & Chest Diseases Unit (1989) ⁷¹	151	< 1-14	6-12 (21%) 13-17 (50%) 18-30 (29%)	≤ 2 (50%) ≤ 6 (86%)	«Dans cette enquête, ...on n'a signalé qu'un seul cas possible de toxicité oculaire sur 151 enfants recevant le médicament, dont beaucoup à des doses supérieures à celles recommandées et pour une période plus longue.»
Mir et al. (1990) ¹⁰³	11	Moyenne 8	15-25	2	« Seul un des enfants a dû interrompre le traitement pour une intolérance au pyrazinamide.»
Seth et al. (1991) ⁹⁰	47	3-13	20	12	«...les enfants ne semblent pas encourir un risque plus élevé de développer des troubles optiques liés à l'éthambutol par comparaison avec les adultes...pourvu que le schéma approprié de dosage soit respecté.»
Singh et al. (1992) ¹⁰⁴	104	0.75-18	15	12-14	« Le protocole de chimiothérapie...a donné des résultats satisfaisants sans aucun effet collatéral.»...
Palme et al. (2002) ¹⁰⁵	250	0-14	15-25	2-12	«...nous n'avons pas trouvé un seul cas de troubles visuels associés au traitement par l'éthambutol...»
Zhu et al. (2004) ⁵³	14	0.2-17	13-26		Troubles visuels transitoires chez un enfant. Poursuite du traitement.

EMB = éthambutol; MRC = Medical Research Council.

heures» et ses pics de concentration ont été de 10 µg/ml et de 6 µg/ml respectivement après des doses de 50 mg/kg et de 25 mg/kg de poids corporel. Les concentra-

tions sériques ont été proportionnelles à la dose et moins de 10% de la dose administrée étaient présents dans le sérum après 24 h. Il n'y a pas de preuve d'une accumula-

tion de la dose même après plus de 3 mois. Dans les 6 h, 28% de la dose orale est excrétée dans l'urine.⁴⁴ Après une dose de 17 mg/kg, on obtient une valeur à 2 h de 2 µg/ml. Un pic quotidien de 5 µg/ml est en association avec une forte efficacité chez la souris² et chez les singes.¹⁰⁷ On a noté que les réponses chez les singes sont « liées à la dose pour des prises quotidiennes allant de 12,5 à 100 mg/kg » et que, lorsque l'EMB est administré avec l'INH, « les niveaux sériques de 0,6 à 2,0 µg/ml sont en association avec les résultats optimaux ».¹⁰⁷

Le pourcentage d'EMB excrété sous forme inchangée a été décrit de manière variée comme étant de 40% à 80%¹⁵ ou de 54% à 67%.⁴⁸ On a également spéculé sur le fait que les variations considérables d'absorption signalées et l'absorption quelque peu retardée observée avec l'EMB pouvaient être dues à des liaisons dans le tractus gastro-intestinal.⁴⁸ Un des articles le plus récemment publié au sujet de la pharmacocinétique de l'EMB chez les enfants a trouvé une absorption lente et incomplète de l'EMB.⁵³

Des études plus sophistiquées ont confirmé les observations déjà citées.^{48,52,53,57,108} Elles ont confirmé que la plus grande partie du médicament (environ 80%) est excrétée dans l'urine sans modification, que le moment de la concentration maximale (T_{max}) tend à être retardé par comparaison avec d'autres médicaments (entre 2 et 4 h) et qu'après un repas, une concentration sérique maximale (C_{max}) plus faible est observée par rapport à une prise à jeun (3,8 µg/ml vs. 4,5 µg/ml après une dose de 25 mg/kg).

A l'exception notoire du système nerveux central, la distribution tissulaire de l'EMB est bonne et les concentrations tissulaires sont plus élevées que celles du sérum ou du plasma chez les patients¹⁰⁵ et chez les animaux d'expérience.^{110,111} Faisant exception à ces observations, dans deux études, la concentration de l'EMB dans le pus des abcès est considérablement plus faible que dans le sérum correspondant.^{50,112}

Les concentrations sériques de l'EMB chez les enfants recevant des doses variant de 15 à 35 mg/kg ont été déterminées par plusieurs groupes,⁵³⁻⁵⁶ mais les enfants infectés par le VIH n'ont été évalués que dans une seule étude.⁵⁷ Toutes ces études ont montré que les concentrations sériques d'EMB chez les enfants sont plus faibles que chez les adultes à des doses similaires. De plus, Hussels et al. ont également trouvé des concentrations sériques plus faibles chez les jeunes enfants que chez les enfants plus âgés.^{54,55} Commentant ces observations, Schmid⁹¹ déclare que dans sa pratique, il a utilisé l'EMB chez les enfants à un dosage de 20 mg/kg, en augmentant celui-ci de 5 mg/kg chez ceux âgés de moins de 3 ans et en le réduisant de 5 mg/kg chez ceux âgés de plus de 11 ans. De cette façon, en prenant en compte les concentrations d'EMB, il pourrait éviter la toxicité tout en obtenant des concentrations efficaces sur le plan thérapeutique (définie comme > 2 µg/ml) chez la majorité des enfants. Il affirme avoir traité 2634 enfants sans rencontrer aucun effet toxique. Il avait recouru à un examen oculaire régulier.

Les concentrations sériques maximales d'EMB publiées chez les enfants et chez les adultes apparaissent respectivement dans les Tableaux 2 et 3 en fonction des

différentes méthodes utilisées ; les concentrations sériques maximales de l'EMB chez les enfants et les adultes sont illustrées à la Figure 2. Les concentrations sériques obtenues chez les adultes et les enfants après des doses similaires d'EMB sont nettement différentes. Cette figure suggère que pour obtenir chez les enfants des concentrations sériques d'EMB équivalentes à celles obtenues chez l'adulte après une dose de 15 mg/kg, il faudrait utiliser une dose de 25 mg/kg ou plus élevée encore. Il faut noter qu'aucune des études pharmacocinétiques publiées n'a inclus des enfants âgés de moins d'un an. Comme la prime enfance est une période de flux particulièrement rapide dans la métabolisation des médicaments et des toxines par l'organisme, des études de la cinétique de l'EMB chez les nourrissons sont indiquées d'urgence.

Plusieurs facteurs influençant la pharmacocinétique sont l'objet de variations liées à l'âge, y compris le ratio de l'eau extracellulaire par rapport à l'eau intracellulaire et l'eau totale du corps, la biotransformation et l'élimination.^{113,114} Ces aspects et d'autres devraient être gardés à l'esprit pour l'évaluation des résultats cités plus haut. Comme l'excrétion de l'EMB est principalement rénale, il faudrait noter que les valeurs d'excrétion glomérulaire augmentent rapidement après la naissance et atteignent les valeurs de l'adulte entre 2.5 et 5 mois après celle-ci.

Recommandations publiées pour l'utilisation de l'EMB chez les enfants

Le résumé des recommandations publiées pour l'utilisation de l'EMB chez les enfants apparaît au Tableau 6. Les dosages recommandés reflètent ceux suggérés par d'autres articles de la littérature contemporaine. Donc, les recommandations antérieures conseillaient 25 mg/kg pendant les 2 premiers mois ou 8 semaines, suivis par 15 mg/kg ; les recommandations ultérieures suggèrent 15 mg/kg tout au long du traitement. Quoique les recommandations plus récentes reflètent une approche plus libérale de l'utilisation de l'EMB chez les enfants, ce fait tend à être contrebalancé par l'utilisation de prises de position «de barrage» telles que «...des précautions particulières peuvent être justifiées ».¹²¹

CONCLUSIONS

Dans le débat au sujet de la dose d'EMB que devraient recevoir les enfants, il y a lieu de prendre en compte plusieurs facteurs :

1. Est-il nécessaire d'exposer les enfants aux mêmes concentrations sériques d'EMB que les adultes ?
2. Si les enfants sont exposés à la même concentration sérique d'EMB que les adultes (et ceci pourrait signifier une dose d'EMB de 25 à 30 mg/kg ou davantage), ne seront-ils pas exposés aux mêmes risques de toxicité oculaire que les adultes ?
3. Les enfants recevant une dose d'EMB de 15 mg/kg atteindront probablement un pic de concentration sérique légèrement supérieur à 1 µg/ml. Comme l'échelle coulissante imposée par l'utilisation de classes de poids corporel s'approche davantage de 20 mg/kg, il semble probable que la concentration sérique moyenne maximale va elle aussi se rapprocher de 2 µg/ml. A la lumière de certaines données expé-

Tableau 6 Recommandations publiées pour le dosage de l'EMB chez les enfants

Source	Dose (mg/kg)		Commentaires
	Quotidienne	Intermittente	
Horne (1990) ¹¹⁵	25/15*	30 (3x/semaine)	« Il est préférable d'éviter l'éthambutol chez les enfants trop jeunes pour subir des tests oculaires objectifs... »
Chaulet et al. (1992) ¹¹⁶	25/15*	-	«...la plupart des pédiatres sont réticents à prescrire de l'éthambutol chez les enfants de moins de 12 ans.»
American Thoracic Society (1994) ¹¹⁷	15-20	-	« L'éthambutol n'est généralement pas recommandé pour les enfants dont l'acuité visuelle ne peut pas être suivie (âge < 8 ans). Toutefois, l'éthambutol doit être envisagé pour tous les enfants dont les germes sont résistants à d'autres médicaments lorsque la sensibilité à l'éthambutol a été démontrée ou est vraisemblable.»
Starke & Correa (1995) ¹¹⁸	15-25	50 (2x/semaine)	« Quoique l'éthambutol n'ait pas été largement utilisé chez les jeunes enfants, la toxicité ophtalmologique chez les enfants n'a pas été signalée avec une dose de 15 mg/kg/jour et le médicament peut être utilisé avec prudence.»
British Thoracic Society (1998) ¹¹⁹	15	30 (3x/semaine) 50 (2x/semaine)	«En raison des effets toxiques possibles mais rares de l'éthambutol sur l'œil, il est recommandé de tester l'acuité visuelle par les tableaux de Snellen avant sa première prescription. Le médicament ne devrait être utilisé que chez les patients qui ont une acuité visuelle raisonnable et qui sont capables d'apprécier et de signaler des symptômes visuels ou des modifications de la vision.... Chez les jeunes enfants et chez ceux qui ont des difficultés de langage, l'éthambutol devrait être utilisé de façon appropriée...»
American Academy of Pediatrics (2000) ¹²⁰	15-25	50 (2x/semaine)	«... l'utilisation de l'éthambutol chez les jeunes enfants dont l'acuité visuelle ne peut pas être suivie exige de soupeser soigneusement les risques et les avantages.»
Rieder (2002) ¹²¹	15 (15-20)	-	« Il a été recommandé de ne pas utiliser l'éthambutol chez les enfants trop jeunes pour que des tests objectifs d'acuité visuelle puissent être pratiqués. Il n'y a toutefois aucune preuve que les enfants soient particulièrement sensibles à la toxicité oculaire et dès lors, l'éthambutol peut être utilisé chez eux. Toutefois, comme l'enfant pourrait être moins susceptible de signaler une toxicité oculaire, des précautions particulières peuvent être justifiées.»
WHO Stop TB Department (2003) ⁴	15 (15-20)	-	« On a pris des précautions compréhensibles pour l'utilisation de l'éthambutol chez les enfants trop jeunes pour signaler une détérioration visuelle précoce, mais l'éthambutol a été utilisé sans risque chez les nourrissons et les jeunes enfants aux dosages recommandés.»
WHO Model Formulary (2005) ⁷	15	-	« Contre-indications: névrite optique; enfants de moins de 5 ans – incapables de signaler des troubles visuels symptomatiques.»
Department of Child and Adolescent Health and Development, WHO (2005) ⁵	20 (15-25)	30 (25-35) (3x/semaine)	

* 25 mg/kg/ pendant 2 mois suivis par 15 mg/kg pendant le reste du traitement
 EMB = éthambutol; WHO = Organisation Mondiale de la Santé; TB = tuberculose

riméntales in vivo et in vitro, cette tactique est peut-être juste suffisante pour atteindre les objectifs quelque peu limités que nous avons pour l'EMB dans les régimes actuels, c'est-à-dire la protection des médicaments d'accompagnement contre la résistance et la prévention d'une extension de la résistance en présence d'une résistance existante.

Les faits publiés indiquent que les pics de concentration sérique d'EMB obtenus chez les enfants sont significativement plus faibles que ceux des adultes recevant une dose similaire en mg/kg de poids corporel. Les données publiées indiquent également que tant l'efficacité que la toxicité de l'EMB chez les adultes sont en relation avec la dose. Avec une dose quotidienne de 15 à 20 mg/kg de poids corporel chez l'adulte, l'EMB ne peut être considéré que comme un bactériostatique qui constituera une mesure de protection contre le développement de la résistance à l'égard des médicaments qui l'accompagnent ainsi que contre l'extension ultérieure d'une résistance existante. En ce qui concerne la toxicité oculaire, celle-ci peut toujours apparaître chez les adultes

à une dose quotidienne de 15 à 20 mg/kg, mais elle est relativement rare et ne surviendra habituellement qu'après plusieurs mois de traitement.

Au vu de ces évidences, on garde le sentiment désagréable que si la toxicité oculaire n'a été observée que si rarement chez les enfants, c'est parce qu'ils sont exposés à des concentrations sériques d'EMB insuffisantes pour avoir une efficacité clinique similaire à celle des adultes. L'implication inverse est que les doses actuellement recommandées d'EMB sont peu susceptibles d'entraîner un risque sérieux de toxicité oculaire chez les enfants et peuvent être recommandées pour l'utilisation par des enfants de tous les âges. Les propositions de Schmid⁹¹ reposent sur une expérience clinique et sur l'utilisation de l'aire de surface corporelle pour le calcul du dosage et représentent un compromis entre l'efficacité et le plus faible risque de toxicité, c'est-à-dire 20 mg/kg réduit à 15 mg/kg chez les enfants âgés de plus de 11 ans et augmenté à 25mg/kg chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Ceci constituerait toutefois un régime quelque peu compliqué à proposer pour l'utilisation dans les conditions des PNT et exigerait des don-

nées considérablement plus importantes pour confirmer sa valeur.

Si l'on prend en compte le nombre d'enfants âgés de moins de 1 an jusqu'à 18 ans qui ont été traités avec l'EMB au moyen de doses variant de 15 à 30 mg/kg/jour sans toxicité oculaire évidente, cette revue de la littérature renforce la recommandation d'un dosage de 20 mg/kg (extrêmes 15 à 25) de poids corporel chez les enfants de tous âges. L'augmentation de la dose d'EMB au dessus de cette limite pour compenser les déficiences de concentrations sériques qui ont été identifiées chez les enfants pourrait bien entraîner un risque accru de toxicité oculaire de l'EMB. Les faits développés dans cette revue de la littérature ont constitué la base de la nouvelle politique de l'OMS recommandant une dose quotidienne de 20 mg/kg (extrêmes 15 à 25) pour le traitement des enfants de tous âges atteints de TB due à des germes sensibles aux médicaments.¹²² Pour le traitement intermittent, on propose des doses de 30 mg/kg (extrêmes 20 à 35) trois fois par semaine ou 45 mg/kg (extrêmes 40 à 50) deux fois par semaine, comme c'est actuellement recommandé chez les adultes. Tout comme chez les adultes, il faut veiller à contrôler l'absence de maladie rénale chez l'enfant puisque celle-ci pourrait entraîner une exposition à une élévation inacceptable des concentrations sériques d'EMB.

Si l'utilisation de l'EMB est imposée par une TB à germes résistants chez un jeune enfant, il semblerait également prudent, en pondérant les dangers relatifs de la toxicité vs. l'efficacité et les dangers de la TB à germes résistants, que l'utilisation d'une marge plus élevée de dose quotidienne (20 à 30 mg/kg) soit prise en considération chez un enfant de n'importe quel âge.

Il va presque de soi qu'un plus grand nombre d'études et de données sont indispensables en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'EMB dans le groupe d'âge pédiatrique, particulièrement chez les nourrissons et les plus jeunes enfants, afin que les décisions thérapeutiques se basent sur des données objectives.

Remerciements

Nous remercions les bibliothécaires de la Bibliothèque Médicale de la Faculté des Sciences de Santé de l'Université Stellenbosch pour leur aide dans la recherche de la littérature. Dermot Maher et Shamin Qazi sont des membres du personnel de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les auteurs sont seuls responsables des opinions émises dans cette publication qui ne représente pas nécessairement les décisions, la politique ou les vues de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Références

- Pfuetze K. Panel discussion: The future of ethambutol and capreomycin in the chemotherapy of tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 1098-1118.
- Thomas J P, Baughn C O, Wilkinson R G, Shepherd R G. A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: (dextro-2, 2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol). *Am Rev Respir Dis* 1961; 83: 891-893.
- Karlson A G. Therapeutic effect of (dextro-2, 2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol) on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 902-904.
- Carr R E, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol. *Arch Ophthalmol* 1962; 67: 566-571.
- World Health Organization. Stop TB Department. Treatment of TB: guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
- Trébuq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 12-15.
- Graham S M, Daley H M, Banerjee A, Salaniponi F M, Harries A D. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? *Arch Dis Child* 1998; 79: 274-278.
- World Health Organization. WHO Model Formulary. Geneva, Switzerland: WHO. <http://mednet3.who.int/EMLib/ModelFormulary/modelFormulary.asp> Accessed December 2005.
- World Health Organization. Department of Child and Adolescent Health and Development. Pocket book of hospital care for children. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva, Switzerland: WHO, 2005.
- Pilheu J. Ambulatory treatment of pulmonary tuberculosis with ethambutol-isoniazid. *Chest* 1970; 58: 497-500.
- Bobrowitz I D, Gokulanathan K S. Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Dis Chest* 1965; 48: 239-250.
- Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Part II. Observations on the efficacy of combinations of ethambutol, capreomycin and companion drugs, including 4-4 diisoammyloxythiosemicarbanalide. *Tubercle* 1965; 46: 166-177.
- Place V A, Peets E A, Buyske D A. Metabolic and special studies of ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 775-795.
- Corpe R F, Blalock F A. Multi-drug therapy including ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 823-830.
- Pyle M M. Ethambutol in the retreatment and primary treatment of tuberculosis: a four-year clinical investigation. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 835-845.
- Donomae I, Yamamoto K. Clinical evaluation of ethambutol in pulmonary tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 849-881.
- Leibold J E. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 904-909.
- Ferebee S H, Doster B E, Murray F J. Ethambutol: a substitute for para-aminosalicylic acid in regimens for pulmonary tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 910-920.
- Bobrowitz I D. Comparison of ethambutol-INH versus INH-PAS in the original treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 921-939.
- Bobrowitz I D, Robins D E. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 428-438.
- Tai F-H, Chen T-C. Studies on combined use of ethambutol and isoniazid in retreatment of drug-resistant cases of pulmonary tuberculosis. *Chinese J Microbiol* 1968; 1: 84-91.
- Adel A. Ophthalmological side-effects of ethambutol. *Scand J Respir Dis* 1969; 50 (Suppl): S55-S58.
- Citron K M. Ethambutol: a review with special reference to ocular toxicity. *Tubercle* 1969; 50 (Suppl): S22-S36.
- Horsfall P A L. Ethambutol in the retreatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Far East Med J* 1969; 7: 213-218.
- Radenbach K L. Results of clinical studies with capreomycin, ethambutol and rifampicin in the Heckeshorn Hospital, Berlin. *Scand J Respir Dis* 1969; 69 (Suppl): 43-53.
- Wäre M, Heinivaara O, Elo R, Tala E. Clinical experience of the retreatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with rifampicin combined with ethambutol and capreomycin. *Scand J Respir Dis* 1969; 50 (Suppl): S59-S63.

- 27 Roussos T, Tsoikas A. The toxicity of myambutol on the human eye. *Ann Ophthalmol* 1970; 2: 578-580.
- 28 Schütz I, Radenbach K L, Bartmann K. The combination of ethambutol, capreomycin and a third drug in chronic pulmonary tuberculosis with bacterial polyresistance. *Antibiot Chemother* 1970; 16: 43-58.
- 29 Tiburtius H. The undesired side-effects of myambutol. *Antibiot Chemother* 1970; 16: 298-301.
- 30 Lees A W, Allan G W, Smith J, Tyrrel W F, Fallon R J. Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin plus ethambutol therapy. *Tubercle* 1971; 52: 182-190.
- 31 Acquinas M, Citron K M. Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years chemotherapy. *Tubercle* 1972; 53: 153-165.
- 32 British Medical Research Council. Co-operative controlled trial of a standard regimen of streptomycin, PAS and isoniazid and three alternative regimens of chemotherapy in Britain. *Tubercle* 1973; 54: 99-129.
- 33 Somner A R, Selkon J B, Walton M, White A B. Drug resistant pulmonary tuberculosis treated with ethambutol and rifampicin in north east England. *Tubercle* 1973; 54: 141-145.
- 34 Barron G J, Tepper L, Iovine G. Ocular toxicity from ethambutol. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 256-260.
- 35 Hong Kong Tuberculosis Treatment Services, Brompton Hospital, British Medical Research Council. A controlled clinical trial of daily and intermittent regimens of rifampicin plus ethambutol in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1974; 55: 1-27.
- 36 British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1975; 1: 119-124.
- 37 British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 141-153.
- 38 Tuberculosis Research Centre, Madras. Ethambutol plus isoniazid for the treatment of pulmonary tuberculosis- a controlled trial of four regimens. *Tubercle* 1981; 61: 13-19.
- 39 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981; 1: 171-174.
- 40 DePalma P, Franco F, Bragliani G, et al. The incidence of optic neuropathy in 84 patients treated with ethambutol. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1989; 12: 80-82.
- 41 Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 509-517.
- 42 Jindani A, Nunn A J, Enarson D A. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1244-1451.
- 43 Griffith D E, Brown-Elliott B A, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace R J. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Dis* 2005; 172: 250-253.
- 44 Place V A, Thomas J P. Clinical pharmacology of ethambutol. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 901-904.
- 45 Peets E A, Sweeney W M, Place V A, Buyske D A. The absorption, excretion, and metabolic fate of ethambutol in man. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 51-58.
- 46 Gómez-Pimienta J L, Hernandez H S, Fernandez L F P, Herrera R P, Oranday O G. Retreatment of pulmonary tuberculosis with ethambutol. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 882-889.
- 47 Eule H, Werner E. Ethambutol-serumspiegel bei unterschiedlicher Dosierung; Vergleich von vier verschiedenen Bestimmungsmethoden Mit 4 Abbildungen. [Ethambutol levels in diverse dosage: comparison of different determination methods]. *Z Erkr Atmungsorgane Folia Bronchol* 1970; 133: 443-448. [In German].
- 48 Lee C S, Gambertoglio J G, Brater D C, Benet L Z. Kinetics of oral ethambutol in the normal subject. *Clin Pharmacol* 1977; 22: 615-621.
- 49 Israili Z H, Rogers C M, El-Attar H. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in patients. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 78-83.
- 50 Kumar K. The penetration of drugs into the lesions of spinal tuberculosis. *Int Orthopaed* 1992; 16: 67-68.
- 51 Schall R, Müller F O, Duursema L, et al. Relative bioavailability of rifampicin, isoniazid and ethambutol from a combination tablet vs. concomitant administration of a capsule containing rifampicin and a tablet containing isoniazid and ethambutol. *Arzneim-Forsch* 1995; 11: 1236-1239.
- 52 Peloquin C A, Bulpitt A E, Jaresko G S, Jelliffe R W, Childs J M, Nix D E. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions with food and with antacids. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 568-572.
- 53 Zhu M, Burman W J, Starke J R, et al. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1360-1367.
- 54 Hussels H, Otto H S. Ethambutol-Serumkonzentrationen im Kindersalter. *Pneumologie* 1971; 145: 392-396.
- 55 Hussels H, Kroening U, Magdorf K. Ethambutol and rifampicin serum levels in children: second report on combined administration of ethambutol and rifampicin. *Pneumologie* 1973; 149: 31-38.
- 56 Benkert K, Blaha H, Petersen K F, Schmid P C. Tagesprofile und Profilverlaufskontrollen von Ethambutol bei Kindern [Plasma levels of ethambutol in children]. *Med Klin* 1974; 69: 1808-1813. [In German].
- 57 Graham S M, Bell D J, Nyirongo S, Hartkoorn R, Ward S A, Molyneux E M. Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status and human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 407-413.
- 58 Otten H. EMB. In: Bartmann K, ed. *Anti-tuberculosis drugs*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1988: pp 197-204.
- 59 Suo J, Cheng C-E, Lin T P, Heifets L B. Minimal inhibitory concentrations of isoniazid, rifampin, ethambutol and streptomycin against *M. tuberculosis* strains isolated before treatment of patients in Taiwan. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 999-1001.
- 60 Dickinson J M, Aber V R, Mitchison D A. Bactericidal activity of streptomycin, isoniazid, rifampin, ethambutol and pyrazinamide alone and in combination against *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 627-635.
- 61 Gangadharam P R, Pratt P F, Perumal V K, Iseman M D. The effects of exposure time, drug concentration, and temperature on the activity of ethambutol versus *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1478-1482.
- 62 Dickinson J M, Mitchison D A. Bactericidal activity in vitro and in the guinea pig of isoniazid, rifampicin and ethambutol. *Tubercle* 1976; 57: 251-258.
- 63 Jenne J W, Beggs W H. Correlation of in vitro and in vivo kinetics with clinical use of isoniazid, ethambutol and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 1013-1021.
- 64 Kuck N A, Peets E A, Forbes M. Modes of action of ethambutol on *Mycobacterium tuberculosis*, strain H37Rv.

- Am Rev Respir Dis 1963; 87: 905-906.
- 65 Hobby G I, Lenert T F. Observations on the action of rifampin and ethambutol alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 292-295.
- 66 Pyle M M, Phuente K H, Pearlman M D, de la Huerza, Hubble R H. A four-year clinical investigation of ethambutol in initial and re-treatment cases of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 428-441.
- 67 Gyselen A, Verbist L, Cosemans J, Laquet L M, Vandenberg E. Rifampin and ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 933-943.
- 68 Murray F J. US Public Health Service experience with ethambutol. Vienna, Austria: International Congress of Chemotherapy, 1967; 6: 339-382.
- 69 Doster B, Murray F J, Newman R, Woolpert S F. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 177-190.
- 70 Mitchison D A. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med Bull* 1984; 40: 84-90.
- 71 Mitchison D A. The action of anti-tuberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219-225.
- 72 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle* 1979; 60: 201-210.
- 73 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 4 three-times weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle* 1982; 63: 89-98.
- 74 Jindani A, Aber V R, Edwards E A, Mitchison D A. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-949.
- 75 Botha F J H, Sirgel F A, Parkin D P, van de Wal B W, Donald P R, Mitchison DA. Early bactericidal activity of ethambutol, pyrazinamide and the fixed dose combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in patients with pulmonary tuberculosis. *S Afr Med J* 1996; 86: 155-158.
- 76 Kass I. Chemotherapy regimens used in retreatment of pulmonary tuberculosis. Observations on the efficacy of combinations of kanamycin, ethionamide and either cycloserine or pyrazinamide. *Tubercle* 1965; 46: 151-165.
- 77 Yiannikas C, Walsh J C, McLeod J G. Visual evoked potentials in the detection of subclinical effects secondary to ethambutol. *Arch Neurol* 1983; 40: 645-648.
- 78 Polak C P, Leys M, van Lith G H M. Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol oculotoxicity. *Ophthalmologica* 1985; 191: 223-226.
- 79 Joubert P H, Strobele J G, Ogle C W, van der Merwe C A. Subclinical impairment of colour vision in patients receiving ethambutol. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 213-216.
- 80 Salmon J F, Carmichael T R, Welsh N H. Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 192-196.
- 81 Campbell I A, Elmes P C. Ethambutol and the eye; zinc and copper. *Lancet* 1975; 2: 711.
- 82 Ferguson E L, Gibson R S, Opere-Obishaw C, Ounpuu S, Thompson L U, Lahrfield J. Zinc nutriture of preschool children living in two African countries. *J Nutr* 1993; 123: 1487-1496.
- 83 Roy M, Kumar L, Prasad R. Plasma zinc in Indian childhood tuberculosis: impact of anti-tuberculosis therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 719-725.
- 84 Mankodi N A, Amdekar Y K, Desai A G, Patel D, Raichue G S. Ethambutol in unresponsive childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1970; 7: 202-211.
- 85 Medical Research Council, Tuberculosis and Chest Diseases Unit. Management and outcome of chemotherapy for childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1004-1012.
- 86 Chavarria A G, Villarruel H R, Aguirre P T, Corvacho J C. Evaluacion clinica del etambutol en 36 niños tuberculosos estudiados durante cuatro años. *Neumol Cir Torax Méx* 1970; 31: 39-47. [In Spanish]
- 87 Scheffler N K. Augenuntersuchungen bei der behandlung mit Ethambutol in zwei verschiedenen Dosierungen im Kindersalter. *Pneumologie* 1971; 145: 396-400. [In German].
- 88 Nagy A, Fodor F, Avéd N, Chiriță-Pall E, Szabó I. Studiu privind toxicitatea oculară a etambutolui. [Study of the toxicity of ethambutol]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftziol Pneumoftziol* 1980; 29: 163-166. [In Romanian].
- 89 Jannanond C, Chotibut S, Lawtiantong T. Safety evaluation of ethambutol in children. *J Med Ass Thailand* 1983; 66: 77-79.
- 90 Seth V, Khosla P K, Semwal O P, D'Monty V. Visual evoked responses in tuberculous children on ethambutol treatment. *Indian Pediatr* 1991; 28: 713-717.
- 91 Schmid P C. Ethambutol- und Rifampicin-verträglichkeit und -dosierung im Kindesalter [Ethambutol and rifampicin --- tolerance and dosages in childhood]. *Pädiat Prax* 1981; 25: 207-209. [In German].
- 92 Ramachandran P, Duraipandian M, Nagarajan M, Prabhakar R, Ramakrishnan C V, Tripathy S P. Three chemotherapy studies of tuberculous meningitis in children. *Tubercle* 1986; 67: 17-29.
- 93 Prachakvej P, Subharnghakhen I. Visual loss from ethambutol. *Siriraj Hosp Gaz* 1979; 31: 908-912.
- 94 Chavarria A G, Villarruel H R, Aguirre P T, López J P. El etambutol asociado a isoniácida en el tratamiento de la tuberculosis en el niño. *Rev Mexicana Pediatr* 1967; 36: 194-200. [In Spanish].
- 95 Del Principe A, Caione C, Zamparelli F. Prime applicazioni dell'etambutolo nella terapia della tubercolosi infantile. *Annali Dell'Istituto 'Carlo Forlanini'* 1968; 28: 42-73. [In Italian].
- 96 Patwardhan P, Bhatia M, Merchant S M. Ethambutol in primary childhood tuberculosis. *Indian Pediatr* 1970; 7: 194-201.
- 97 Schmid P C. Discussion on myambutol (ethambutol). *Antibiot Chemother* 1970; 16: 305-315.
- 98 Simon K. Discussion on myambutol (ethambutol) *Antibiot Chemother* 1970; 16: 308-309.
- 99 Mérida de León J C. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar con isoniácida y jarabe de myambutol en niños. *Revisita del Colegio Medico de Guatemala* 1971; 22: 48-55. [In Spanish].
- 100 Dingley H B, Sehgal K L. Treatment of pulmonary tuberculosis in children - a controlled study. *Indian Pediatr* 1974; 11: 289-295.
- 101 Bhatia M P, Merchant S M. Comparative study of antitubercular drugs in the management of primary complex. *Indian Pediatr* 1975; 12: 1197-1203.
- 102 Gramer R E, Jeschke R, Krieglstein G K. Zur computergesteuerten Gesichtsfeldkontrolle bei Kindern mit Ethambutol-Medikation. *Klin Pädit* 1982; 194: 52-55. [In German].
- 103 Mir E S, Canadell M G, Salinas F C, et al. Tratamiento de seis meses en tuberculosis pulmonar infantil. Revision de 11 casos. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 303-306. [In Spanish].
- 104 Singh S B, Saraf S K, Singh L I, Srivastava T P. Osteoarticular tuberculosis in children. *Indian Pediatr* 1992; 29: 1133-1137.

- 105Palme I B, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Gieseke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1053-1061.
- 106Peloquin C A. Serum concentrations of antimycobacterial drugs. *Chest* 1998; 113: 1154-1155.
- 107Schmidt L H. Studies on the anti-tuberculosis activity of ethambutol in monkeys. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 747-758.
- 108Lee C S, Brater D C, Gambertoglio J G, Benet L Z. Disposition kinetics of ethambutol in man. *J Pharmacokin Biopharm* 1980; 8: 335-346.
- 109Elliott A M, Berning S E, Iseman M D, Peloquin C A. Failure of drug penetration and the acquisition of drug resistance in chronic tuberculous empyema. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 463-467.
- 110Kelly R G, Kaleita E, Eisner H J. Tissue distribution of (¹⁴C) in mice. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 689-690.
- 111Liss R H, Letourneau R J, Schepis J P. Distribution of ethambutol in primate tissues and cells. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 529-532.
- 112Tuli S M, Kumar K, Sen P C. Penetration of antitubercular drugs in clinical osteoarticular lesions. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 362-368.
- 113Rylance G, Barnes N D, Craft A W, George A W, Milner A D. Drug response determinants. In: *Drugs for children*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 1987: 7-19.
- 114McCarver G. Applicability of the principles of developmental pharmacology to the study of environmental toxicants. *Pediatrics* 2004; 113: 969-972.
- 115Horne N W. Drugs used in chemotherapy. In: *Modern drug treatment of tuberculosis*. 7th ed. London, UK: Chest, Heart and Stroke Association, 1990.
- 116Aït Khaled N, Anane T, Baghriche M, et al. Treatment of tuberculosis in children. In: *Children in the tropics. Childhood tuberculosis, still with us*. Paris, France: International Children's Centre, 1992: 196-197.
- 117American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
- 118Starke J R, Correa A G. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 455-470.
- 119Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
- 120American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL, USA: American Academy of Pediatrics, 2000.
- 121Rieder H L. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
- 122World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity. Literature review and recommendation for daily and intermittent dosage in children. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.