

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose

Module 5 : prise en charge
de la tuberculose chez les
enfants et les adolescents



Organisation
mondiale de la Santé

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose

Module 5 : prise en charge
de la tuberculose chez les
enfants et les adolescents



Organisation
mondiale de la Santé

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]

ISBN 978-92-4-005820-0 (version électronique)

ISBN 978-92-4-005821-7 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2022

Certains droits réservés. La présente œuvre est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation du logo de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>).

Citation suggérée. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <https://apps.who.int/iris/?locale-attribute=fr&>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <https://www.who.int/fr/copyright>

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non-responsabilité. Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'OMS a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Graphisme : Infis Communication

Contents

Remerciements.....	v
Sigles et abréviations.....	ix
Définitions.....	xi
Résumé.....	xvii
1. Introduction.....	1
1.1 Généralités.....	1
1.2 Justification de ces lignes directrices unifiées de 2022.....	2
1.3 Objectifs de ces lignes directrices unifiées de 2022.....	2
1.4 Public cible.....	3
1.5 Recommandations de l'OMS pour la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.....	3
1.6 Domaines concernés par la mise à jour des lignes directrices.....	4
1.7 Publication, diffusion, évaluation et expiration.....	7
1.8 Structure du document.....	8
2. Dépistage et investigation des contacts.....	11
3. Prévention de la tuberculose.....	13
4. Approches diagnostiques de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.....	19
4.1 Utilisation du test Xpert MTB/RIF Ultra sur les échantillons de liquide d'aspiration gastrique et de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine.....	20
4.2 Algorithmes de décision thérapeutique pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les enfants âgés de moins de 10 ans.....	25

4.3 Recommandations unifiées sur les tests et les approches diagnostiques de la tuberculose pertinentes pour les enfants et les adolescents.....	30
5. Traitement de la tuberculose-maladie chez les enfants et les adolescents.....	37
5.1 Raccourcissement de la durée du traitement chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose non sévère.....	38
5.2 Schémas thérapeutiques pour le traitement de la méningite tuberculeuse chez les enfants et les adolescents.....	44
5.3 Traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine chez les enfants.....	49
5.4 Recommandations unifiées sur le traitement de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.....	64
6. Modèles de soins antituberculeux pour la détection des cas et la fourniture du TPT chez les enfants et les adolescents.....	69
6.1 Modèles de soins intégrés, centrés sur la famille et décentralisés pour fournir des services antituberculeux aux enfants et adolescents.....	71
6.2 Recommandations unifiées sur les modèles de soins antituberculeux pertinentes pour les enfants et les adolescents.....	77
7. Situations particulières.....	79
8. Priorités de la recherche.....	83
9. Références bibliographiques.....	87
Annexe 1. Recommandations de l'OMS intégrées dans les lignes directrices sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.....	95
Annexe 2. Tableau supplémentaire.....	97

Annexes disponibles sur le Web :

Annexe 1 disponible sur le Web : méthodes et groupes d'experts (en anglais, Methods and Expert Panels)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352507/9789240046788-eng.pdf>

Annexe 2 disponible sur le Web : tableaux GRADE récapitulatifs des observations (en anglais, GRADE Summary of Findings Tables)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352508/9789240046795-eng.pdf>

Annexe 3 disponible sur le Web : tableaux GRADE récapitulatifs des décisions basées sur la preuve (en anglais, GRADE Evidence to Decision Tables)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352509/9789240046801-eng.pdf>

Annexe 4 disponible sur le Web : résumé des données non publiées (en anglais, Summaries of unpublished data)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352510/9789240046818-eng.pdf>

Annexe 5 disponible sur le Web : présentation des recommandations unifiées de l'OMS (en anglais, Overview of consolidated WHO recommendations)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352512/9789240046825-eng.pdf>

Remerciements

La production et la rédaction du document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, 2022* ont été coordonnées par Sabine Verkuijl, Annemieke Brands, Kerri Viney et Tiziana Masini, sous la direction de Farai Mavhunga, responsable de l'unité Tuberculose Populations vulnérables, communautés et comorbidités, et sous la direction générale de Tereza Kasaeva, directrice du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Certains collègues de l'unité Prévention, diagnostic, traitement, soins et innovation du Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS, sous la direction de Matteo Zignol, ont également contribué à l'élaboration de ces lignes directrices. Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS tient à remercier l'ensemble des experts ayant participé à l'élaboration de ces lignes directrices.¹

Groupe d'élaboration des lignes directrices

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) était composé de Susan Abdel-Rahman [Children's Mercy Research Institute, États-Unis d'Amérique (États-Unis)], Deepak Agrawal (Aarogyam Paediatrics Hospital, Inde), Shakil Ahmed (Dhaka Medical College, Bangladesh), Elie Akl (American University of Beirut et Center for Systematic Reviews of Health Policy and Systems Research, Liban), Valentina Aksenova (Research Institute of Phthisiopulmonology of the First M.I. Sechenov Moscow State Medical University, Fédération de Russie), Farhana Amanullah (Indus Hospital, Pakistan), Grace Bolie (Programme national de lutte contre la tuberculose, République démocratique du Congo), Chishala Chabala (University Teaching Hospital, Zambie), Gunta Dravniece (PATH, Ukraine), Connie Erkens (KNCV Tuberculosis Foundation, Pays-Bas), Betina Mendez Alcántara Gabardo (Clinical Hospital Federal University of Paraná, Brésil), Stephen Graham (University of Melbourne, Australie), Patrik Hummel (Friederich-Alexander University, Allemagne), Amir M. Khan (Association for Social Development, Pakistan), Margaret Nasil Kal (National TB Programme, Papouasie-Nouvelle-Guinée), Tamara Kredo (South African Cochrane Centre, South African Medical Research Council, Afrique du Sud), Susan Maloney (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), Anna Mandalakas (Baylor College of Medicine ; Texas Children's Hospital, États-Unis), Sushant Mane (Grant Government Medical College et Sir J.J. Group of Hospitals, Inde), Lindsay McKenna (Treatment Action Group, États-Unis), Imran Pambudi (National TB Programme, Indonésie), Phan Huu Phuc (National Paediatric Hospital, Vietnam), Moorine Sekadde (National TB and Leprosy Programme, Ouganda), Kathryn Snow (University of Melbourne, Australie) et Sabira Tahseen (National TB Reference Laboratory, Pakistan).

La réunion du GDG a été co-présidée par Elie Akl, Farhana Amanullah, Stephen Graham et Tamara Kredo.

Groupe d'examen externe

Examineurs externes ayant évalué les présentes lignes directrices : Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Suisse), Anthony Enimil (Komfo Anokye Teaching Hospital, Ghana), Malgorzata Grzemska (ancienne membre du personnel de l'OMS, Pologne), Catherine Hewison

¹ Pour plus d'informations sur les domaines d'expertise, le genre et la répartition géographique des participants, ainsi que sur les déclarations d'intérêts et la gestion des éventuels conflits d'intérêts des membres du GDG et du Groupe d'examen externe, voir l'annexe 1 disponible sur le Web.

(Médecins Sans Frontières, France), Devan Jaganath (University of California San Francisco, États-Unis), Kobto Ghislain Koura [Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (L'Union), France], Celia Martínez de Cuellar (Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay), Ya Diul Mukadi [Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), États-Unis, Rahab Mwaniki]Kenya Aids NGOs Consortium (KANCO), Kenya], Marc Nicol (University of Western Australia,, Australie), Elizabeth Maleche Obimbo (University of Nairobi, Kenya), Peter Owiti (Wote Youth Development Project, Kenya), Nyan Win Phyo (Civil Society Taskforce ; World Vision, Thaïlande), Ramatoulaye Sall (Consultante indépendante, Sénégal), Rina Triasih (Universitas Gadyah Mada, Indonésie) et Eric Wobudeya (Mulago National Referral Hospital, Ouganda ; Makerere University – Johns Hopkins University (MU-JHU) Research Collaboration, Ouganda].

Examineurs des données probantes

Les personnes dont le nom figure ci-dessous ont contribué aux évaluations et fait la synthèse des données probantes pour l'élaboration de ces lignes directrices en utilisant le cadre « population, intervention, comparaison, résultats » (PICO) (les questions PICO détaillées se trouvent à la section 1.6.1).

Question PICO 1 (dépistage de la tuberculose chez les enfants) : Bryan Vonasek (Baylor College of Medicine, États-Unis ; University of Wisconsin, États-Unis) ; Tara Ness, Alexander W Kay, Anna Mandalakas (Baylor College of Medicine, États-Unis) ; Yemisi Takwoingi [University of Birmingham, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (Royaume-Uni)] ; Susan S van Wyk (Stellenbosch University, Afrique du Sud) ; Laura Ouellette (Texas Medical Center Library, États-Unis) ; Ben J Marais (Marie Bashir Institute for Infectious Diseases ; University of Sydney, Australie) et Karen R Steingart (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni).

Question PICO 2a (algorithme intégré de décision thérapeutique pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire) : Ted Cohen et Kenneth S Gunasekera (Yale School of Public Health, États-Unis) ; et James A Seddon (Imperial College London, Royaume-Uni ; Stellenbosch University, Afrique du Sud).

Question PICO 2b (utilisation du test Xpert Ultra sur du liquide d'aspiration gastrique ou des selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine) : Alexander W Kay et Tara Ness (Baylor College of Medicine, États-Unis) ; Yemisi Takwoingi (University of Birmingham, Royaume-Uni) ; Karen R Steingart (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni).

Question PICO 3 (raccourcissement de la durée du traitement chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose pharmacosensible non sévère) : Anna Turkova, Genevieve H Wills, Louise Choo, Krissy LeBeau, Margaret J Thomason, Angela M Crook, Diana M Gibb (University College London, Royaume-Uni) ; Chishala Chabala (University Teaching Hospital, Zambie) ; Helen McIlleron (University of Cape Town, Afrique du Sud) ; Paul Revill, James Love-Koh (University of York, Royaume-Uni) ; Graeme Hoddinott (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Hayley Jones (University of Bristol, Royaume-Uni).

Question PICO 4a et 4b (utilisation de la bédaquiline et du délamanide chez les enfants atteints de TB-MR/RR âgés de moins de 6 ans (bédaquiline) et de moins de 3 ans (délamanide)) : *analyses pharmacocinétiques et de l'innocuité* : Susan M. Abdel-Rahman (Children's Mercy Research Institute, États-Unis) ; *base de données individuelles de patients pédiatriques atteints de tuberculose pharmacorésistante* : Anthony Garcia-Prats (University of Stellenbosch, Afrique du Sud ; University of Wisconsin, États-Unis) ; Vivian Cox, Rory Dunbar, Tina Sachs, Jessica Workman, Rose Brown, Anneke C. Hesselting (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Maria Garcia-Cremades, Kendra Radtke, Alexander Floren, Rada Savic (University of Californie San Francisco, États-Unis) ; Tamara Kreda, Funeka Bango (South African Medical Research Council, Afrique du Sud).

Question PICO 5 (traitement de la méningite tuberculeuse chez les enfants et les adolescents) : Giorgia Sulis, Gamuchirai Tavaziva, Andrea Benedetti, Faiz Ahmad Khan, Geneviève Gore (Université

McGill, Canada) ; Regan Solomons, Ronald van Toorn (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Stephanie Thee (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Allemagne) ; Jeremy Day (University of Oxford, Royaume-Uni) ; Silvia S Chiang (Alpert Medical School of Brown University, États-Unis ; Rhode Island Hospital, États-Unis).

Question PICO 6 (modèles de soins pour la détection des cas de tuberculose et la prévention de la tuberculose dans les milieux où la charge de morbidité liée à la tuberculose est élevée) : Yael Hirsch-Moverman (Columbia University, États-Unis) ; Hamidah Hussain [Interactive Research and Development (IRD) Global, Singapour] ; Daria Szkwarko (Brown University, États-Unis) ; Courtney Yuen (Harvard Medical School, États-Unis).

Question contextuelle 1 (impact socio-économique de la tuberculose sur les familles touchées) : Salla Atkins (Karolinska Institutet, Suède ; Tampere University, Finlande) ; Kristi Sidney-Annerstedt et Knut Lönnroth (Karolinska Institutet, Suède) ; Lauri Heimo et Maria Ribas Closa (Tampere University, Finlande) ; Lieve Vanleeuw (South African Medical Research Council, Afrique du Sud) ; Peter Wambi (Uganda Tuberculosis Implementation Research Consortium, Ouganda) ; Louisa Chenciner (Royal Free London NHS Foundation Trust, Royaume-Uni) ; Uzochukwu Egere (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni) ; Daniel J Carter et Delia Boccia (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni) ; Tom Wingfield (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni ; Liverpool University Hospital NHS Foundation Trust, Royaume-Uni ; Karolinska Institutet, Suède). (Enquêtes sur les coûts supportés par les patients) : Nobuyuki Nishikiori (OMS, Suisse).

Question contextuelle 2 (implication des adolescents atteints ou à risque de tuberculose dans leurs soins) : Silvia S. Chiang (Alpert Medical School of Brown University, États-Unis ; Rhode Island Hospital, États-Unis) ; Patricia Moscibrodzki (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni) ; Leslie A Enane (Indiana University School of Medicine, États-Unis). Contributeurs : Margaux Amara, Meredith B Brooks, Virginia Byron, Jennifer Furin (Harvard Medical School, États-Unis), Sarah Bernays (University of Sydney, Australie ; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni) ; Yaroslava Bondarenko (Bogomolets National Medical University, Ukraine) ; Márcia Cortez Bellotti de Oliveria (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brésil) ; Andrea T. Cruz (Baylor College of Medicine, États-Unis) ; Hernán Del Castillo Barrientos (Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Pérou) ; Anthony Enimil (Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Ghana ; Komfo Anokye Teaching Hospital, Ghana) ; Vivian Faith (Network of TB Champions in Kenya, Kenya) ; Gabriella Ferlazzo (Médecins Sans Frontières, Afrique du Sud) ; Rashida Abbas Ferrand (Rhode Island Hospital, États-Unis ; Biomedical Research and Training Institute, Zimbabwe) ; Graeme Hoddinott (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Petros Isaakidis (Médecins Sans Frontières, Afrique du Sud) ; Evgenia Karayeva (Brown School of Public Health, États-Unis) ; Katharina Kranzer (Rhode Island Hospital, États-Unis ; Biomedical Research and Training Institute, Zimbabwe) ; Homa Mansoor (Médecins Sans Frontières, Inde) ; Ben J Marais (Marie Bashir Institute for Infectious Diseases ; University of Sydney, Australie) ; Lily Meyersohn (Rhode Island Hospital, États-Unis) ; Victoria Oliva Rapoport (Alpert Medical School of Brown University, États-Unis) ; Erika Mohr-Holland (Médecins Sans Frontières, Afrique du Sud) ; Anh Phuong Nguyen (TB Patients Community of Vietnam, Hanoi, Vietnam) ; Joshua Ochieng Oliyo (Committee of African Youth Advisors, Kenya) ; Clemax Couto Sant'Anna (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brésil) ; Saniing'o Saruni (Haydom Lutheran Hospital, Tanzanie) ; Susan M Sawyer (Royal Children's Hospital et Murdoch Children's Research Institute, Australie ; University of Melbourne, Australie) ; H. Simon Schaaf (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; James A Seddon (Imperial College London, Royaume-Uni ; University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Sangeeta Sharma (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Inde) ; Alena Skrahina (The Republican Research and Practica Centre for Pulmonology and TB, Biélorussie) ; Jeffrey R Starke (Baylor College of Medicine, États-Unis) ; Tania A Thomas (University of Virginia, États-Unis) ; Rina Triasih (Universitas Gadjah Mada et Hôpital Dr Sardjito, Indonésie) ; Bazarragchaa Tsogt (Mongolian Tuberculosis Coalition, Mongolie) ; Henry Welch (Baylor College of Medicine, États-Unis ; The University of Papua New Guinea, Papouasie-Nouvelle-Guinée) ; Olga Zvonareva (Maastricht University, Pays-Bas).

Examineurs des données probantes pour la détermination des facteurs contextuels : Olivier Marcy (Université de Bordeaux, France) ; Maryline Bonnet et Manon Lounnas (Institut de Recherche pour le Développement, France) ; Eric Wobudeya [Mulago National Referral Hospital, Ouganda ; Makerere University – Johns Hopkins University (MU-JHU) Research Collaboration, Ouganda] ; Pamela Nabeta (FIND, Suisse) ; Claudia M Denking et Mary Gaeddert (University of Heidelberg, Allemagne) ; Sushant Mukherjee, Mario JP Songane, Jean-François Lemaire et Martina Casenghi (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, Suisse) ; Nyashadzaishe Mafirakureva et Peter J Dodd (University of Sheffield, Royaume-Uni) ; Nancy Medley et Melissa Taylor (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni) ; Susanna S van Wyk (Stellenbosch University, Afrique du Sud) ; Sandy Oliver (University College London, Royaume-Uni ; University of Johannesburg, Afrique du Sud) ; Joanna Orne-Gliemann (Université de Bordeaux, France).

Groupe directeur de l'OMS

Le Groupe directeur de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices était composé des personnes suivantes : Annabel Baddeley, Lice Gonzalez Angulo, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Charalambos Sismanidis (Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS) ; Martina Penazzato, Département Programmes mondiaux de lutte contre le VIH, l'hépatite et les infections sexuellement transmissibles ; Bernadette Cappello, Lorenzo Moja (Département de l'OMS Politique et normes pour les produits de santé) ; Marie Valentin (Département de l'OMS Réglementation et préqualification) ; Corinne Simone Collette Merle (Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales de l'OMS) ; Valentina Baltag, Wilson Milton Were (Département de l'OMS Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, et vieillissement) ; Lina Mahy (Département de l'OMS Nutrition et de la sécurité sanitaire des aliments) ; Chiara Servili (Département de l'OMS Santé mentale et usage de substances psychoactives) ; Sarah Rylance (Département de l'OMS Prise en charge des maladies non transmissibles) ; Ogtay Gozalov (Bureau régional de l'OMS pour l'Europe) ; Mukta Sharma (Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est) ; Kyung Hyun Oh (Bureau régional de l'OMS pour la Région du Pacifique occidental) ; Pedro Avedillo (Organisation panaméricaine de la santé) ; KENZA Bennani, Martin van den Boom (Bureau régional de l'OMS pour la Région de la Méditerranée orientale) ; et André Ndongosieme (Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique).

Autres contributeurs

Pete Dodd (Sheffield University, Royaume-Uni), Anneke Hesselink (Stellenbosch University, Afrique du Sud), Oliver Marcy (Université de Bordeaux, France), Nicole Salazar-Austin (Johns Hopkins University, États-Unis), James Seddon (Imperial College London, Angleterre) sont intervenus en tant que conseillers techniques lors de la réunion du GDG.

Les personnes suivantes ont participé en qualité d'observateurs à la réunion du GDG : Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Suisse) ; Charlotte Colvin (USAID, États-Unis) ; Anne Detjen (UNICEF, États-Unis) ; Thomas Gradel (Unitaid, Suisse) ; Brian Kaiser (Stop TB Partnership Global Drug Facility, Suisse) ; Michael McCaul (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Lawrence Mbuagbaw (St Joseph's Healthcare, Canada) ; Celeste Naude (University of Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Oxana Rucsineanu (TB Community Advisory Board) ; Anna Scardigli (Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Suisse) ; Cherise Scott (Unitaid).

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose remercie également le Comité d'examen des lignes directrices de l'OMS pour l'examen et l'approbation des présentes lignes directrices.

Financement

Cette mise à jour a été financée par des subventions accordées à l'OMS par Unitaid et l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID).

Sigles et abréviations

ASC	agent de santé communautaire
BCG	bacille Calmette-Guérin
DTG	dolutégravir
E	éthambutol
Eto	éthionamide
GDF	Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments du partenariat Halte à la tuberculose (en anglais, <i>Global Drug Facility</i>)
GDG	Groupe d'élaboration de lignes directrices (en anglais, <i>Guideline Development Group</i>)
GRADE	système de gradation pour l'examen, l'élaboration et l'évaluation des recommandations (en anglais, <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
GUV	système à rayons ultraviolets germicides (en anglais, <i>germicidal ultraviolet</i>)
H	isoniazide
HEPA	haute efficacité pour les particules aérienne (en anglais <i>high-efficiency particulate air</i>)
IGRA	test de libération de l'interféron gamma (en anglais, <i>interferon-gamma release assay</i>)
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
KSP	plateforme de partage des connaissances sur la tuberculose de l'OMS (en anglais, <i>WHO TB Knowledge Sharing Platform</i>)
LAMP	amplification isotherme induite par boucle (en anglais, <i>loop-mediated isothermal amplification</i>)
LF-LAM	dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (en anglais <i>lateral flow lipoarabinomannan assay</i>)
LPA	test d'hybridation inverse sur bandelette (en anglais, <i>Line Probe Assay</i>)
M	moxifloxacin
ODD	objectif de développement durable
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OSF	flottaison optimisée dans une solution de saccharose (en anglais, <i>optimized sucrose flotation</i>)
PCIME	prise en charge intégrée des maladies de l'enfant
PICO	population, intervention, comparaison, résultats (en anglais <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome, soit PICO</i>)
PNLT	Programme national de lutte contre la lèpre et la tuberculose
PNT	Programme national de lutte contre la tuberculose
R	rifampicine
RAL	raltégravir

SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (en anglais, <i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation</i>)
SL-LPA	test d'hybridation inverse sur bandelette de deuxième intention (en anglais, <i>second-line Line Probe Assay</i>)
SOS	méthode simple en une étape (en anglais, <i>simple one step</i>) pour la préparation des selles
SPK	kit de préparation des selles (en anglais, <i>stool processing kit</i>)
SSP	soins de santé primaires
TAAN	test d'amplification des acides nucléiques
TAR	traitement antirétroviral
TCT	test cutané à la tuberculine
TEP	tuberculose extrapulmonaire
TPI	traitement préventif à l'isoniazide
TPT	traitement préventif de la tuberculose
TB-MR	tuberculose multirésistante
TB-RR	tuberculose résistante à la rifampicine
TB-UR	tuberculose ultra-résistante
USAID	Agence des États-Unis pour le développement international (en anglais, <i>United States Agency for International Development</i>)
US-FDA	Administration des États-Unis en charge des aliments et des médicaments (en anglais, <i>United States Food and Drug Administration</i>)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
Z	pyrazinamide

Définitions

Sauf indication contraire, les termes définis ci-après valent pour le présent document. Ils peuvent avoir des *sens* différents dans d'autres contextes.

Algorithme intégré de décision thérapeutique : diagramme de décision attribuant des scores sur la base de données probantes aux caractéristiques microbiologiques, cliniques et radiologiques dans l'objectif de permettre aux cliniciens de prendre des décisions concernant la mise en route du traitement antituberculeux chez l'enfant.

Cas index de tuberculose : personne, quel que soit son âge, identifiée en premier comme ayant une tuberculose (nouveau cas ou récurrence) au sein d'un foyer déterminé ou dans un milieu comparable dans lequel d'autres personnes peuvent s'être trouvées exposées. L'investigation des contacts s'organise autour du cas index, mais celui-ci n'est pas nécessairement le cas source.

Cas présumé de tuberculose : personne qui a des symptômes ou des signes évocateurs de tuberculose.

Cas source : personne atteinte de tuberculose ayant infecté des personnes d'un autre milieu. Il peut s'agir du patient index ou d'une autre personne qui n'a pas été identifiée.

Consommateurs de drogues : personnes ayant une consommation excessive ou dangereuse de substances psychoactives pouvant avoir des effets nocifs sur leur santé, leur vie sociale, leurs ressources et leur situation au regard de la loi.

Contact domestique : personne qui a vécu sous le même toit que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées sur une durée de 3 mois avant le début du traitement actuel.

Contact : toute personne exposée à une personne atteinte de tuberculose.

Décentralisation : en fonction de la norme en vigueur dans les environnements de recherche utilisés pour la comparaison, il s'agit de la fourniture de services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents, de l'accès à ces services ou de la capacité à les fournir à un niveau du système de santé inférieur au niveau le plus bas où ils sont actuellement fournis habituellement. Dans la plupart des situations, la décentralisation se fait au niveau d'un hôpital de district (hôpital de premier niveau de référence) et/ou au niveau des soins de santé primaires et/ou au niveau communautaire. Les interventions de décentralisation comprennent le renforcement des capacités des différents types d'agents de santé, l'élargissement de l'accès aux services de diagnostic, la mise à disposition des médicaments antituberculeux pour enfants et adolescents, et le suivi des enfants et des adolescents atteints de tuberculose ou sous traitement préventif.

Déficit pondéral : chez les adolescents, correspond généralement à un indice de masse corporelle inférieur à 18,5. Chez les enfants âgés moins de 10 ans, il s'agit généralement d'un score Z du poids pour l'âge inférieur à -2 écarts-types.

Dépistage actif des cas (de tuberculose) : dépistage et tests effectués au sein des communautés, à l'initiative d'un prestataire et réalisés par des équipes mobiles, souvent à l'aide d'appareils de radiographie mobiles et de tests moléculaires rapides. Cette expression est parfois utilisée comme synonyme de « dépistage systématique ».

Dépistage systématique de la tuberculose-maladie : identification systématique, dans un groupe cible prédéfini, des personnes à risque de développer une tuberculose-maladie, à travers l'évaluation des symptômes et l'utilisation de tests, d'examen ou d'autres procédures pouvant être réalisés rapidement. En cas de résultat positif au dépistage, le diagnostic doit être confirmé par un ou plusieurs tests de diagnostic et des évaluations cliniques complémentaires. Cette expression est parfois utilisée comme synonyme de « dépistage actif des cas de tuberculose ». Elle doit être distinguée des tests ciblant l'infection tuberculeuse (au moyen d'un test cutané ou d'un test de quantification de la libération d'interféron gamma).

Établissement hospitalier : établissement de santé où les personnes sont hospitalisées et où un lit leur est attribué pendant la recherche d'un diagnostic et le déroulement d'un traitement et de soins, et ce, pendant au moins une nuit.

Événement indésirable : toute manifestation indésirable survenant chez une personne atteinte de tuberculose au cours du traitement médicamenteux, mais qui n'a pas nécessairement de lien de cause à effet avec ce traitement.

Événement indésirable grave : événement indésirable pouvant entraîner la mort ou une expérience engageant le pronostic vital, une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, une invalidité persistante ou importante ou une anomalie congénitale. Sont inclus les événements indésirables graves qui ne conduisent pas immédiatement à l'un de ces résultats, mais qui nécessitent une intervention pour éviter qu'il ne se produise. Les événements indésirables graves peuvent nécessiter une intervention radicale, comme l'arrêt du médicament soupçonné d'avoir causé l'événement en question.

Forme non sévère de tuberculose pulmonaire (pour la détermination de la durée du traitement d'une tuberculose pharmacosensible) : tuberculose des ganglions lymphatiques intrathoraciques sans obstruction des voies respiratoires ; épanchement pleural tuberculeux non compliqué ; ou maladie paucibacillaire, non caverneuse, limitée à un seul lobe des poumons et sans aspect miliaire.

Gestion programmatique du traitement préventif de la tuberculose : ensemble des activités coordonnées par les prestataires de soins des secteurs public et privé et par la communauté, visant à étendre le traitement préventif de la tuberculose aux personnes qui en ont besoin.

Gradation pour l'examen, l'élaboration et l'évaluation des recommandations (GRADE) : système d'évaluation de la qualité des données probantes et de la force des recommandations. Cette approche est explicite, globale, transparente et pragmatique.²

Identification passive de cas : démarche à l'initiative du patient menant au diagnostic de tuberculose impliquant : une personne atteinte de tuberculose-maladie qui a des symptômes qu'elle identifie comme graves, a accès aux soins, cherche à en bénéficier, et se présente spontanément dans un établissement de soins adapté ; un agent de santé qui évalue correctement que cette personne répond aux critères de tuberculose présumée ; et un algorithme de diagnostic dont la sensibilité et la spécificité sont suffisantes pour diagnostiquer avec succès une tuberculose.

Infection à VIH à un stade avancé : pour un adolescent ou un enfant âgé de 5 ans et plus, une infection à VIH à un stade avancé est définie comme la présence, au moment où il se présente pour recevoir des soins, d'une numération des CD4 < 200 cellules/mm³ ou d'un événement clinique définissant un stade 3 ou 4 de l'OMS. Tous les enfants vivant avec le VIH âgés de moins de 5 ans doivent être considérés comme ayant une infection à VIH à un stade avancé au moment où ils se présentent.

² Le système GRADE est un cadre transparent utilisé pour préparer et présenter des synthèses de données probantes. Il constitue une approche systématique pour la formulation de recommandations de pratique clinique. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008 ; 336 : 924.

Infection tuberculeuse : état de réponse immunitaire persistante à une stimulation par des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*, sans manifestation clinique évidente de tuberculose-maladie. Cet état est désigné par le terme « infection tuberculeuse » pour le distinguer de la « tuberculose-maladie ». Il n'existe pas de test indiscutable pour l'identification directe de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* chez les humains. La plupart des personnes infectées n'ont aucun signe ni symptôme de tuberculose, mais sont à risque de développer une tuberculose-maladie. Le terme « infection tuberculeuse latente » a été remplacé par le terme « infection tuberculeuse ».

Investigation des contacts : identification systématique des personnes, y compris des enfants et des adolescents, qui ont une tuberculose-maladie ou une infection tuberculeuse non diagnostiquée auparavant parmi les contacts d'un patient index atteint de tuberculose dans le foyer et dans des milieux comparables où une transmission est possible. Elle comprend l'identification, l'évaluation clinique et/ou la réalisation de tests, et la fourniture d'un traitement antituberculeux approprié (pour les personnes qui ont une tuberculose confirmée) ou d'un traitement préventif de la tuberculose (pour les personnes qui n'ont pas de tuberculose-maladie).

Malnutrition aiguë sévère : présence d'œdème au niveau des deux pieds ou émaciation sévère (rapport poids sur taille/longueur inférieur à -3 écarts-types/scores Z, ou périmètre brachial à mi-hauteur inférieur à 115 mm).³

Milieu où la transmission de la tuberculose est élevée : milieu où il existe un nombre élevé de personnes ayant une tuberculose-maladie non détectée ou non diagnostiquée, ou dans lequel se trouvent des personnes atteintes d'une tuberculose contagieuse et où le risque de transmission de la tuberculose est élevé. Les personnes atteintes de tuberculose sont particulièrement contagieuses lorsqu'elles ne sont pas traitées ou reçoivent un traitement inadapté. La propagation est augmentée par les procédures susceptibles de générer des aérosols et par la présence de sujets sensibles.

Modèle de prestations de services différenciés pour l'infection à VIH : approche centrée sur la personne visant à simplifier la prestation des services de traitement de l'infection à VIH d'un bout à l'autre de la chaîne de soins, de sorte qu'ils répondent mieux aux besoins des personnes vivant avec le VIH et réduisent les charges inutiles qui pèsent sur le système de santé.

Nombre de personnes à dépister : nombre de personnes chez qui un dépistage doit être réalisé pour permettre le diagnostic d'un cas de tuberculose-maladie.

Nouveau cas : survenue d'un épisode nouvellement enregistré de tuberculose chez une personne qui n'a jamais été traitée contre cette maladie ou qui a pris des médicaments antituberculeux pendant moins de 1 mois.

Observance : degré selon lequel le comportement d'une personne (par exemple, prise de médicaments, suivi d'un régime alimentaire particulier, changement de mode de vie) correspond aux recommandations d'un prestataire de soins ayant été acceptées.

Personne déjà traitée : personne qui a déjà reçu des antituberculeux pendant 1 mois ou plus. Les personnes ayant déjà été traitées peuvent avoir reçu un traitement de première intention pour une tuberculose pharmacosensible ou un traitement de deuxième intention pour une tuberculose pharmacorésistante.

Pneumonie sévère : toux ou difficultés respiratoires avec au moins un des signes suivants :

- Cyanose centrale ou saturation en oxygène <90 % à l'oxymètre de pouls ;
- Détresse respiratoire sévère (par exemple geignement expiratoire ou tirage sous-costal très marqué) ;

³ *Mémento de soins hospitaliers pédiatriques : prise en charge des affections courantes de l'enfance (2e édition)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/187940/9789242548372_fre.pdf, page consultée le 25 mai 2022).

- Signes de pneumonie associés à un signe de gravité (incapacité à téter ou à boire, vomissements persistants, léthargie ou inconscience, convulsions, stridor chez un enfant calme, malnutrition sévère).

Prévalence de base de l'infection à VIH et de la résistance aux antituberculeux : les milieux où la prévalence de l'infection à VIH est élevée sont définis par une prévalence de l'infection à VIH de 1 % ou plus chez les femmes enceintes adultes, ou de 5 % ou plus chez les personnes atteintes de tuberculose. L'OMS n'a pas prévu de définir de valeurs basses, intermédiaires ou élevées pour la prévalence de la résistance à l'isoniazide. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose établiront les définitions qui s'appliqueront à leur pays respectif.

Recherche opérationnelle ou recherche sur la mise en œuvre : dans le cadre du présent document, recherche appliquée visant à développer le socle des connaissances essentielles sur lequel se fonde l'adoption efficace, durable et intégrée des interventions au sein d'un système de santé, afin d'améliorer la santé des patients ou obtenir de meilleurs résultats pour eux. Ce type de recherche vise à combler le décalage entre l'efficacité théorique, l'efficacité réelle et la pratique actuelle, afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles dans la lutte contre les maladies.⁴ La recherche opérationnelle fournit également aux décideurs des informations leur permettant d'améliorer les performances de leurs programmes de santé.⁵

Résultats thérapeutiques et rechute : les catégories de résultats thérapeutiques utilisées dans ce document et le terme « rechute » s'entendent conformément aux définitions approuvées par les programmes de lutte contre la tuberculose, sauf indication contraire.^{6,7}

Soins intégrés centrés sur la famille : les modèles de soins centrés sur la famille font référence à des choix d'interventions fondés sur les besoins, les valeurs et les préférences de l'enfant ou de l'adolescent et de sa famille ou de la personne qui s'occupe de lui. Il peut s'agir d'éducation sanitaire, de communication, de soutien matériel ou psychologique. Les services intégrés font référence aux approches visant à renforcer la collaboration, la coordination et l'harmonisation entre les services de prévention et de soins antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents et d'autres programmes et services en rapport avec la santé de l'enfant, ou l'intégration dans d'autres de ces programmes et services. Il peut s'agir d'intégrer des modèles de soins pour le dépistage, la prévention, le diagnostic et le traitement de la tuberculose à d'autres plateformes de prestation de services existantes pour la santé de la mère et de l'enfant (par exemple, les soins prénatals, la prise en charge communautaire intégrée des cas, la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant) ainsi que d'autres services connexes (par exemple, la prise en charge de l'infection à VIH, la nutrition, la vaccination). Parmi d'autres exemples, on peut citer l'évaluation des enfants et des adolescents atteints de comorbidités fréquemment rencontrées en cas de tuberculose (par exemple, la méningite, la malnutrition, les pneumonies, les maladies pulmonaires chroniques, le diabète et l'infection à VIH) ainsi que les stratégies de santé communautaire visant à intégrer la sensibilisation et l'éducation à la tuberculose chez les enfants et les adolescents, ainsi que le dépistage, la prévention et la recherche des cas de tuberculose au sein de cette population dans les activités de formation et de prestation de services.

Structure de soins ambulatoires : structure de soins où sont réalisés les diagnostics et où les personnes reçoivent un traitement et des soins sans passer de nuit à l'hôpital (par exemple, service de consultations ambulatoires, dispensaire).

Test cutané à la tuberculine (TCT) : injection intradermique d'une combinaison d'antigènes mycobactériens qui provoquent une réaction immunitaire (réaction d'hypersensibilité retardée à la

⁴ *Guide to operational research in programs supported by the Global Fund*. Geneva, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, 2007 (<https://medbox.org/dl/5e148832db60a2044c2d1d88>).

⁵ *Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting*. Geneva, World Health Organization, 2003 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO_RHR_02.18.pdf, page consultée le 25 mai 2022).

⁶ *Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – Révision 2013*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016 (WHO/HTM/TB/2013.2 ; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110724/9789242505344_fre.pdf, page consultée le 25 mai 2022).

⁷ *Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1336957/retrieve>, page consultée le 25 mai 2022).

tuberculine) sous la forme d'une induration qui peut être mesurée en millimètres. Le TCT est utilisé pour diagnostiquer une infection tuberculeuse.

Test de libération de l'interféron gamma (IGRA) : test sanguin utilisé pour rechercher une infection à *Mycobacterium tuberculosis* par la mesure de la réponse immunitaire de l'organisme à la bactérie responsable de la tuberculose.

Test de sensibilité aux médicaments : test in vitro utilisant soit des techniques de génotypage moléculaire pour détecter les mutations conférant une résistance, soit des méthodes phénotypiques pour déterminer la sensibilité à un médicament.⁸

Traitement préventif de la tuberculose (TPT) : traitement offert aux sujets considérés comme à risque de développer une tuberculose-maladie, dans le but de réduire ce risque. Aussi appelé « traitement de l'infection tuberculeuse ».

Tranches d'âge : sauf indication contraire, les termes utilisés dans le présent document sont définis comme suit :

- Nourrisson : âge inférieur à 1 an (12 mois) ;
- Enfant : âge inférieur à 10 ans ;
 - Jeune enfant : âge inférieur à 5 ans ;
- Adolescent : âge compris entre 10 et 19 ans (inclus).
 - Jeune adolescent : âge compris entre 10 et 14 ans.
 - Adolescent plus âgé : âge compris entre 15 et 19 ans.
- Adulte : âge supérieur ou égal à 20 ans.

Tuberculose : état pathologique dû à une infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Dans le présent document, elle est fréquemment désignée par le terme « tuberculose-maladie » pour la distinguer de l'« infection tuberculeuse ».

Tuberculose confirmée bactériologiquement : tuberculose diagnostiquée à l'aide d'un test rapide approuvé par l'OMS, comme le test Xpert[®] MTB/RIF ou le test LF-LAM, d'un examen microscopique de frottis ou d'une culture, réalisés à partir d'un échantillon biologique.

Tuberculose étendue (ou avancée) : présence de lésions cavitaires bilatérales ou de lésions parenchymateuses étendues sur la radiographie thoracique. Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, la maladie avancée est généralement définie par la présence de cavités ou de lésions bilatérales sur la radiographie thoracique.

Tuberculose extrapulmonaire (TEP) (classification) : tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement et dans lequel d'autres organes que les poumons sont touchés (par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques périphériques, l'abdomen, les voies génito-urinaires, la peau, les articulations et les os, les méninges).⁹

Tuberculose extrapulmonaire (TEP) sévère : présence d'une tuberculose miliaire (disséminée) ou d'une méningite tuberculeuse. Chez les enfants et les jeunes adolescents âgés de moins de 15 ans, les formes extrapulmonaires de la maladie autres que les adénopathies (ganglions périphériques ou masse médiastinale isolée sans compression) sont considérées comme sévères.

Tuberculose multirésistante (TB-MR) : tuberculose due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes au moins à la rifampicine et à l'isoniazide.

Tuberculose pulmonaire : tout cas de tuberculose confirmé bactériologiquement ou diagnostiqué cliniquement dans lequel le parenchyme pulmonaire ou l'arbre trachéobronchique est touché, y

⁸ *Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework*. Geneva, World Health Organization, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, page consultée le 25 mai 2022).

⁹ Depuis la consultation d'experts de l'OMS organisée en septembre 2021, la tuberculose des ganglions lymphatiques intrathoraciques est considérée comme une tuberculose pulmonaire chez l'enfant.

compris les cas d'adénopathies tuberculeuses intrathoraciques (médiastinales et/ou hilaires) sans anomalie radiographique des poumons.¹⁰ La tuberculose miliaire est classée parmi les tuberculoses pulmonaires en raison des lésions des poumons. Une personne qui a à la fois une tuberculose pulmonaire et une TEP doit être classée comme atteinte d'une tuberculose pulmonaire.

Tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) : tuberculose due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à la rifampicine. Ces souches peuvent être sensibles à l'isoniazide, résistantes à l'isoniazide (il s'agit alors d'une TB-MR) ou résistantes à d'autres antituberculeux de première ou de deuxième intention. Dans les présentes lignes directrices et ailleurs, les cas de TB-MR et de tuberculose-RR sont souvent regroupés sous la dénomination « TB-MR/RR » et remplissent les conditions requises pour recevoir un schéma thérapeutique contre la TB-MR.

Tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide : tuberculose due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à l'isoniazide et sensibles à la rifampicine.

Tuberculose ultrarésistante (TB-UR) ¹¹

- **Tuberculose-pre-UR :** tuberculose causée par des souches de *Mycobacterium tuberculosis* répondant à la définition de la tuberculose multirésistante (TB-MR) ou de la tuberculose résistante à la rifampicine (tuberculose-RR) et également résistantes à une quelconque des fluoroquinolones.¹²
- **TB-UR :** tuberculose due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* répondant à la définition de la TB-MR/RR et également résistantes à une quelconque des fluoroquinolones ainsi qu'à au moins un autre médicament du groupe A.¹³

¹⁰ Depuis la consultation d'experts de l'OMS organisée en septembre 2021, la tuberculose des ganglions lymphatiques intrathoraciques est considérée comme une tuberculose pulmonaire chez l'enfant.

¹¹ Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, page consultée le 25 mai 2022).

¹² Les fluoroquinolones comprennent la lévofloxacine et la moxifloxacine, selon les recommandations actuelles de l'OMS concernant leur inclusion dans les schémas thérapeutiques courts et dans les schémas thérapeutiques longs.

¹³ Les médicaments du groupe A comprennent actuellement la lévofloxacine ou la moxifloxacine, ainsi que la bédaquiline et le linézolide. La tuberculose-UR est donc une TB-MR/RR résistante à une fluoroquinolone ainsi qu'à la bédaquiline ou au linézolide (ou aux deux). Les médicaments inclus dans le groupe A pourraient évoluer au fil du temps. Par conséquent, le terme « groupe A » est ici approprié et sera, à l'avenir, appliqué à tout médicament du groupe A.

Résumé

Introduction

Les enfants et les jeunes adolescents (âgés de moins de 15 ans) représentent environ 11 % de l'ensemble des personnes atteintes de tuberculose dans le monde. Cela signifie que 1,1 million d'enfants contractent cette maladie chaque année, presque la moitié d'entre eux étant âgés de moins de 5 ans. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT) en notifient moins de la moitié, ce qui signifie qu'il existe d'importantes lacunes dans la détection des cas (1). Ces lacunes s'expliquent notamment par les difficultés que posent le prélèvement des échantillons et la confirmation bactériologique de la tuberculose chez les jeunes enfants, en raison de la nature paucibacillaire de la maladie dans cette tranche d'âge et de l'absence de tests diagnostiques ayant une sensibilité élevée qui puissent être réalisés sur le lieu de soins. En 2020, la pandémie de COVID-19 a eu un impact négatif supplémentaire sur les notifications de cas de tuberculose chez les enfants. Outre ces lacunes dans la détection des cas, en 2020, seul un tiers des enfants âgés de moins de 5 ans qui remplissaient les conditions requises pour recevoir un traitement préventif de la tuberculose (TPT) ont reçu ce traitement. Après avoir contracté une infection tuberculeuse, les jeunes enfants ont un risque particulièrement élevé de développer une tuberculose-maladie, y compris une forme sévère de cette maladie, et la majorité d'entre eux le font dans les quelques mois qui suivent leur exposition et leur infection (2, 3). En plus des enfants et des jeunes adolescents, selon les estimations, plus d'un demi-million d'adolescents plus âgés (entre 15 et 19 ans) développeraient une tuberculose chaque année (4).

Les objectifs de développement durable (ODD) des Nations Unies (5) et la *Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour mettre fin à la tuberculose* (6) fixent des cibles à atteindre d'ici à 2030, à savoir une réduction de 80 % de l'incidence de la tuberculose et une réduction de 90 % des décès dus à la tuberculose par rapport aux niveaux de référence de 2015. En outre, pour accélérer les avancées en vue de réaliser ces objectifs mondiaux, la résolution adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies lors de sa réunion de haut niveau sur la lutte contre la tuberculose qui s'est tenue en septembre 2018 stipule que 40 millions de personnes atteintes de tuberculose (dont 3,5 millions d'enfants) et 1,5 million de personnes atteintes de tuberculose pharmacorésistante (dont 115 000 enfants) seront identifiées et traitées d'ici 2022. Elle stipule également que d'ici 2022, un TPT devra être fourni à au moins 30 millions de personnes (dont 4 millions d'enfants contacts âgés de moins de 5 ans), 20 millions d'autres contacts domestiques (y compris des enfants âgés de 5 ans et plus) et 6 millions de personnes vivant avec le VIH (y compris des enfants) (7).

Justification

Pour aider les pays dans la prévention et la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS a publié en 2014 le document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition, 2016 pour la traduction française)* (8). Depuis la publication de cette deuxième édition, de nouvelles données probantes ont été publiées concernant les approches diagnostiques de la tuberculose, le traitement de la tuberculose pharmacosensible, de la tuberculose pharmacorésistante et de la méningite tuberculeuse, ainsi que

des modèles de soins pertinents pour les enfants et les adolescents. Le présent document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents* (2022) regroupe ces nouvelles recommandations et des recommandations existantes (voir l'[annexe 1](#)), et il remplace les lignes directrices de 2014 (2016 pour la traduction française). Il complète les lignes directrices existantes de l'OMS sur la prise en charge de la tuberculose, en tenant compte des caractéristiques et des besoins spécifiques des tranches d'âges des enfants et des adolescents, et de ceux de leurs parents, des personnes chargées de leurs soins et de leurs familles. Ces lignes directrices sont complétées par le document *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents* (2022), qui fournit des orientations sur la façon de mettre en œuvre les recommandations figurant dans ces lignes directrices.

Objectifs

Les objectifs de ces lignes directrices unifiées de 2022 sont les suivants : fournir aux responsables de l'élaboration des politiques et aux partenaires de mise en œuvre des recommandations fondées sur des données probantes concernant la chaîne de soins destinés aux enfants et aux adolescents ; aider à la mise en œuvre d'activités visant à prévenir la tuberculose chez les enfants et les adolescents à risque ; améliorer la détection des cas de tuberculose et les résultats du traitement chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose en utilisant des modèles de soins efficaces ; et contribuer à la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la tuberculose chez les enfants et les adolescents, conformément aux objectifs mondiaux, notamment ceux définis dans les ODD (5), à la Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose (6) et à la Déclaration politique issue de la réunion de haut niveau de l'Assemblée générale des Nations Unies sur la lutte contre la tuberculose (7).

Public cible

Ces lignes directrices unifiées s'adressent principalement aux PNT, aux programmes de soins de santé primaires (SSP), aux programmes de santé de la mère et de l'enfant, aux programmes nationaux de lutte contre le sida (ou à leurs équivalents dans les ministères de la santé) et aux autres responsables de l'élaboration des politiques sanitaires. Elles s'adressent également aux médecins généralistes et aux pédiatres, aux cliniciens et aux praticiens travaillant dans le domaine de la tuberculose, de l'infection à VIH et/ou des maladies infectieuses dans les secteurs public et privé, le secteur de l'éducation, les organisations non gouvernementales, la société civile et les organisations communautaires, ainsi qu'aux partenaires techniques et aux partenaires de mise en œuvre.

Recommandations sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents

En 2021, l'OMS a convoqué une réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) à l'issue de laquelle huit nouvelles recommandations sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents ont été formulées ([Tableau 1](#)). Un récapitulatif des recommandations unifiées dans les présentes lignes directrices est présenté dans le [Tableau 2](#) ci-dessous.

Un récapitulatif de toutes les recommandations nouvelles et unifiées se trouve dans l'[annexe 5 disponible sur le Web](#).

Tableau 1. Nouvelles recommandations du document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022.*

Approches diagnostiques

- 1 Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Xpert Ultra doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations, le produit d'aspiration nasopharyngée, le liquide d'aspiration gastrique, ou les selles, en lieu et place de l'examen microscopique de frottis, de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(MISE à JOUR : Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test réalisé sur des selles ou du liquide d'aspiration gastrique ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur des expectorations ; très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur du produit d'aspiration nasopharyngée)

- 2 Chez les enfants qui ont une tuberculose pulmonaire présumée et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire peut être posé à l'aide d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique.

(NOUVEAU : Recommandation provisoire conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Schémas thérapeutiques

- 3 Chez les enfants et les adolescents âgés de 3 mois à 16 ans atteints de tuberculose non sévère [sans suspicion ni éléments révélateurs de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/RR)], un schéma thérapeutique de 4 mois (2HRZ(E)/2HR) doit être utilisé.

(NOUVEAU : Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

- 4 Chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de TB-MR/RR, il est possible d'utiliser un schéma thérapeutique entièrement oral contenant de la bédaquiline.

(NOUVEAU : Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)¹⁴

- 5 Chez les enfants âgés de moins de 3 ans atteints de TB-MR/RR, le délamanide peut être utilisé dans les schémas thérapeutiques longs.

(NOUVEAU : Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)¹⁵

- 6 Chez les enfants et les adolescents qui ont une méningite tuberculeuse confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement (sans suspicion ni éléments probants de TB-MR/RR), un schéma thérapeutique intensif de 6 mois (6HRZ(Eto)) peut être utilisé comme option alternative au schéma thérapeutique de 12 mois (2HRZE/10HR).

(NOUVEAU : Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

¹⁴ Cette recommandation s'applique aux recommandations de l'OMS de 2020 sur les schémas thérapeutiques courts et longs contenant de la bédaquiline, et complète ces recommandations : Un schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients éligibles atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR/RR confirmée) qui n'ont pas été exposés au traitement par médicaments antituberculeux de deuxième intention utilisés dans ce schéma pendant plus de 1 mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue (*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*) ; La bédaquiline doit être incluse dans les schémas longs contre la tuberculose multirésistante (TB-MR) pour les patients âgés de 18 ans ou plus (*Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet*) ; La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas longs contre la TB-MR pour les patients âgés de 6 à 17 ans (*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet*) (9).

¹⁵ Cette recommandation complète les recommandations de l'OMS de 2020 sur les schémas thérapeutiques longs contenant du délamanide : Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients âgés de 3 ans et plus atteints de TB-MR/RR recevant des schémas thérapeutiques longs (*Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet*) (9).

Modèles de soins antituberculeux

- 7 Dans les milieux où la charge de tuberculose est élevée, il est possible d'avoir recours à des services antituberculeux décentralisés pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et/ou qui sont exposés à la tuberculose.
(**NOUVEAU** Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)
- 8 Des services intégrés centrés sur la famille peuvent être utilisés en complément des services habituels de soins antituberculeux dispensés aux enfants et aux adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et/ou qui sont exposés à la tuberculose.
(**NOUVEAU** Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Tableau 2. Recommandations figurant dans le document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022*, par chapitre et par sujet

Chapitre	Sujet
Dépistage et Investigation des contacts	Dépistage de la tuberculose dans des populations cibles
	Outils pour le dépistage de la tuberculose
	Conseil et dépistage de l'infection à VIH pour les contacts domestiques et les contacts proches des personnes atteintes de tuberculose
Prévention	Lutte contre l'infection tuberculeuse : mesures administratives
	Lutte contre l'infection tuberculeuse : mesures environnementales
	Lutte contre l'infection tuberculeuse : protection respiratoire
	Vaccination par le BCG : vaccination par le BCG à la naissance comparée à la vaccination à 6 semaines
	Vaccination par le BCG : vaccination sélective par le BCG
	Vaccination par le BCG : nécessité d'une revaccination
	Vaccination par le BCG : vaccination par le BCG chez les nourrissons infectés par le VIH
	Traitement préventif de la tuberculose : identification des populations à inclure pour la recherche d'une infection tuberculeuse et la mise sous traitement préventif de la tuberculose – Personnes vivant avec le VIH
	Traitement préventif de la tuberculose : identification des populations à inclure pour la recherche d'une infection tuberculeuse et la mise sous traitement préventif de la tuberculose – Contacts domestiques (quel que soit leur statut par rapport au VIH)
	Traitement préventif de la tuberculose : identification des populations à inclure pour la recherche d'une infection tuberculeuse et la mise sous traitement préventif de la tuberculose – Autres personnes à risque
	Traitement préventif de la tuberculose : algorithmes pour exclure le diagnostic de tuberculose-maladie

	Traitement préventif de la tuberculose : tests de diagnostic de l'infection tuberculeuse
	Traitement préventif de la tuberculose : options de traitement préventif de la tuberculose
Approches diagnostiques	Utilisation des tests diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché
	Utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra comme tests initiaux chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire
	Utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra comme tests initiaux chez les adolescents et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP (TEP)
	Répétition des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra chez les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire
	Utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra comme tests initiaux de recherche de la tuberculose pulmonaire chez les adultes de la population générale qui ont des signes et des symptômes de tuberculose, des anomalies pulmonaires à la radiographie thoracique, ou les deux
	Utilisation des tests Truenat MTB, MTB Plus et Truenat MTB-RIF Dx chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire
	Utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) automatisés de complexité modérée pour la détection de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide
	Amplification isotherme induite par boucle (LAMP)
	Dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM)
	TAAN à faible complexité pour la détection de la résistance à l'isoniazide et aux antituberculeux de deuxième intention
	Tests LPA de première intention
	Tests LPA de deuxième intention (SL-LPA)
	TAAN à hybridation inverse de haute complexité pour la détection de la résistance au pyrazinamide
Traitement	Traitement des formes sévères de tuberculose pulmonaire chez les enfants
	Traitement des nourrissons âgés de 0 à 3 mois atteints de tuberculose
	Traitement de la tuberculose ostéoarticulaire chez les enfants
	Utilisation de la posologie en trois prises par semaine et de comprimés d'association à dose fixe
	Utilisation de corticostéroïdes pour le traitement de la méningite tuberculeuse
	Schéma thérapeutique de 4 mois associant isoniazide, rifapentine, moxifloxacine et pyrazinamide pour le traitement de la tuberculose pulmonaire pharmacosensible

	Schéma thérapeutique pour le traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide
	Schéma thérapeutique court, entièrement oral et contenant de la bédaquiline pour le traitement de la tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/RR)
	Schémas thérapeutiques longs pour le traitement de la TB-MR/RR
	Schéma thérapeutique associant bédaquiline, prétofermanide et linézolide pour le traitement de la TB-MR avec une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones
	Surveillance par la culture de la réponse des patients au traitement de la TB-MR
Modèles de soins antituberculeux	Éducation sanitaire et conseil
	Interventions visant à favoriser l'observance du traitement
	Options d'administration du traitement
	Soins ambulatoires pour les personnes atteintes de TB-MR
	Modèle décentralisé de soins pour les personnes atteintes de TB-MR
Situations particulières	Dépistage systématique de l'infection à VIH chez les personnes qui ont une tuberculose présumée ou diagnostiquée
	Prophylaxie au cotrimoxazole chez les nourrissons, les enfants et les adolescents vivant avec le VIH
	Recommandations générales sur les conditions requises pour recevoir un traitement antirétroviral (TAR)
	Mise en route du TAR chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose
	Schémas de TAR de première intention
	Schémas de TAR de deuxième intention
	Prise en charge de la malnutrition aiguë sévère
	Prise en charge de la dénutrition modérée
	Investigation des contacts

Différents outils d'aide à la mise en œuvre ont été élaborés sur la base de ces lignes directrices, notamment de nouveaux algorithmes intégrés de décision thérapeutique et un tableau actualisé sur la posologie des antituberculeux de deuxième intention. Après la diffusion de ces lignes directrices, et conformément au processus de mise à jour des lignes directrices de l'OMS, une procédure systématique et continue sera mise en place pour permettre d'identifier et de combler les lacunes constatées dans les données probantes. Si de nouvelles données susceptibles d'avoir un impact sur la base actuelle des données probantes concernant l'une ou l'autre de ces recommandations sont identifiées, ces données seront examinées en vue d'une éventuelle mise à jour de la recommandation concernée. L'OMS encourage toutes les suggestions de questions supplémentaires à inclure dans les futures mises à jour de ces lignes directrices.¹⁶

¹⁶ Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS peut être contacté à l'adresse suivante : gtbprogramme@who.int.

Principales modifications apportées aux lignes directrices de 2014 dans cette version 2022 mise à jour

Le document de 2014 *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition, 2016 pour la traduction française)* (8) comprenait 28 recommandations sur la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. Les lignes directrices unifiées de 2022 reprennent : les recommandations des lignes directrices de 2014 restées valides (essentiellement concernant des sujets qui demeurent les éléments clés d'une prise en charge de qualité de la tuberculose et pour lesquels aucune nouvelle donnée probante n'a pu être examinée) ; les recommandations pertinentes publiées depuis dans d'autres lignes directrices de l'OMS ; et de nouvelles recommandations publiées en 2022. Un récapitulatif des modifications apportées aux lignes directrices de 2014 est présenté dans le tableau supplémentaire figurant à l'annexe 2. En outre, ces lignes directrices unifiées de 2022 concernent les enfants et les adolescents âgés de 0 à 19 ans, alors que les précédentes lignes directrices se concentraient sur les enfants et, dans une moindre mesure, sur les jeunes adolescents (âgés de 10 à 14 ans).

1. Introduction

1.1 Généralités

Les enfants et les jeunes adolescents (âgés de moins de 15 ans) représentent environ 11 % de l'ensemble des personnes atteintes de tuberculose dans le monde. Cela signifie que près de 1,1 million d'enfants contractent cette maladie chaque année, presque la moitié d'entre eux étant âgés de moins de 5 ans. Les PNT en notifient moins de la moitié, ce qui signifie qu'il existe d'importantes lacunes dans la détection des cas (7). Ces lacunes s'expliquent notamment par les difficultés que posent le prélèvement des échantillons et la confirmation bactériologique de la tuberculose chez les jeunes enfants, en raison de la nature paucibacillaire de la maladie dans cette tranche d'âge et de l'absence de tests diagnostiques ayant une sensibilité élevée qui puissent être réalisés sur le lieu de soins (10). En 2020, la pandémie de COVID-19 a eu un impact négatif supplémentaire sur les notifications de cas de tuberculose chez les enfants, avec une diminution de 24 % des notifications par rapport à 2019 (en comparaison, les notifications chez les personnes âgées de 15 ans et plus ont diminué de 18 %). Outre ces lacunes dans la détection des cas, en 2020, seul un tiers des enfants âgés de moins de 5 ans qui remplissaient les conditions requises pour recevoir un traitement préventif de la tuberculose (TPT) ont effectivement reçu ce traitement (7). Après avoir contracté une infection tuberculeuse, les jeunes enfants ont un risque plus important que les personnes des tranches d'âge plus élevées de développer une tuberculose-maladie, y compris une forme sévère de cette maladie, et la majorité d'entre eux le font dans les quelques mois qui suivent leur exposition et leur infection (2, 3). En plus des enfants et des jeunes adolescents, selon les estimations, plus d'un demi-million d'adolescents plus âgés (entre 15 et 19 ans) développeraient une tuberculose chaque année (4).

Les objectifs de développement durable (ODD) des Nations unies (5) et la *Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour mettre fin à la tuberculose* (6) ont fixé des cibles à atteindre d'ici à 2030, à savoir une réduction de 80 % de l'incidence de la tuberculose et une réduction de 90 % des décès dus à la tuberculose par rapport aux niveaux de référence de 2015. En outre, la résolution adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies lors de sa réunion de haut niveau sur la lutte contre la tuberculose qui s'est tenue en septembre 2018 stipule que 40 millions de personnes atteintes de tuberculose (dont 3,5 millions d'enfants) et 1,5 million de personnes atteintes de tuberculose pharmacorésistante (dont 115 000 enfants) seront identifiées et traitées d'ici 2022. Elle stipule également que d'ici 2022, un TPT devra être fourni à au moins 30 millions de personnes (dont 4 millions d'enfants contacts âgés de moins de 5 ans), 20 millions d'autres contacts domestiques (y compris des enfants âgés de plus de 5 ans) et 6 millions de personnes vivant avec le VIH (y compris des enfants) (7).

Pour aider les pays dans la prévention et la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS a publié en 2014 (2016 pour la traduction française) le document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition)*. Depuis la publication de ces lignes directrices, de nouvelles recommandations et de nouvelles orientations sur la prise en charge de la tuberculose ont été publiées dans des lignes directrices de l'OMS et d'autres documents d'orientation sur la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, la prise en charge et les modèles de soins antituberculeux. Nombre de ces recommandations s'appliquent également aux enfants et aux adolescents. En outre, l'OMS dispose

depuis 2021 de nouvelles données probantes relatives à la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. Certaines de ces données ont été obtenues en réponse à une demande spécifique de données sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, formulée par l'OMS en juillet 2020 sous la forme d'une manifestation d'intérêt¹⁷ élaborée en consultation avec l'équipe restreinte du groupe de travail sur la tuberculose chez les enfants et les adolescents.¹⁸ En 2021, l'OMS a reçu les données d'un essai contrôlé randomisé sur le raccourcissement de la durée du traitement chez les enfants atteints de tuberculose non sévère. Cette même année, l'OMS a donc convoqué un Groupe d'élaboration de lignes directrices (GDG) pour examiner les nouvelles données sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. Cette mise à jour des lignes directrices comprend les nouvelles recommandations émises lors de la réunion du GDG en mai et juin 2021 ainsi que les recommandations récentes issues d'autres lignes directrices de l'OMS et qui s'avèrent pertinentes pour la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents (y compris les recommandations validées des lignes directrices précédentes sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants). Cette mise à jour regroupe toutes les recommandations existantes au sein d'un seul ensemble de lignes directrices.

1.2 Justification de ces lignes directrices unifiées de 2022

Depuis la publication du document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition)* (2014, 2016 pour la traduction française) (8), de nombreuses études, notamment des synthèses, des essais contrôlés randomisés, des études observationnelles, des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, des travaux de recherche qualitative et des études coût-efficacité, ont évalué l'impact de différentes interventions. Elles concernent les approches de diagnostic de la tuberculose, le traitement de la tuberculose pharmacosensible, de la tuberculose pharmacorésistante et de la méningite tuberculeuse, ainsi que les modèles de soins antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents. Il était donc devenu opportun d'examiner ces nouvelles données et d'actualiser les recommandations de 2014. D'autres recommandations des lignes directrices de 2014 ont été examinées pour déterminer si elles restaient pertinentes. Il a été décidé d'unifier les nouvelles lignes directrices, en regroupant les nouvelles recommandations concernant les enfants et les adolescents et les recommandations existantes.

1.3 Objectifs de ces lignes directrices unifiées de 2022

Les objectifs des lignes directrices unifiées de 2022 sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents sont les suivants :

1. Fournir aux responsables de l'élaboration des politiques et aux partenaires de mise en œuvre des recommandations fondées sur des données probantes concernant l'ensemble de la chaîne de soins destinés aux enfants et aux adolescents afin d'aider à la mise en œuvre d'activités visant à prévenir la tuberculose chez les enfants et les adolescents à risque et d'améliorer la détection des cas de tuberculose et les résultats du traitement chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose en utilisant des modèles de soins efficaces ; et
2. Contribuer à la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la tuberculose chez les enfants et les adolescents, conformément aux objectifs mondiaux, notamment ceux définis dans les ODD (5),

¹⁷ WHO public call for data on the management of TB in children and adolescents. 24 July 2020. WHO [site web] (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-public-call-for-data-on-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents>, page consultée le 25 mai 2022).

¹⁸ Child and Adolescent TB Working Group (https://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/, page consultée le 25 mai 2022).

la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose (6) et la Déclaration politique issue de la réunion de haut niveau de l'Assemblée générale des Nations Unies sur la lutte contre la tuberculose (7).

1.4 Public cible

Ces lignes directrices unifiées s'adressent principalement aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT), aux programmes de soins de santé primaires (SSP), aux programmes de santé de la mère et de l'enfant, aux programmes nationaux de lutte contre le sida (ou à leurs équivalents dans les ministères de la santé) et aux autres responsables de l'élaboration des politiques sanitaires. Elles s'adressent également aux pédiatres généralistes et aux pédiatres spécialisés, aux cliniciens et aux praticiens travaillant dans le domaine de la tuberculose, de l'infection à VIH et/ou des maladies infectieuses dans les secteurs public et privé, le secteur de l'éducation, les organisations non gouvernementales, la société civile et les organisations communautaires, ainsi qu'aux partenaires techniques et aux partenaires de mise en œuvre.

1.5 Recommandations de l'OMS pour la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents

Les lignes directrices unifiées de 2022 constituent une actualisation substantielle des lignes directrices précédentes publiées en 2014. Elles comprennent : (i) de nouvelles recommandations basées sur l'examen des données probantes récemment publiées et en rapport avec les questions « population, intervention, comparateur et résultats » (PICO) élaborées en vue de la présente mise à jour ; ii) les recommandations concernant les enfants et les adolescents tirées d'autres lignes directrices de l'OMS relatives à la tuberculose publiées depuis 2014 ; et iii) un petit nombre de recommandations tirées des lignes directrices de 2014 qui demeurent inchangées. Les recommandations de cette dernière catégorie portent sur des éléments clés d'une prise en charge de qualité de la tuberculose pour lesquels les données probantes n'ont pas été examinées (par exemple, le dépistage de l'infection à VIH chez les personnes qui ont une tuberculose présumée ou une tuberculose-maladie), ou pour lesquels il n'existait aucune donnée nouvelle. Un récapitulatif des modifications apportées aux lignes directrices de 2014 est présenté dans le tableau supplémentaire figurant à l'[annexe 2](#).

Toutes les informations relatives aux nouvelles recommandations, notamment les données probantes et les justifications, ainsi que les considérations relatives à des sous-groupes de population, à la mise en œuvre ainsi qu'au suivi et à l'évaluation, sont présentées dans ce document. Les autres recommandations de l'OMS pour la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents ont été regroupées sous la forme de tableaux dans les chapitres appropriés. Il est important de noter que le libellé original des recommandations tirées directement des lignes directrices sources a été repris. Dans certaines lignes directrices originales, la définition des tranches d'âge est différente de celle utilisée dans ce document de 2022, et la tranche d'âge des adultes inclut parfois les adolescents âgés de 15 ans et plus. Cette information est alors notée dans les tableaux. Les utilisateurs de la nouvelle version sont invités à se référer aux lignes directrices originales pour obtenir toutes les informations relatives à une recommandation. En outre, l'ensemble des recommandations de l'OMS relatives à la tuberculose sont désormais regroupées dans la plateforme KSP sur la tuberculose de l'OMS¹⁹ qui peut être consultée en fonction de la catégorie de population d'intérêt (par exemple, les enfants ou les personnes vivant avec le VIH) ou par thèmes (par exemple, le diagnostic ou le traitement). Des informations plus détaillées se trouvent à la section 1.7.

Pour plus de facilité, une synthèse exhaustive de l'ensemble des recommandations nouvelles et unifiées est présentée dans l'[annexe 5 disponible sur le Web](#).

¹⁹ WHO TB Knowledge Sharing Platform (<https://extranet.who.int/tbknowledge>).

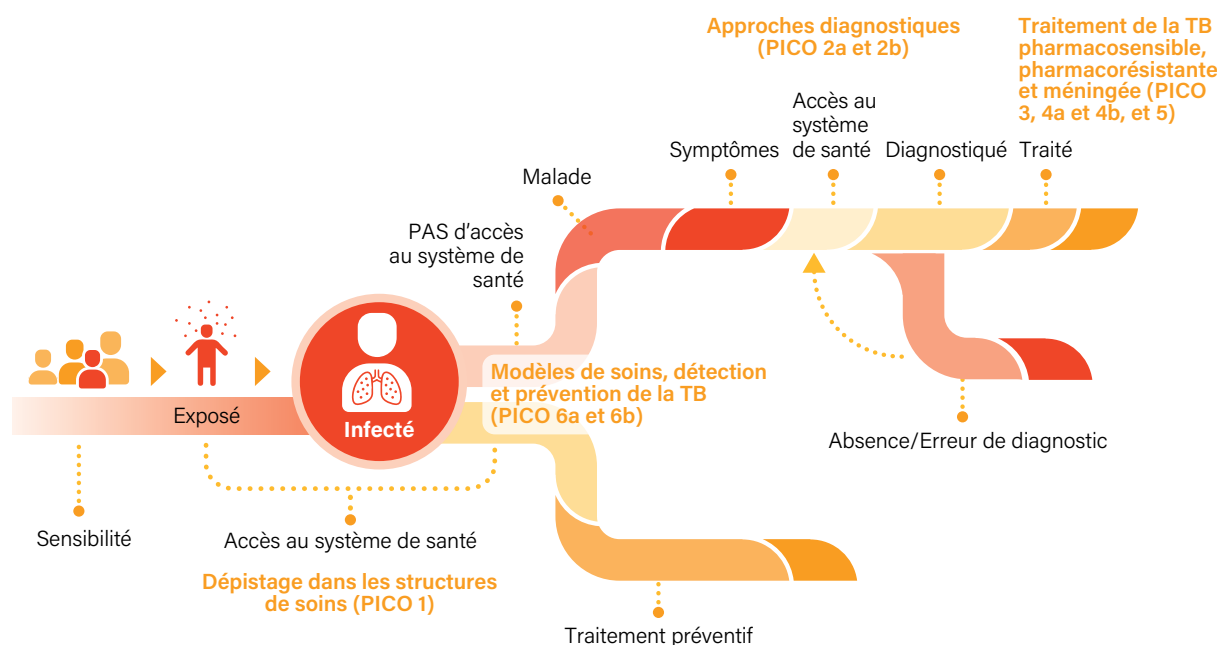
1.6 Domaines concernés par la mise à jour des lignes directrices

La population concernée par ces lignes directrices est celle des enfants et des adolescents, définis comme suit :

- Un enfant est une personne âgée de moins de 10 ans ; et
- Un adolescent est une personne âgée de 10 à 19 ans (inclus).

L'enchaînement des événements survenant entre l'infection tuberculeuse et la tuberculose-maladie chez l'enfant ou l'adolescent, et l'interface entre les différentes étapes des soins (appelées « chaîne de soins »), ainsi que la rétention dans les soins lors de chacune de ces étapes, ont servi de cadre analytique au cours du processus ayant permis de déterminer les domaines à couvrir lors de cette mise à jour des lignes directrices (Figure 1) (70). Cet enchaînement d'événements comprend de multiples étapes, depuis l'exposition à une personne qui a une forme contagieuse de tuberculose, jusqu'à l'infection tuberculeuse qui s'ensuit et, pour certains, la progression vers la tuberculose-maladie. Chacune des étapes de la chaîne de soins requiert la mise en place d'interventions fondées sur des données probantes en vue de réduire la transmission de la tuberculose, de prévenir cette maladie, de permettre son diagnostic précoce et précis, et d'optimiser les résultats du traitement chez les enfants atteints de tuberculose pharmacosensible et chez ceux atteints de tuberculose pharmacorésistante. En outre, des services adaptés aux enfants, aux adolescents et aux familles doivent être mis en place afin d'optimiser l'accès à des soins de haute qualité.

Figure 1 : Chaîne de soins pour les enfants et adolescents exposés à la tuberculose et atteints de tuberculose, avec indication des grands thèmes couverts par les questions PICO et les numéros correspondants, tels que présentés à la section 1.6.1.

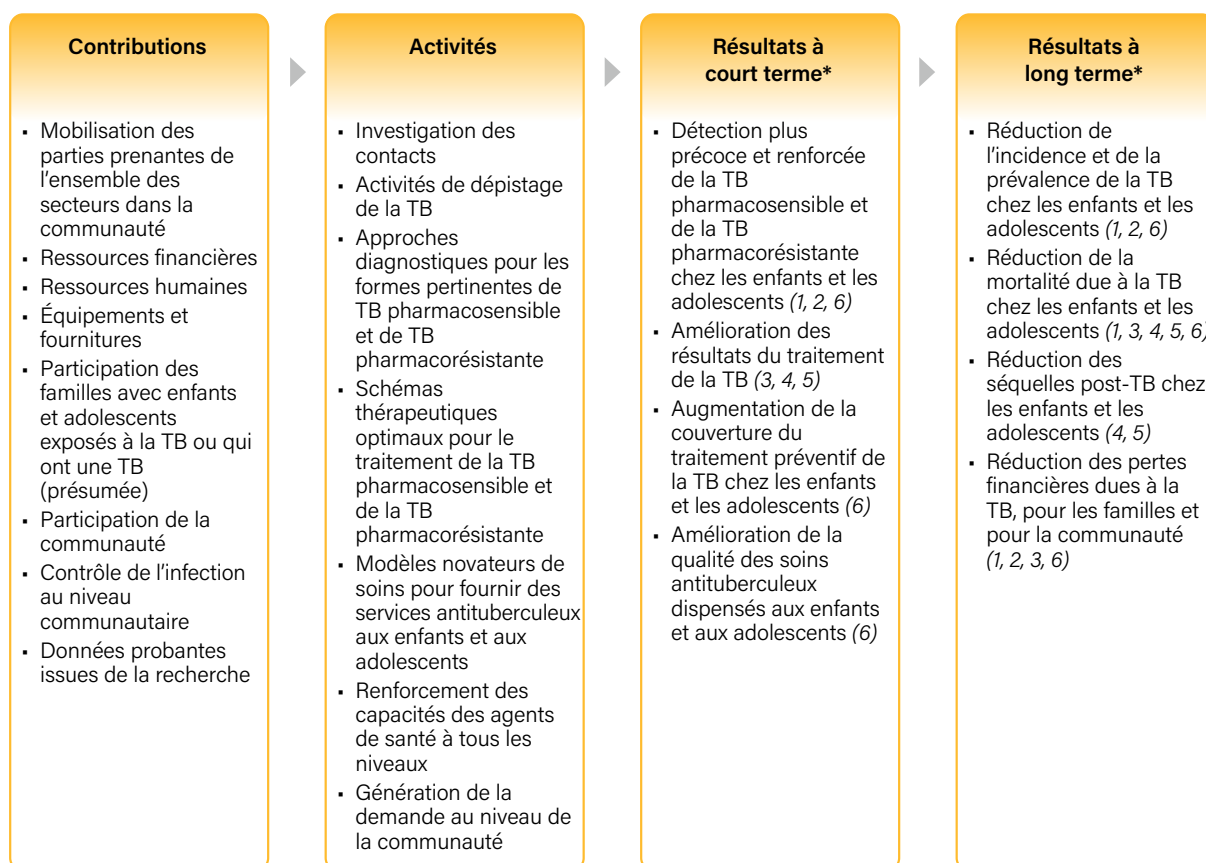


Source : Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, deuxième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019.

TB : tuberculose

Partant de cette conception de la chaîne de soins antituberculeux pour les enfants et aux adolescents, l'apport potentiel des différentes interventions ciblant chacune des étapes de cette chaîne est résumé dans le modèle logique présenté ci-dessous (qui a été le modèle utilisé pour élaborer ces lignes directrices), de même que l'apport potentiel des données probantes pour ce qui est des résultats à court et à long terme (Figure 2).

Figure 2. Modèle logique utilisé pour les lignes directrices sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents



* Les chiffres qui apparaissent dans les colonnes concernant les résultats à court et à long terme renvoient aux questions PICO de la section 1.6.1.

TB : tuberculose

Un groupe directeur de l'OMS a rédigé la version préliminaire d'un ensemble de questions PICO, laquelle a été commentée et approuvée par le GDG au cours d'un webinaire préparatoire. Des revues systématiques ainsi que d'autres types d'études ont été recherchés ou commissionnés pour chacune de ces questions PICO. En outre, deux questions contextuelles prioritaires ont été formulées pour apporter un éclairage supplémentaire sur les éléments à prendre en compte dans la mise en œuvre des soins antituberculeux dispensés aux enfants et aux adolescents. Après examen des données préliminaires, le GDG a recommandé de ne pas poursuivre l'examen de l'une des questions PICO (question PICO 1 sur le dépistage de la tuberculose), car les données probantes relatives à cette question coïncidaient avec celles examinées pour la préparation du document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose* publié en 2021 (11). Par conséquent, cette question PICO n'a pas été examinée par le GDG lors de sa réunion de mai et juin 2021.

1.6.1 Questions PICO

Question PICO 1. Approches de dépistage de la tuberculose chez les enfants âgés de moins de 10 ans

Quels outils de dépistage faut-il utiliser pour le dépistage systématique de la tuberculose-maladie chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont accès aux soins de santé ?

- a. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont accès aux soins de santé dans des milieux où la prévalence de la tuberculose est élevée, faut-il privilégier la radiographie thoracique par rapport à l'utilisation d'une norme de référence composite pour le dépistage systématique de la tuberculose pulmonaire ?
- b. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont accès aux soins de santé dans des milieux où la prévalence de la tuberculose est élevée, faut-il privilégier le dépistage des symptômes par rapport à l'utilisation d'une norme de référence composite pour le dépistage systématique de la tuberculose pulmonaire ?

Question PICO 2. Approches diagnostiques de la tuberculose chez les enfants

- a. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont une tuberculose pulmonaire présumée et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire doit-il être posé à l'aide d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique plutôt qu'en utilisant une norme de référence microbiologique ou composite ?
- b. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire et de résistance à la rifampicine doit-il être posé à l'aide d'un test Xpert Ultra réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique ou des selles plutôt qu'en utilisant une norme de référence microbiologique ou composite ?
 - i. Quelle est l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique ou des selles pour la détection de la tuberculose pulmonaire chez les enfants âgés de moins de 10 ans, par rapport à une norme de référence microbiologique ou composite ?
 - ii. Quelle est l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique ou des selles pour la détection de la résistance à la rifampicine chez les enfants âgés de moins de 10 ans, par rapport à une norme de référence microbiologique ou composite ?

Question PICO 3. Raccourcissement de la durée du traitement chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose pharmacosensible non sévère

Chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose non sévère, faut-il privilégier un schéma thérapeutique d'intervention de 4 mois par rapport au schéma standard de 6 mois correspondant aux lignes directrices de l'OMS ?

Question PICO 4. Traitement de la tuberculose multirésistante/résistante à la rifampicine (TB-MR/RR)

- a. Chez les patients âgés de moins de 6 ans atteints de TB-MR/RR, faut-il privilégier un schéma thérapeutique entièrement oral contenant de la bédaquiline par rapport aux autres schémas thérapeutiques sans bédaquiline correspondant aux lignes directrices de l'OMS ?
- b. Chez les patients âgés de moins de 3 ans atteints de TB-MR/RR, faut-il privilégier un schéma thérapeutique entièrement oral contenant du délamanide par rapport aux autres schémas thérapeutiques sans délamanide correspondant aux lignes directrices de l'OMS ?

Question PICO 5. Traitement de la méningite tuberculeuse pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents qui ont une méningite tuberculeuse pharmacosensible présumée ou confirmée bactériologiquement, faut-il privilégier un schéma thérapeutique intensif de 6 mois à l'utilisation du schéma thérapeutique de 12 mois correspondant aux lignes directrices actuelles de l'OMS ?

Question PICO 6. Modèles de soins à utiliser pour la détection et la prévention de la tuberculose dans les milieux où la prévalence de la tuberculose dans la population générale est de 100 pour 100 000 ou plus

- a. Pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose, faut-il opter pour une décentralisation des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents ou pour une centralisation de ces services (dans les hôpitaux de référence ou les hôpitaux du niveau tertiaire) ?
- b. Pour les enfants et les adolescents exposés à la tuberculose, faut-il recourir à la décentralisation des services antituberculeux ou à la centralisation de ces services (dans les hôpitaux de référence ou les hôpitaux du niveau tertiaire) pour accroître la couverture du TPT chez les enfants et les adolescents éligibles ?
- c. Pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose, faut-il recourir à des services intégrés centrés sur la famille ou à des services standards, non centrés sur la famille et non intégrés ?
- d. Pour les enfants et les adolescents exposés à la tuberculose, faut-il recourir à des services intégrés centrés sur la famille ou à des services standard, non centrés sur la famille et non intégrés pour accroître la couverture du TPT chez les enfants et les adolescents éligibles ?

1.6.2 Questions contextuelles

- a. Quel est l'impact socio-économique de la tuberculose sur les enfants et les adolescents et sur leur famille ?
- b. Comment impliquer de manière optimale dans leurs soins les adolescents atteints de tuberculose ou éligibles au TPT ?

1.7 Publication, diffusion, évaluation et expiration

La version électronique de ces lignes directrices unifiées sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents sera intégrée à la [plateforme KSP sur la tuberculose de l'OMS](#), qui comprend les éléments suivants pour chaque module concernant la tuberculose : i) des lignes directrices unifiées ; ii) des manuels opérationnels comprenant des orientations sur la mise en œuvre ; et iii) un catalogue de documents de l'OMS d'apprentissage en ligne.

D'autres stratégies de diffusion sont également prévues, notamment des webinaires et des consultations à l'échelle mondiale, régionale et nationale, l'élaboration de matériel de formation basé sur les lignes directrices et le manuel opérationnel, ainsi qu'un soutien technique aux pays lors des évaluations de programmes et d'autres missions menées dans les pays, et lors de l'examen des plans stratégiques nationaux et des demandes de financement.

Les données recueillies pour la préparation des rapports mondiaux annuels sur la tuberculose seront évaluées en vue de surveiller les taux de notification de la tuberculose chez les enfants (de 0 à 4 ans et de 5 à 9 ans) et les adolescents (de 10 à 14 ans et de 15 à 19 ans), la proportion de cas de tuberculose notifiés concernant des enfants et des jeunes adolescents âgés de moins de 15 ans (tuberculose pharmacosensible et tuberculose pharmacorésistante), et les taux de couverture du traitement de la tuberculose chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les enfants et les jeunes adolescents âgés

de 5 à 14 ans. D'autres indicateurs feront l'objet d'un suivi, notamment les résultats du traitement de la tuberculose chez les enfants et les jeunes adolescents âgés de moins de 15 ans, ainsi que la couverture du TPT chez les contacts éligibles âgés de moins de 5 ans et plus âgés.

Les recommandations figurant dans ces lignes directrices unifiées de 2022 seront réexaminées en vue d'une mise à jour dans cinq ans, éventuellement plus tôt si de nouvelles données sont disponibles. Concernant la recommandation provisoire sur l'utilisation d'algorithmes de décision thérapeutique, de nouvelles données seront produites et examinées dans un délai de deux ans.

1.8 Structure du document

Un résumé de la structure des présentes lignes directrices, accompagné d'une brève description de leur contenu, est fourni dans l'[Encadré 1](#).

Encadré 1. Structure des lignes directrices unifiées de 2022

- ➔ Le **chapitre 1** constitue l'introduction et fournit des informations générales, un aperçu de la portée de ces lignes directrices (y compris les questions PICO et les questions contextuelles qui ont été traitées), ainsi que la justification, les objectifs et le public cible de ces lignes directrices.
- ➔ Le **chapitre 2** contient les recommandations de l'OMS sur le dépistage de la tuberculose et les investigations des contacts chez les enfants et les adolescents. Bien qu'aucune nouvelle recommandation n'ait été formulée dans ces domaines par le GDG sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, de nouvelles recommandations sur le dépistage de la tuberculose chez les enfants et les adolescents ont été publiées par l'OMS en 2021. Celles-ci portent notamment sur les populations qui doivent faire l'objet d'un dépistage (personnes vivant avec le VIH et contacts proches) ainsi que sur les outils de dépistage qui peuvent être utilisés. Les autres recommandations contenues dans ce chapitre concernent les enquêtes sur les contacts.
- ➔ Le **chapitre 3** porte sur la prévention de la tuberculose. Il comprend les recommandations existantes sur la prévention et le contrôle de l'infection tuberculeuse ainsi que sur le TPT. Les recommandations sur le TPT concernent l'identification des populations qui doivent bénéficier d'une recherche de l'infection tuberculeuse, les algorithmes permettant d'exclure la tuberculose-maladie, les tests à réaliser pour rechercher une infection tuberculeuse, et les différents schémas de TPT. Ce chapitre comprend également des recommandations sur la vaccination par le BCG qui ont été publiées en 2018 dans une note de synthèse de l'OMS.
- ➔ Le **chapitre 4** contient les recommandations de l'OMS sur les approches diagnostiques. Deux nouvelles recommandations ont été formulées lors de la réunion du GDG de 2021 ; elles portent sur les éléments suivants : (i) utilisation du test Xpert Ultra sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique et de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine ; et ii) utilisation d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique chez les enfants qui ont une tuberculose pulmonaire présumée. Les autres recommandations contenues dans ce chapitre sont les recommandations existantes de l'OMS sur les tests de diagnostic rapide, notamment les tests Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB, MTB Plus et Truenat MTB-RIF Dx, le dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM), les tests d'amplification des acides nucléiques automatisés peu complexes, les tests à sonde linéaire et les tests d'amplification des acides nucléiques par hybridation inverse hautement complexes.

- ➔ Le **chapitre 5** porte sur le traitement de la tuberculose. Quatre nouvelles recommandations ont été formulées par le GDG sur la tuberculose chez les enfants et les adolescents concernant le traitement de la tuberculose : i) un schéma thérapeutique de 4 mois pour les enfants et les adolescents âgés de 3 mois à 16 ans atteints de tuberculose pharmacosensible non sévère ; ii) un schéma thérapeutique intensif de 6 mois composé d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthionamide pour le traitement de la méningite tuberculeuse ; iii) l'utilisation de la bédaquiline dans le cadre de schémas thérapeutiques courts ou longs chez les enfants quel que soit leur âge pour le traitement de la TB-MR/RR ; et (iv) l'utilisation du délamanide dans les schémas thérapeutiques longs chez les enfants quel que soit leur âge pour le traitement de la TB-MR/RR. Un résumé des autres recommandations valides sur le traitement est également présenté dans ce chapitre, notamment concernant la tuberculose pharmacosensible et la tuberculose pharmacorésistante, ainsi que les formes graves de TEP.
- ➔ Le **chapitre 6** contient des recommandations de l'OMS sur les modèles de soins. Deux nouvelles recommandations sur les modèles de soins ont été formulées en 2021 : une sur les soins décentralisés, et une autre sur les soins intégrés centrés sur la famille. Les autres recommandations de l'OMS figurant dans ce chapitre comprennent les recommandations existantes sur l'éducation et le conseil en matière de santé, les interventions relatives à l'observance du traitement, le soutien au traitement et les soins décentralisés pour les personnes atteintes de TB-MR/RR.
- ➔ Le **chapitre 7** contient les recommandations existantes de l'OMS concernant plusieurs situations particulières, comme les soins des enfants ou adolescents vivant avec la tuberculose et le VIH, les soins aux enfants atteints de tuberculose et de malnutrition, et l'alimentation optimale des nourrissons nés d'une mère atteinte de tuberculose. Les recommandations sur l'infection à VIH comprennent celles sur le dépistage de l'infection à VIH, les critères et le moment à choisir pour mettre en route le TAR, la prophylaxie au cotrimoxazole et les différents schémas de TAR.
- ➔ Le **chapitre 8** est consacré aux priorités de recherche identifiées lors de la réunion du GDG en 2021. Ces priorités renvoient aux domaines dans lesquels des données probantes supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la prévention, la prise en charge et les soins de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.

2. Dépistage et investigation des contacts

Ce chapitre contient les recommandations actuelles de l'OMS qui s'appliquent aux enfants et aux adolescents concernant le dépistage de la tuberculose et l'investigation des contacts. Il regroupe des recommandations figurant dans les lignes directrices actuelles de l'OMS sur le dépistage systématique de la tuberculose-maladie et les enquêtes sur les contacts, à savoir dans le document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose* (11) et le document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition)* (8). Pour plus d'informations sur chacune de ces recommandations, notamment sur les remarques, l'origine des données probantes, la justification, les considérations concernant les sous-groupes de population, la mise en œuvre ainsi que le suivi et l'évaluation, veuillez consulter les lignes directrices sources ou la [plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose](#).

Tableau 3. Recommandations de l'OMS sur le dépistage de la tuberculose et les enquêtes sur les contacts pertinentes pour les enfants et les adolescents

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose (11)

Dépistage de la tuberculose dans des populations cibles

Les contacts domestiques et les autres contacts proches de personnes atteintes de tuberculose-maladie doivent faire l'objet d'un dépistage systématique de la tuberculose-maladie.
(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Les personnes vivant avec le VIH doivent faire l'objet d'un dépistage systématique de la tuberculose-maladie à chacune de leurs visites dans un centre de santé.
(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Le dépistage systématique de la tuberculose-maladie peut être réalisé dans les sous-populations ayant des facteurs de risque structurels de tuberculose. Cela comprend les communautés urbaines pauvres, les sans-abri, les communautés vivant dans des zones éloignées ou isolées, les populations autochtones, les migrants, les réfugiés, les personnes déplacées à l'intérieur de leur propre pays et d'autres groupes vulnérables ou marginalisés ayant un accès limité aux soins de santé.
(Recommandation existante : recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Outils pour le dépistage de la tuberculose

Chez les sujets âgés de 15 ans et plus dans les populations où un dépistage de la tuberculose est recommandé, le dépistage systématique de la tuberculose-maladie peut être effectué au moyen d'un dépistage des symptômes, d'une radiographie thoracique ou d'un test moléculaire rapide recommandé par l'OMS, ou de toute combinaison de ces approches.
(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Chez les sujets âgés de 15 ans et plus dans les populations où un dépistage de la tuberculose est recommandé, des logiciels de détection assistée par ordinateur peuvent remplacer les lecteurs humains pour l'interprétation des radiographies thoraciques numériques dans le dépistage et le triage de la tuberculose-maladie.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)

Chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, un dépistage systématique de la tuberculose-maladie doit être réalisé au moyen du dépistage à quatre symptômes recommandé par l'OMS : les personnes qui mentionnent l'un quelconque des symptômes (toux actuelle, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes) peuvent être atteintes de tuberculose et doivent être évaluées pour la tuberculose et les autres affections.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, la protéine C-réactive avec un seuil supérieur à 5 mg/l peut être utilisée pour le dépistage de la tuberculose-maladie.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, la radiographie thoracique peut être utilisée pour le dépistage de la tuberculose-maladie.

(Recommandation conditionnelle, degré de certitude modéré des données probantes concernant l'exactitude du test)

Chez les adultes et les adolescents vivant avec le VIH, les tests moléculaires rapides recommandés par l'OMS peuvent être utilisés pour le dépistage de la tuberculose-maladie

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test)

Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH qui sont hospitalisés dans des services de médecine où la prévalence de la tuberculose est supérieure à 10 % doivent faire l'objet d'un dépistage systématique de la tuberculose-maladie au moyen d'un test moléculaire rapide recommandé par l'OMS.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test)

Chez les personnes âgées de moins de 15 ans qui sont en contact proche avec un patient tuberculeux, un dépistage systématique de la tuberculose-maladie doit être effectué par la recherche de symptômes de toux actuelle, de fièvre ou de faible prise de poids, ou d'une radiographie thoracique, ou des deux approches.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré à faible pour l'exactitude du test)

Chez les enfants âgés de moins de 10 ans vivant avec le VIH, un dépistage systématique de la tuberculose-maladie doit être effectué par la recherche de symptômes de toux actuelle, de fièvre, de faible prise de poids ou d'un contact proche avec un patient tuberculeux.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) (8).

Dans les milieux où la prévalence de l'infection à VIH est élevée, tous les membres du foyer et tous les contacts proches de personnes atteintes de tuberculose doivent bénéficier d'un conseil et d'un dépistage de l'infection à VIH.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Dans les milieux où la prévalence de l'infection à VIH est faible, un conseil et un dépistage de l'infection à VIH peuvent être proposés à tous les membres du foyer et tous les contacts proches de personnes atteintes de tuberculose dans le cadre de leur évaluation clinique.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Tous les contacts domestiques d'un cas index se trouvant être une personne vivant avec le VIH doivent bénéficier d'un conseil et d'un dépistage de l'infection à VIH.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

3. Prévention de la tuberculose

Ce chapitre contient les recommandations actuelles de l'OMS qui s'appliquent aux enfants et aux adolescents en matière de prévention de la tuberculose. Il regroupe des recommandations figurant dans les lignes directrices actuelles de l'OMS sur le contrôle et la prévention de l'infection tuberculeuse, dans une note de synthèse sur le BCG, et dans les lignes directrices sur le TPT, à savoir dans les documents : *WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update* (12) ; *Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS* (publié dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire) (13) ; et *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1 : prevention – tuberculosis preventive treatment* (14). Pour plus d'informations sur chacune de ces recommandations, notamment sur les remarques, l'origine des données probantes, les justifications, les considérations concernant les sous-groupes de population, la mise en œuvre ainsi que le suivi et l'évaluation, veuillez consulter les lignes directrices sources ou la [plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose](#).

Tableau 4. Recommandations de l'OMS sur la prévention et le contrôle de l'infection tuberculeuse, la vaccination par le BCG et le TPT pour les enfants et les adolescents

WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update (12)

Mesures administratives

Le triage des personnes qui ont des signes et des symptômes de tuberculose ou qui sont atteintes de tuberculose-maladie est recommandé pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé [y compris aux agents de santé communautaires(ASC)], aux personnes qui fréquentent les établissements de santé et aux autres personnes qui se trouvent dans des milieux où le risque de transmission est élevé.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations des effets)

La séparation respiratoire/l'isolement des personnes qui ont une tuberculose contagieuse présumée ou avérée est recommandé pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé ou aux autres personnes qui fréquentent les établissements de santé.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations des effets)

L'instauration rapide d'un traitement antituberculeux efficace est recommandée chez les personnes atteintes de tuberculose pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé, aux personnes qui fréquentent les établissements de santé et aux autres personnes qui se trouvent dans des milieux où le risque de transmission est élevé.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve pour les estimations des effets)

Le respect des règles d'hygiène respiratoire (y compris les règles d'hygiène concernant la toux) est recommandé chez les personnes qui ont une tuberculose présumée ou confirmée pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé, aux personnes qui fréquentent les établissements de santé et aux autres personnes qui se trouvent dans des milieux où le risque de transmission est élevé.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve pour les estimations des effets)

Mesures environnementales

L'utilisation de systèmes de désinfection à rayons ultraviolets germicides (GUV) dans la partie haute des pièces est recommandée pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé, aux personnes qui fréquentent les établissements de santé et aux autres personnes qui se trouvent dans des milieux où le risque de transmission est élevé.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour les estimations des effets)

L'utilisation de systèmes de ventilation [notamment la ventilation naturelle, la ventilation mixte, la ventilation mécanique et la recirculation de l'air après passage dans des filtres à haute efficacité pour les particules aériennes (HEPA)] est recommandée pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé, aux personnes qui fréquentent les établissements de santé et aux autres personnes qui se trouvent dans des milieux où le risque de transmission est élevé.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations des effets)

Protection respiratoire

L'utilisation de masques de protection respiratoire filtrant les particules, dans le cadre d'un programme de protection respiratoire, est recommandée pour réduire la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux agents de santé, aux personnes qui fréquentent les établissements de santé et aux autres personnes qui se trouvent dans des milieux où le risque de transmission est élevé.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations des effets)

Vaccination par le BCG : Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS, 2018 (13)

Vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) à la naissance comparée à la vaccination à 6 semaines

Dans les pays où les milieux où l'incidence de la tuberculose et/ou de la lèpre est élevée, une dose unique de vaccin BCG doit être administrée aux nouveau-nés à la naissance, ou dès que possible par la suite, pour prévenir la tuberculose et la lèpre. Si cette dose ne peut pas être administrée à la naissance, elle doit être administrée dès possible par la suite, sans délai. Tout retard dans la vaccination peut entraîner des possibilités d'exposition connue ou inconnue à des contacts infectés par la tuberculose ou la lèpre.

La co-administration du BCG et de la dose de naissance du vaccin contre l'hépatite B est sans danger et fortement recommandée. Pour éviter de manquer des occasions de vaccination néonatale, les flacons multidoses de BCG doivent être ouverts et utilisés même si cela entraîne un éventuel gaspillage de vaccin inutilisé.

Si la dose n'a pas été administrée à la naissance, il est recommandé de procéder à une vaccination de rattrapage des nourrissons et des enfants plus âgés non vaccinés, les données probantes montrant que celle-ci a des effets bénéfiques. La vaccination de rattrapage doit être effectuée lors du premier contact propice avec le système de santé afin de minimiser les expositions connues ou inconnues à des contacts infectés par le bacille de la tuberculose ou de la lèpre.

Vaccination sélective par le BCG

Les pays dans lesquels l'incidence de la tuberculose ou de la lèpre est faible peuvent choisir de vacciner sélectivement les nouveau-nés appartenant aux groupes reconnus comme étant à risque de contracter la maladie. Les groupes à haut risque pour lesquels il faut envisager la vaccination sont les suivants :

- Les nouveau-nés dont les parents (ou d'autres contacts proches/membres de la famille) ont déjà été atteints de tuberculose ou de lèpre ;
- Les nouveau-nés au sein de foyers dont les membres ont des contacts avec des pays où l'incidence de la tuberculose et/ou de la lèpre est élevée ;
- Les nouveau-nés qui font partie de tout autre groupe localement identifié comme étant à risque pour la tuberculose ou la lèpre.

Nécessité d'une revaccination

Des études montrent qu'il n'existe que peu ou pas de preuves d'un quelconque avantage supplémentaire de la vaccination répétée par le BCG contre la tuberculose ou la lèpre. Par conséquent, la revaccination n'est pas recommandée même si la réaction au TCT ou le résultat du test IGRA est négatif. L'absence de cicatrice après la vaccination par le BCG n'indique pas une absence de protection et n'est pas une indication pour la revaccination.

Vaccination par le BCG chez les nourrissons infectés par le VIH

Les enfants déjà infectés par le VIH lorsqu'ils sont vaccinés par le BCG à la naissance courent un risque accru de développer une BCGite disséminée. Cependant, si les personnes infectées par le VIH, y compris les enfants, reçoivent un TAR, que leur état de santé clinique est bon et que leur état est stable sur le plan immunologique (CD4 % > 25 % pour les enfants âgés de moins de 5 ans ou numération des CD4 ≥ 200 si elles sont âgées de plus de 5 ans), elles doivent être vaccinées par le BCG.

- En général, les populations dans lesquelles la prévalence de l'infection à VIH est élevée ont également la charge de morbidité due à la tuberculose la plus élevée ; dans ces populations, les avantages d'une éventuelle prévention de la tuberculose sévère par la vaccination à la naissance sont supplantés par les risques associés à l'utilisation du vaccin BCG. Par conséquent, dans de telles populations, les recommandations sont les suivantes :
 - Les nouveau-nés de mères chez qui le statut sérologique pour le VIH est inconnu doivent être vaccinés, car les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques ;
 - Les nouveau-nés de mères séropositives et dont le statut sérologique pour le VIH est inconnu doivent être vaccinés s'ils n'ont pas de signes cliniques évocateurs de l'infection à VIH, que la mère reçoive ou non un TAR ;
 - Bien que les données probantes soient limitées, pour les nouveau-nés qui ont une infection à VIH confirmée par des tests virologiques précoces, la vaccination par le BCG doit être retardée jusqu'à ce que le TAR soit instauré et que l'état stable du nourrisson soit confirmé sur le plan clinique et immunologique (CD4 > 25 %).

TB preventive treatment: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1 – prevention – tuberculosis preventive treatment, 2020 (14)

Identification des populations à inclure pour la réalisation de tests de recherche d'une infection tuberculeuse et la mise sous TPT – Personnes vivant avec le VIH

Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH et pour lesquels une tuberculose-maladie est peu probable doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de soins de l'infection à VIH. Le traitement doit aussi être administré aux patients sous TAR, aux femmes enceintes et à ceux qui ont reçu auparavant un traitement antituberculeux, indépendamment de leur degré d'immunosuppression et même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse n'est disponible.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour les estimations de l'effet)

Les nourrissons âgés de moins de 12 mois vivant avec le VIH qui se trouvent en contact avec une personne tuberculeuse et pour lesquels une tuberculose-maladie est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)

Pour les enfants âgés de 12 mois ou plus, vivant avec le VIH, et pour lesquels on considère qu'une tuberculose-maladie est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, il convient de proposer un traitement préventif de la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de mesures préventives et de soins de l'infection à VIH si ces enfants vivent dans un milieu où la transmission de la tuberculose est élevée, qu'ils aient ou non été en contact avec un patient tuberculeux.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont terminé avec succès un traitement contre une tuberculose-maladie peuvent recevoir un traitement préventif de la tuberculose.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Identification des populations à inclure pour la recherche d'une infection tuberculeuse et la mise sous TPT – Contacts domestiques (quel que soit leur statut par rapport au VIH)

Les enfants âgés de moins de 5 ans qui se trouvent être des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose-maladie selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose, même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse n'est disponible.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour les estimations de l'effet)

Les enfants âgés de 5 ans ou plus, les adolescents et les adultes qui se trouvent être des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose-maladie selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, peuvent recevoir un traitement préventif de la tuberculose.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Chez certains contacts domestiques à haut risque de patients atteints de tuberculose multirésistante, un traitement préventif peut être envisagé sur la base d'une évaluation personnalisée du risque et d'une justification clinique rigoureuse.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Identification des populations à inclure pour la recherche d'une infection tuberculeuse et la mise sous TPT – Autres personnes à risque (ces populations peuvent inclure des enfants et des adolescents)

Les personnes qui commencent un traitement anti-TNF,²⁰ sont dialysées, se préparent à une greffe d'organe ou hématologique, ou souffrent de silicose, doivent systématiquement bénéficier de tests de recherche de l'infection tuberculeuse et être traitées en conséquence.

(Recommandation forte, faible à très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Des tests de recherche et un traitement systématiques de l'infection tuberculeuse peuvent être envisagés chez les prisonniers, les agents de santé, les immigrants originaires de pays où la charge de tuberculose est élevée, les sans-abri et les consommateurs de drogues.

(Recommandation conditionnelle, faible à très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

La réalisation de tests de recherche de l'infection tuberculeuse et la mise sous traitement systématiques ne sont pas recommandées chez les diabétiques, les personnes faisant un usage nocif de l'alcool, les fumeurs de tabac et les personnes qui ont un déficit pondéral, à moins qu'elles n'appartiennent à d'autres groupes à risque évoqués dans les recommandations ci-dessus.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

²⁰ TNF : facteur de nécrose tumorale (en anglais, *tumour necrosis factor*).

Algorithmes pour exclure le diagnostic de tuberculose-maladie

Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH doivent bénéficier d'un dépistage de la tuberculose selon un algorithme clinique. Lorsque les personnes ne signalent aucun des symptômes suivants : toux actuelle, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes, il est peu probable qu'elles soient atteintes de tuberculose-maladie et il convient de leur proposer un TPT, qu'elles soient ou non sous TAR.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)

Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH chez qui un dépistage de la tuberculose est réalisé selon un algorithme clinique et qui signalent l'un ou l'autre des symptômes suivants : toux actuelle, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes, peuvent avoir une tuberculose-maladie ; une évaluation doit être réalisée pour rechercher une tuberculose ainsi que d'autres maladies, et un traitement préventif doit leur être proposé si la présence d'une tuberculose-maladie est écartée.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)

Une radiographie thoracique peut être proposée aux personnes vivant avec le VIH et sous TAR, et un traitement préventif peut être prescrit à celles qui n'ont pas d'anomalie radiographique.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Les nourrissons et les enfants vivant avec le VIH qui ont une prise de poids insuffisante, de la fièvre ou une toux actuelle ou qui n'ont pas d'antécédent de contact avec une personne atteinte de tuberculose, doivent bénéficier d'une évaluation pour rechercher une tuberculose et d'autres maladies pouvant causer de tels symptômes. Si une tuberculose-maladie est exclue après une évaluation clinique appropriée ou selon les lignes directrices nationales, il convient alors de proposer à ces enfants un TPT, quel que soit leur âge.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

L'absence de symptôme de tuberculose et l'absence d'anomalie sur la radiographie thoracique peuvent permettre d'écarter une tuberculose-maladie chez les contacts domestiques séronégatifs pour le VIH âgés de 5 ans ou plus et dans d'autres groupes à risque, avant la mise sous TPT.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible à modéré pour les estimations de l'effet)

Tests de diagnostic de l'infection tuberculeuse

Un TCT ou un test de libération de l'interféron-gamma (IGRA) peut être utilisé pour rechercher une infection tuberculeuse.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Options de traitement préventif de la tuberculose

Les options suivantes sont recommandées pour le traitement de l'infection tuberculeuse, quel que soit le statut par rapport au VIH : 6 ou 9 mois de prise quotidienne d'isoniazide ou protocole de 3 mois de prise hebdomadaire de rifapentine et d'isoniazide,²¹ ou protocole de 3 mois de prise quotidienne d'isoniazide et de rifampicine.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré à élevé pour les estimations de l'effet)

²¹ Chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

Un protocole de 1 mois de prise quotidienne de rifapentine en association avec l'isoniazide²² ou encore de 4 mois de prise quotidienne de rifampicine seule peut aussi être proposé en alternative.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible à modéré pour les estimations de l'effet)

Dans les milieux où la transmission de la tuberculose est élevée, les adultes et les adolescents vivant avec le VIH pour lesquels le résultat du test de recherche d'une infection tuberculeuse est inconnu ou positif et une tuberculose-maladie est peu probable doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide en prises quotidiennes pendant au moins 36 mois. Ce traitement préventif à l'isoniazide doit être administré pendant 36 mois, que le patient soit sous TAR ou non et indépendamment du degré d'immunosuppression, d'un antécédent de traitement antituberculeux ou d'une grossesse dans un milieu considéré comme à risque élevé de transmission de la tuberculose, tel que défini par les autorités nationales.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

²² Chez les enfants âgés de 13 ans et plus.

4. Approches diagnostiques de la tuberculose chez les enfants et les adolescents

Sur les quelque 1,1 million d'enfants qui ont eu une tuberculose au cours de l'année 2020, seuls 399 000 (36,5 %) ont été notifiés aux PNT. Cette sous-notification est particulièrement importante chez les enfants âgés de moins de 5 ans, seulement 27,5 % de ceux atteints de tuberculose ayant été notifiés (7). Ces enfants « manquants », soit n'ont pas bénéficié d'un diagnostic, soit n'ont pas été notifiés. Selon les estimations, il y aurait eu 226 000 décès liés à la tuberculose chez les enfants âgés de moins de 15 ans en 2020 (7). Une modélisation a montré que 80 % des décès liés à la tuberculose concernent des enfants âgés de moins de 5 ans, et que 96 % des enfants qui meurent de la tuberculose n'ont pas eu accès à un traitement (15).

Le faible taux de détection des cas chez les (jeunes) enfants est dû à plusieurs facteurs, notamment les suivants : le fait que chez les jeunes enfants, la tuberculose est paucibacillaire et l'excrétion de bacilles est insuffisante pour que ceux-ci puissent être détectés par les examens bactériologiques disponibles ; l'absence d'un test diagnostique sensible à réaliser sur le lieu de soins ; les difficultés à prélever des échantillons respiratoires appropriés pour la confirmation bactériologique ; et les erreurs de diagnostic dues au fait que les symptômes non spécifiques de la tuberculose sont les mêmes que ceux d'autres maladies infantiles courantes. Chez les enfants, l'accès aux soins se fait souvent en premier lieu au niveau des SSP, où les connaissances ainsi que la capacité à diagnostiquer et à prendre en charge les enfants atteints de tuberculose peuvent être limitées, voire inexistantes ; cela inclut le manque de capacité à prélever des échantillons, le manque d'accès aux examens bactériologiques et à la radiographie thoracique, ainsi que le manque de capacité et de confiance pour poser un diagnostic clinique lorsque les examens bactériologiques ne sont pas disponibles ou que leur résultat est négatif. En outre, les services pédiatriques de prévention et de soins de la tuberculose sont souvent fortement centralisés aux niveaux secondaire ou tertiaire du système de santé et sont organisés de manière verticale sans être intégrés. Souvent, le dépistage de la tuberculose ne fait pas systématiquement partie des algorithmes cliniques concernant la santé des enfants (10).

Ce chapitre contient deux nouvelles recommandations relatives au diagnostic de la tuberculose chez les enfants et les adolescents ainsi que d'autres recommandations valides de l'OMS qui s'appliquent aux enfants et aux adolescents en matière de diagnostic de la tuberculose. Les deux nouvelles recommandations concernent d'une part l'utilisation du test Xpert Ultra sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique et de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et la détection de la résistance à la rifampicine chez les enfants, et d'autre part l'utilisation d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique²³ pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les enfants. Avant 2022, l'utilisation du test Xpert Ultra était déjà recommandée pour les échantillons de produit d'aspiration nasopharyngée et d'expectorations ; la recommandation de 2022 a par conséquent élargi le nombre de types d'échantillons pouvant être utilisés et l'a aligné sur la recommandation de l'OMS concernant

²³ Les algorithmes de décision thérapeutique sont définis comme un diagramme de décision attribuant des scores aux caractéristiques microbiologiques, cliniques et radiologiques sur la base de données probantes dans l'objectif de permettre aux cliniciens de prendre une décision concernant la mise en route du traitement antituberculeux chez l'enfant.

le test Xpert MTB/RIF (que l'OMS recommande d'utiliser sur les échantillons de liquide d'aspiration gastrique, de produit d'aspiration nasopharyngée, d'expectorations et de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et la détection de la résistance à la rifampicine) (16). Ces deux nouvelles recommandations sont décrites en détail dans ce chapitre.

La [section 4.3](#) regroupe les recommandations figurant dans les lignes directrices actuelles de l'OMS sur les tests de diagnostic rapide et l'utilisation des tests diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché, à savoir dans les documents *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update* (16) et *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement* (17). Pour plus d'informations sur chacune de ces recommandations, notamment sur les remarques, l'origine des données probantes, les justifications, les considérations concernant les sous-groupes de population, la mise en œuvre ainsi que le suivi et l'évaluation, veuillez consulter les lignes directrices sources ou la plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose.

En septembre 2021, l'OMS a organisé une consultation d'experts sur la classification de la tuberculose intrathoracique chez les enfants. Les experts ont examiné les données probantes du point de vue physiopathologique, clinique et de la surveillance, et ont conseillé à l'OMS de mettre à jour la classification des adénopathies tuberculeuses intrathoraciques chez l'enfant pour les faire passer dans la catégorie de la « tuberculose pulmonaire ».

4.1 Utilisation du test Xpert MTB/RIF Ultra sur les échantillons de liquide d'aspiration gastrique et de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine

Recommandation :

Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Xpert Ultra doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations, le produit d'aspiration nasopharyngée, le liquide d'aspiration gastrique, ou les selles, en lieu et place de l'examen microscopique de frottis, de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test réalisé sur des selles ou du liquide d'aspiration gastrique ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur des expectorations ; très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur du produit d'aspiration nasopharyngée).

Remarques

- La recommandation sur l'utilisation du test Xpert Ultra pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les selles et le liquide d'aspiration gastrique a été extrapolée à partir des recommandations existantes sur son utilisation pour d'autres types d'échantillons.
 - L'acceptabilité et la faisabilité de la réalisation de ce test sur des échantillons de selles et de liquide d'aspiration gastrique doivent être prises en compte.
-

4.1.1 Justification et données probantes

La mise au point du test Xpert MTB/RIF [Cepheid, Sunnyvale, États-Unis d'Amérique (États-Unis)] a représenté une avancée importante dans l'amélioration du diagnostic de la tuberculose et de la détection de la résistance à la rifampicine dans le monde. Cependant, la sensibilité de ce test n'est

pas parfaite, en particulier chez les personnes (y compris les enfants) pour qui le résultat du frottis s'avère négatif et chez celles (y compris les enfants) vivant avec le VIH. Le test Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, États-Unis), appelé ci-après Xpert Ultra, a été mis au point par ce fabricant comme test de nouvelle génération pour remédier à ces inconvénients. Le test Xpert Ultra a une limite de détection plus basse que le test Xpert MTB/RIF, et dispose, pour les résultats, de la catégorie semi-quantitative supplémentaire pour faire état de la présence de « traces ». Il utilise la même plateforme GeneXpert® que le test Xpert MTB/RIF. Chez les enfants âgés de moins de 15 ans qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, il est fortement recommandé d'utiliser le test Xpert MTB/RIF comme test de diagnostic initial pour la détection de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine dans les échantillons d'expectorations (que celles-ci soient induites ou spontanées), de liquide d'aspiration gastrique, de produit d'aspiration nasopharyngée et de selles, plutôt que de recourir à un examen microscopique de frottis, à une culture et aux tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments. Dans cette population, il est recommandé d'utiliser le test Xpert Ultra comme test de diagnostic initial de la tuberculose et de détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations ou les échantillons de selles, plutôt que de recourir à un examen microscopique de frottis, une culture et aux tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments (16).

L'évaluation de l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra réalisé sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique ou de selles pour la recherche d'une tuberculose pulmonaire chez les enfants figurait parmi les priorités de recherche dans les lignes directrices de 2020 sur les tests diagnostiques rapides ainsi que dans leur mise à jour de 2021. Une revue systématique et une méta-analyse ont donc été réalisées pour évaluer l'utilisation du test Xpert Ultra sur deux types d'échantillons pédiatriques, à savoir le liquide d'aspiration gastrique et les selles, pour lesquels les données disponibles étaient insuffisantes au moment de la réunion du GDG sur les tests moléculaires qui s'est tenue en décembre 2019 (18).

Question PICO. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire et de résistance à la rifampicine doit-il être posé à l'aide d'un test Xpert Ultra réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique ou des selles plutôt qu'en utilisant une norme de référence microbiologique ou composite ?

Données probantes. En préparation de la réunion du GDG sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, une mise à jour de la revue portant sur l'exactitude diagnostique des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra pour la tuberculose chez les enfants (18) a été effectuée. Une recherche systématique des publications existantes a été réalisée en janvier 2021. Cette mise à jour portait spécifiquement sur l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra réalisé sur des échantillons de lavage gastrique ou de liquide d'aspiration gastrique et sur des échantillons de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Neuf études ayant évalué l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra réalisé sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique et/ou de selles chez les enfants ont été identifiées. Pour la méta-analyse, les données ont été obtenues à partir de six études (653 participants) pour les échantillons gastriques (19-24) et de six études (1278 participants) pour les échantillons de selles (20, 23-27). La revue a révélé que pour le liquide d'aspiration gastrique, la sensibilité du test Xpert Ultra était de 64 % chez les enfants âgés de 0 à 9 ans, par rapport à une norme de référence microbiologique, et que sa spécificité était de 95 %. Pour les selles, sa sensibilité était de 53 % chez les enfants âgés de 0 à 9 ans, par rapport à une norme de référence microbiologique, et sa spécificité était de 98 %. Les estimations de la sensibilité par rapport à une norme de référence composite étaient plus faibles pour les deux types d'échantillons. Aucune étude n'a évalué l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra pour la détection de la résistance à la rifampicine à partir d'échantillons de liquide d'aspiration gastrique ou de selles.

Sur les neuf études, huit (89 %) ont indiqué la proportion de résultats positifs du test Xpert Ultra correspondant à la présence de traces. Dans ces huit études, sur le total des résultats positifs au test

Xpert Ultra, la proportion (exprimée en pourcentage) de résultats indiquant la présence de traces était comprise entre 0 % et 66 % (médiane : 52 %) dans celles ayant évalué des échantillons gastriques, et entre 0 % et 84 % (médiane : 52 %) dans celles ayant évalué des échantillons de selles.

Observations du GDG. Les membres du GDG ont constaté que, du fait de la nature paucibacillaire de la tuberculose chez les enfants, la sensibilité de l'ensemble des tests de détection de la tuberculose, y compris de la norme de référence microbiologique (généralement la culture ou le test Xpert Ultra réalisé sur des prélèvements respiratoires), est insuffisante dans cette tranche d'âge. Le groupe d'experts a donc souligné qu'un résultat positif permet de déterminer avec exactitude un cas de tuberculose-maladie, mais qu'un résultat négatif n'exclut pas ce diagnostic. Étant donné qu'aucune étude n'a évalué l'exactitude diagnostique du test Xpert Ultra pour la détection de la résistance à la rifampicine chez les enfants, les conclusions relatives à son utilisation pour cette détection ont reposé sur les données concernant des adultes ayant fait l'objet d'une évaluation lors de la préparation des lignes directrices de 2020 sur le diagnostic rapide. Les membres du GDG ont convenu que les effets souhaitables du test réalisé sur ces deux types d'échantillons sont modérés, mais qu'ils sont importants en ce qui concerne la détection de la résistance à la rifampicine, la détection d'une telle résistance ayant une influence considérable sur le choix d'un traitement efficace. Le groupe d'experts a noté que les résultats faux négatifs doivent être interprétés dans le contexte du tableau clinique, et que les cliniciens ne doivent pas se fonder uniquement sur un résultat de test négatif pour exclure la maladie. Le GDG a jugé que l'équilibre entre les différents effets était en faveur de l'intervention (en tenant compte à la fois des effets souhaitables modérés et des effets indésirables faibles), sur la base de données probantes dont le degré de certitude était modéré concernant les échantillons de liquide d'aspiration gastrique et de selles.

Le GDG a estimé qu'il faudrait consacrer davantage de temps et de ressources à la formation à la réalisation du prélèvement d'échantillons de liquide d'aspiration gastrique, et aussi que cette procédure impliquait souvent une hospitalisation. Selon la méthode utilisée, la préparation de l'échantillon de selles peut demander plus de temps. Le groupe d'experts a décidé de comparer le coût des tests en fonction du type d'échantillon utilisé par rapport à la non-réalisation des tests. Il en a conclu que les coûts varient pour les deux types d'échantillons.

Si aucune étude n'a porté sur le rapport coût-efficacité de la réalisation des tests sur du liquide d'aspiration gastrique, une étude coût-efficacité a comparé la réalisation de tests sur des selles au diagnostic clinique dans les SSP en Ouganda, en prenant pour hypothèse que l'obtention de chaque échantillon respiratoire nécessiterait une orientation vers un hôpital ou la réalisation d'un prélèvement invasif (voir [l'annexe 4 disponible sur le Web](#)). Comparée à cette norme de soins, la réalisation d'un test sur des selles était plus efficace, mais elle était aussi plus coûteuse. Les membres du GDG ont constaté que le rapport coût-efficacité du test Xpert Ultra réalisé sur des échantillons de selles est favorable même à un niveau de prévalence de la tuberculose de 3 % si le taux d'actualisation est nul (l'actualisation est une pratique consistant à ajuster les effets futurs sur la santé). Certains aspects liés à la mise en œuvre, notamment l'importance de l'obtention d'une confirmation microbiologique et de la détection de la résistance à la rifampicine, renforceraient encore la nature favorable du rapport coût-efficacité du test réalisé sur des selles. Le groupe d'experts a donc conclu que les données probantes sont probablement en faveur de la réalisation du test Xpert Ultra sur des échantillons de selles.

En termes d'acceptabilité, bien que le prélèvement d'un échantillon de liquide d'aspiration gastrique se soit révélé être une procédure invasive (qui peut être désagréable pour les enfants), le groupe d'experts a estimé que cette procédure est probablement acceptable pour les enfants, les personnes qui s'occupent d'eux et les agents de santé, compte tenu de son utilité pour obtenir une confirmation bactériologique dans les établissements de niveau élevé. Le GDG a noté l'importance du caractère non invasif des prélèvements d'échantillons de selles pour la réalisation des examens bactériologiques en vue d'un diagnostic de la tuberculose chez les enfants, et a reconnu que le prélèvement de ce type d'échantillon était acceptable pour toutes les parties prenantes concernées, notamment les agents de santé, les techniciens de laboratoire, les parents et les enfants.

Le groupe d'experts a convenu qu'en dépit des exigences de formation et de compétences, la mise en œuvre de l'utilisation du test Xpert Ultra sur du liquide d'aspiration gastrique est probablement faisable, en particulier aux niveaux les plus élevés du système de santé. La majorité des membres du groupe ont estimé que la mise en œuvre de la réalisation de tests Xpert Ultra sur des échantillons de selles était faisable à tous les niveaux du système de santé (voir [l'annexe 3 disponible sur le Web](#)).

4.1.2 Considérations relatives à des sous-groupes

Enfants atteints de malnutrition aiguë sévère. Quatre études (comptant 259 participants, dont 9 atteints de tuberculose-maladie) pour des enfants atteints de malnutrition aiguë sévère chez qui a été réalisé un test Xpert Ultra sur du liquide d'aspiration gastrique, et trois études (comptant 428 participants, dont 19 atteints de tuberculose) ayant eu recours à la réalisation d'un test Xpert Ultra sur des échantillons de selles, ont été identifiées. La méta-analyse concernant les échantillons de selles chez les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère a montré une exactitude du test similaire à celle obtenue lors de l'analyse globale (sensibilité = 63,2 %, spécificité = 98,5 %). Du fait d'un manque de données, il n'a pas été possible de mener de méta-analyse concernant la réalisation du test sur du liquide d'aspiration gastrique.

Enfants vivant avec le VIH. Quatre études (comptant 99 participants, dont 8 atteints de tuberculose-maladie) portant sur des enfants vivant avec le VIH chez qui un test Xpert Ultra a été réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique, et deux études (comptant 100 participants, dont 3 atteints de tuberculose) ayant eu recours à la réalisation d'un test Xpert Ultra sur des échantillons de selles ont été identifiées. Du fait de la rareté des données, il n'a pas été possible de mener de méta-analyse sur la réalisation du test sur du liquide d'aspiration gastrique ou des selles d'enfants vivant avec le VIH.

Sous-groupes d'âge. Les personnes en charge des revues systématiques ont effectué des analyses en fonction de différents sous-groupes d'âge.

- Concernant les tests réalisés sur des échantillons de **liquide d'aspiration gastrique** prélevés chez des **enfants âgés de moins de 1 an**, la sensibilité et la spécificité combinées (IC à 95 %) du test Xpert Ultra étaient respectivement de 67,3 % (43,5 à 84,6) et de 94,0 % (84,7 à 97,8) (5 études, 182 participants ; faible niveau de preuve pour la sensibilité et modéré pour la spécificité). Chez les **enfants âgés de 1 à 4 ans**, la sensibilité et la spécificité combinées (IC à 95 %) du test Xpert Ultra étaient respectivement de 71,5 % (40,0 à 90,4) et de 94,0 % (73,8 à 98,9) (4 études, 327 participants ; faible niveau de preuve).
- Concernant les tests réalisés sur des échantillons de **selles** prélevés chez des **enfants âgés de moins de 1 an**, la sensibilité et la spécificité combinées (IC à 95 %) du test Xpert Ultra étaient respectivement de 65,2 % (33,7 à 87,3) et de 96,2 % (88,9 à 98,7) (4 études, 295 participants ; très faible niveau de preuve pour la sensibilité et modéré pour la spécificité). Chez les **enfants âgés de 1 à 4 ans**, la sensibilité et la spécificité combinées (IC à 95 %) du test Xpert Ultra étaient respectivement de 43,3 % (27,1 à 61,2) et de 97,1 % (74,8 à 99,7) (3 études, 331 participants ; niveau de preuve très faible pour la sensibilité, et faible pour la spécificité). Pour les deux types d'échantillons, la confiance dans la précision des estimations pour ces différentes tranches d'âge a été limitée par le faible nombre d'enfants âgés de moins de 1 an et d'enfants situés dans la tranche d'âge de 1 à 4 ans.

La revue systématique n'a pas permis d'identifier d'études ayant évalué la réalisation de tests Xpert Ultra sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique ou de selles provenant d'enfants atteints de **pneumonie sévère**.

Le test Xpert Ultra réalisé sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique, de selles, de produit d'aspiration nasopharyngée et d'expectorations (expectorations simples ou induites) peut être utilisé comme le test initial privilégié pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les enfants de tous les sous-groupes d'âge et atteints des comorbidités mentionnées dans cette section.

4.1.3 Considérations relatives à la mise en œuvre

Pour optimiser l'exactitude du diagnostic, il est important de veiller, pour chaque type d'échantillon, à ce que le prélèvement soit effectué correctement et qu'il soit de bonne qualité.

Échantillons de liquide d'aspiration gastrique. Le prélèvement d'échantillons d'aspiration gastrique chez les enfants requiert un personnel formé et l'accès à un certain type de matériel. Il peut également nécessiter une hospitalisation et donc ne pas être réalisable aux premiers niveaux du système de santé. Il est considéré comme une procédure invasive, nécessite que l'enfant soit à jeun et peut être désagréable et moins acceptable pour les enfants et les personnes qui s'en occupent, ou avoir des effets indésirables. Les systèmes de référence doivent être opérationnels pour garantir que les enfants chez qui un test doit être réalisé sur des échantillons gastriques pourront accéder au niveau de soins approprié.

Échantillons de selles. Le prélèvement de selles a l'avantage de ne pas être invasif, sa réalisation étant généralement considérée comme facile et faisable par les agents de santé et les personnes qui s'occupent de l'enfant, quel que soit son état clinique. L'inconvénient éventuel est que l'enfant risque de ne pas produire de selles sur commande, ce qui peut retarder l'obtention de l'échantillon. Pour améliorer l'acceptabilité et la mise en œuvre, il est important de sensibiliser les personnes qui s'occupent des enfants au fait que les selles constituent des échantillons appropriés pour la recherche de la tuberculose. La préparation des échantillons de selles est également une procédure acceptable pour les techniciens de laboratoire, et les échantillons de selles sont considérés comme une bonne alternative aux échantillons d'expectorations. Des taux relativement élevés de résultats de tests Xpert Ultra indéterminés (comprenant les résultats erronés ou non valides, ou l'absence de résultats) ont été signalés dans les études incluses dans la revue systématique. Ces taux variaient de moins de 1 % à 10 %, et peuvent dépendre de la méthode utilisée pour la préparation des échantillons de selles.

Méthodes de préparation des échantillons de selles. Une analyse des résultats préliminaires d'une comparaison directe de trois méthodes de préparation des selles sans centrifugation combinées à un test Xpert Ultra a été réalisée pour obtenir des informations susceptibles de guider la mise en œuvre de l'utilisation de ce test réalisé sur des échantillons de selles. Les trois méthodes de préparation utilisées étaient la méthode de flottaison optimisée dans une solution de saccharose (OSF) (28), la méthode simple en une étape (SOS) (29) et le kit de préparation des selles (SPK) (25). Lorsque le GDG s'est réuni, les résultats ont montré que la performance du test Xpert Ultra était similaire avec les trois méthodes de préparation des selles, aussi bien en termes de sensibilité que de spécificité. Toutes ces méthodes ont été jugées faciles à utiliser par le personnel du laboratoire de référence et ont obtenu un score élevé en termes de facilité d'utilisation. Cependant, la plupart des utilisateurs ont estimé qu'aucune de ces méthodes ne pouvait être pratiquée par du personnel autre que du personnel de laboratoire (tel que personnel infirmier ou agents de santé) dans les établissements de SSP sans accès à un laboratoire. Dans l'ensemble, la préférence est allée à la méthode SOS parce qu'elle ne nécessite pas d'équipement supplémentaire et qu'elle est comparable à la méthode de préparation des expectorations pour la réalisation d'un test Xpert Ultra. Le SPK est encore au stade de prototype, mais ne sera pas commercialisé ; l'OSF est encore en cours de validation, et son adaptation sous forme de kit permettant de simplifier certaines étapes est envisagée dans un avenir proche. Par conséquent, l'une ou l'autre des méthodes disponibles de préparation des selles sans centrifugation peut être utilisée, en fonction des préférences locales et des infrastructures de laboratoire disponibles.

Résultats du test Xpert Ultra indiquant la présence de traces. Les résultats indiquant la présence de traces sont fréquents avec l'utilisation du test Xpert Ultra chez les enfants, quel que soit le type d'échantillon utilisé, ce qui témoigne de la nature paucibacillaire de la tuberculose dans cette tranche d'âge. Lors de la recherche d'une tuberculose pulmonaire chez des enfants ou des personnes vivant avec le VIH, et de la recherche d'une TEP quelle que soit la population, l'obtention d'un résultat « *M. tuberculosis complex* (MTBC) detected trace » (détection de traces du complexe *M. tuberculosis*) à un test Xpert Ultra est considéré comme la confirmation bactériologique de la présence d'une

tuberculose (30). Il est important de prendre cet élément en considération lors de la mise en œuvre, le risque de morbidité et de mortalité étant particulièrement élevé dans ces populations. Les résultats faisant état de la présence de traces sont considérés comme des résultats indéterminés pour la résistance à la rifampicine. Lorsqu'une personne a une forte probabilité de pharmacorésistance, il peut donc être nécessaire de prélever d'autres types d'échantillons et de les préparer en vue de la réalisation d'un test Xpert Ultra.

4.1.4 Suivi et évaluation

Il est recommandé d'assurer un suivi local de la collecte des échantillons en fonction de leur type, des tests diagnostiques réalisés, des résultats et du diagnostic clinique en utilisant un Registre de laboratoire spécifique pour la tuberculose (ou équivalent). Les résultats doivent être consignés dans le Registre de la tuberculose.

Dans les pays dotés d'un système électronique pour l'enregistrement des cas et la préparation des rapports, l'OMS recommande d'enregistrer et de présenter systématiquement les notifications d'enfants et d'adolescents par tranches d'âge de 5 ans (0 à 4 ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans, 15 à 19 ans).

4.2 Algorithmes de décision thérapeutique pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les enfants âgés de moins de 10 ans

Recommandation provisoire

Chez les enfants qui ont une tuberculose pulmonaire présumée et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire peut être posé à l'aide d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

Remarques

- Le terme « tuberculose présumée » fait référence à une personne qui a des symptômes et/ou des signes évocateurs de tuberculose.²⁴
- Dans la mesure du possible, il convient de chercher à obtenir une confirmation bactériologique dans le cadre des algorithmes intégrés de décision thérapeutique, en utilisant les tests de diagnostic rapide recommandés par l'OMS et en obtenant les échantillons appropriés chez les enfants (comprenant les selles, le produit d'aspiration nasopharyngé, les expectorations induites ou obtenues par crachat, et le liquide d'aspiration gastrique).
- Dans le prolongement de la réunion du GDG, de nouveaux algorithmes intégrés de décision thérapeutique pour des populations et des milieux particuliers ont été créés et validés en interne. Ces algorithmes sont présentés en détail avec des conseils pratiques pour leur utilisation dans le manuel opérationnel sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.²⁵ Les PNT et d'autres programmes de santé sont invités à utiliser ces algorithmes fondés sur des données probantes.
- Cette recommandation provisoire demeurera valide pendant une période de 24 mois après la publication des présentes lignes directrices, après quoi un examen des nouvelles données probantes sera réalisé.

²⁴ Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – révision 2013 (mises à jour en décembre 2014 et janvier 2020). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.

²⁵ Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent.

4.2.1 Justification et données probantes

Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant repose sur une évaluation minutieuse de l'ensemble des éléments obtenus à partir des antécédents d'exposition, de l'examen clinique et des examens complémentaires pertinents. Il existe aujourd'hui plusieurs algorithmes et systèmes de score pour établir le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant, mais aucun n'a fait l'objet d'une évaluation systématique. Il est donc important de disposer d'un ou de plusieurs algorithmes de décision thérapeutique pratiques et fondés sur des données probantes, de préférence pour des milieux différents en termes d'accès aux tests diagnostiques et à la radiographie thoracique.

Question PICO : chez les enfants âgés de moins de 10 ans qui ont une tuberculose pulmonaire présumée et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire doit-il être posé à l'aide d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique plutôt qu'en utilisant une norme de référence microbiologique ou composite ?

Données probantes. Une méta-analyse a été réalisée sur un ensemble de données individuelles de patients pour répondre à la nécessité d'évaluer et de développer des algorithmes intégrés de décision thérapeutique fondés sur des données probantes, de préférence pour différents milieux en termes d'accès aux tests diagnostiques et à la radiographie thoracique. Pour cette analyse, une méta-cohorte regroupant différentes bases de données individuelles de patients, constituées de données d'évaluations diagnostiques d'enfants âgés de moins de 10 ans, a été créée afin de déterminer la sensibilité et la spécificité des algorithmes (ou scores) de décision thérapeutique pour l'identification de la tuberculose pulmonaire, en utilisant les définitions de cas cliniques actualisées pour la classification de la tuberculose intrathoracique chez les enfants (31). Une demande de données a été envoyée aux responsables des études en février 2021. Des bases de données individuelles de patients ont été obtenus de plusieurs études menées dans des pays géographiquement différents et à forte charge de tuberculose. La sensibilité et la spécificité de l'algorithme dans la classification de la tuberculose ont été évaluées par rapport à l'algorithme du *Guide de L'Union pour le diagnostic et la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant* (32), conçu pour tenter de rendre opérationnelles les orientations de l'OMS de 2014 (8) et qui décrit les différentes étapes à suivre par les agents de santé pour évaluer les enfants qui ont une tuberculose pulmonaire présumée.

Afin d'utiliser au mieux les données disponibles pour comparer les performances de ces algorithmes dans différents milieux, les variables manquantes ont été imputées, les définitions de variables qui n'étaient pas homogènes ont été fusionnées et de légères modifications ont été apportées aux algorithmes ou aux scores pour permettre l'utilisation des variables disponibles dans les différentes bases de données individuelles de patients. Au total, 14 études, représentant 5494 enregistrements, ont été incluses, et 4811 de ces enregistrements ont été retenus dans cette analyse (26, 33-47). Des études provenant de 13 pays (dont 12 pays à forte charge de tuberculose, de tuberculose/VIH et/ou de TB-MR) de 5 des 6 régions de l'OMS ont été incluses. L'âge médian des enfants de la cohorte utilisée dans la méta-analyse destinée à étayer cette recommandation était de 26 mois (intervalle interquartile : 13,4 à 58,3 mois) ; 38 % des enfants étaient atteints de tuberculose, avec une confirmation bactériologique chez 30 % d'entre eux ; 20 % des enfants vivaient avec le VIH ; et 14 % avaient une malnutrition aiguë sévère.

Sept algorithmes ou systèmes de score ont été retenus pour cette évaluation : l'algorithme du Programme national de lutte contre la lèpre et la tuberculose (PNLT) de l'Ouganda (48), le Système de score de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant du Ministère de la Santé du Brésil (49), l'algorithme de Gunasekera et al. 2021 (50), le score de Keith Edward (51), l'algorithme de Marcy et al. 2019 (52), le score de Stegen-Toledo (53) et les critères de Marais et al. 2006 (54). Les estimations combinées de la sensibilité et de la spécificité de chacun des algorithmes/scores ont été comparées à l'algorithme de soins standard [c'est-à-dire l'algorithme du Guide de L'Union, qui constituait la norme de référence (32)] pour les enfants âgés de moins de 10 ans, pour les enfants vivant avec le VIH, pour les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère et pour les enfants âgés de moins de 1 an.

Pour l'ensemble de la population des enfants âgés de moins de 10 ans, la sensibilité combinée des sept algorithmes ou systèmes de score était comprise entre 16 % (critères de Marais et al.) et 95 % (algorithme de Gunasekera et al.), et la spécificité combinée était comprise entre 9 % (algorithme de Gunasekera et al.) et 89 % (critères de Marais et al.) (voir [l'annexe 3 disponible sur le Web](#)).

Observations du GDG. Le GDG a estimé que les algorithmes comportant des critères cliniques ont un rôle important à jouer dans la prise de décision concernant la mise sous traitement antituberculeux des enfants, en particulier aux niveaux périphériques du système de santé. Un fort consensus s'est dégagé parmi les membres du groupe concernant la nécessité et l'importance de travailler sur des algorithmes de décision thérapeutique afin d'améliorer la détection des cas de tuberculose chez les enfants. Un avantage important des algorithmes reposant sur des données probantes (puisqu'ils attribuent des facteurs de pondération obtenus par modélisation aux informations collectées lors de l'évaluation clinique) est que ce processus de modélisation permet de déterminer le facteur de pondération à attribuer à certaines caractéristiques cliniques, plutôt que de se baser uniquement sur l'opinion d'experts. Le groupe d'experts a fait remarquer que les données des bases de données individuelles de patients provenaient principalement d'établissements de soins du niveau tertiaire, où la proportion d'enfants atteints de tuberculose confirmée est plus élevée que dans les hôpitaux de district ou les centres de SSP. Il a été constaté que ces bases de données présentaient un niveau élevé d'hétérogénéité. Du fait du nombre limité d'études, il n'a pas été possible d'effectuer une analyse de méta-régression par niveau du système de soins de santé.

Le GDG a conclu qu'aucun des algorithmes évalués ne s'est avéré optimal, que ce soit en termes de sensibilité ou de spécificité, et que le niveau de preuve était très faible. Il a également souligné que les algorithmes dont la sensibilité est élevée (correspondant à un nombre limité de faux négatifs) ont généralement une faible spécificité (correspondant à un nombre élevé de faux positifs) et vice versa. Le groupe a réfléchi aux conséquences que peuvent avoir des diagnostics faussement négatifs et faussement positifs établis sur la base d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique, et a convenu qu'il était plus important d'éviter de passer à côté d'un diagnostic de tuberculose chez un enfant atteint de cette maladie, étant donné le nombre important de cas non détectés et les conséquences que peut avoir le fait de passer à côté d'un diagnostic de tuberculose.

Au cours de ses délibérations, et sur la base de l'examen des données probantes, le GDG a envisagé les possibilités suivantes : (i) choisir l'un des algorithmes examinés en vue d'une éventuelle recommandation ; (ii) formuler une recommandation générique sur l'utilisation des algorithmes intégrés de décision thérapeutique et présenter de nouveaux algorithmes fondés sur les données probantes dans le manuel opérationnel ; et (iii) faire une déclaration sur la nécessité de poursuivre les études sur les algorithmes de décision thérapeutique, en confirmant la nécessité de disposer de tels algorithmes.

Le GDG a jugé que les données disponibles ne suffisaient pas à étayer une recommandation pour un algorithme particulier ; il a donc décidé de formuler une recommandation générique sur l'utilisation des algorithmes de décision thérapeutique, et de décrire les nouveaux algorithmes concernant des sous-groupes et/ou des milieux pertinents dans le manuel opérationnel. La décision d'opter pour une recommandation générique tient compte d'une part des pratiques actuelles des agents de santé qui fondent leur décision de commencer un traitement antituberculeux chez les enfants sur une combinaison associant signes et symptômes cliniques, antécédents de contact avec la tuberculose et résultat d'examen complémentaires, et d'autre part de la nécessité d'élaborer des approches fondées sur des données probantes pour cette pratique. En outre, une recommandation conditionnelle a été jugée la plus appropriée, compte tenu de la nécessité de réduire le nombre de cas de tuberculose non détectés chez les enfants et de la nécessité de disposer de données supplémentaires sur l'utilisation des algorithmes intégrés de décision thérapeutique dans les programmes.

Le GDG a également donné la priorité à la nécessité de diminuer le nombre de résultats faussement négatifs, tout en acceptant un certain degré de surdiagnostic, et à celle de limiter les orientations vers des services spécialisés et les tests inutiles pour les enfants. Les membres du GDG ont estimé

qu'une recommandation générale accompagnée d'un guide opérationnel sur l'utilisation d'algorithmes fondés sur des données probantes intégrant l'utilisation de tests diagnostiques rapides et de critères cliniques donnerait aux agents de santé, y compris dans les milieux où l'accès aux outils diagnostiques est limité, les moyens de prendre des décisions sur le démarrage d'un traitement antituberculeux chez les enfants.

Le GDG a conclu que limiter la durée de validité de cette recommandation conditionnelle à une période de 24 mois permettrait de mettre en place et de mener des études pour obtenir de nouvelles données, notamment des études de validation externe des algorithmes, des travaux de recherche sur la mise en œuvre et de recherche opérationnelle, des études de modélisation pour déterminer l'impact potentiel des algorithmes de décision thérapeutique, et des travaux de recherche qualitative sur la faisabilité et l'acceptabilité pour les agents de santé et les familles (des informations détaillées sur les priorités de recherche sont présentées au [chapitre 8](#)).

4.2.2 Considérations relatives à des sous-groupes

Pour les **enfants infectés par le VIH âgés de moins de 10 ans**, la sensibilité combinée des algorithmes examinés était comprise entre 24 % (critères de Marais et al.) et 92 % (algorithme du PNLT de l'Ouganda), et la spécificité combinée était comprise entre 15 % (algorithme du PNLT de l'Ouganda) et 87 % (score de Stegen-Toledo, avec une valeur seuil de 5).

Pour les **enfants atteints de malnutrition aiguë sévère**, la sensibilité combinée était comprise entre 33 % (critères de Marais et al.) et 93 % (algorithme du PNLT de l'Ouganda et score de Keith Edward), tandis que la spécificité combinée était comprise entre 10 % (score de Keith Edward) et 88 % (score de Stegen-Toledo, avec une valeur seuil de 5).

Pour les **nourrissons âgés de moins de 1 an**, la sensibilité combinée était comprise entre 17 % (critères de Marais et al.) et 93 % (algorithme de Gunasekera et al.), et la spécificité combinée était comprise entre 13 % (algorithme de Gunasekera et al.) et 86 % (score de Stegen-Toledo, avec une valeur seuil de 5).

Les membres du GDG ont souligné la nécessité de développer des algorithmes de décision thérapeutique fondés sur des données probantes spécifiques pour les patients atteints de tuberculose-maladie appartenant à certains sous-groupes à haut risque de progression rapide, notamment les enfants vivant avec le VIH, les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère et les nourrissons.

4.2.3 Considérations relatives à la mise en œuvre

Algorithmes inclus dans le manuel opérationnel. Dans le cadre du suivi de la réunion du GDG, de nouveaux algorithmes intégrés de décision thérapeutique pour des populations et des milieux particuliers ont été élaborés et validés en interne, à l'aide d'un modèle de régression avec des valeurs seuils prédéterminées pour la sensibilité et la spécificité par rapport à la norme de référence [en utilisant des définitions de cas cliniques actualisées pour définir la tuberculose pulmonaire, décrites par Graham S et al. (37)], en se basant sur l'ensemble de données individuelles de patients utilisé pour la revue des données probantes réalisée pour répondre à cette question PICO. Les algorithmes sont décrits dans le manuel opérationnel et couvrent le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les enfants âgés de moins de 10 ans, y compris en cas d'adénopathies intrathoraciques. Les algorithmes ne sont pas adaptés au diagnostic de la TEP.

Mise en œuvre aux niveaux périphériques du système de santé. Les algorithmes de décision thérapeutique intégrés permettent de prendre des décisions thérapeutiques à des niveaux de soins plus décentralisés, là où les enfants consultent généralement plus tôt, ont une forme moins sévère de la maladie et des taux de confirmation bactériologique plus faibles. Les algorithmes intégrant des critères cliniques ont un rôle important à jouer à ces niveaux du système de santé.

La décision de commencer un traitement est liée à d'autres recommandations contenues dans ces lignes directrices, notamment celles concernant la réduction de la durée du traitement pour les enfants atteints de formes non sévères de tuberculose et la décentralisation des services antituberculeux. Une fois que la décision de commencer le traitement antituberculeux a été prise, il convient d'évaluer la sévérité de la maladie afin de déterminer la durée du traitement. Des critères détaillés servant à évaluer la sévérité de la maladie sont décrits dans le manuel opérationnel.

Orientation vers un service spécialisé. Il est important de définir les critères d'orientation vers un service spécialisé des enfants chez qui une recherche de tuberculose pulmonaire a été réalisée aux niveaux périphériques du système de santé à l'aide des algorithmes. Parmi les exemples de sous-groupes nécessitant une telle orientation figurent les nourrissons, les enfants qui ont une forme grave de TEP présumée (par exemple, une méningite tuberculeuse, une tuberculose disséminée ou une tuberculose ostéoarticulaire) et les enfants qui ont une tuberculose pharmacorésistante présumée dans les régions où la prévalence de la tuberculose pharmacorésistante est élevée. Les enfants qui ont une pneumonie aiguë sévère doivent être orientés vers le niveau de soins approprié pour recevoir une supplémentation en oxygène, tandis que les enfants souffrant de malnutrition aiguë sévère doivent bénéficier d'un soutien nutritionnel adapté. Lorsqu'un nourrisson a des symptômes aigus et qu'il est contact d'une(de) personne(s) atteinte(s) de tuberculose confirmée bactériologiquement, il est important de faire preuve d'un niveau élevé de suspicion pour prendre une décision thérapeutique le plus rapidement possible plutôt que d'attendre une persistance des symptômes. Il existe en effet un risque élevé que l'état clinique de l'enfant se détériore rapidement et qu'il développe une forme sévère de tuberculose.

Suivi clinique des enfants après leur mise sous traitement antituberculeux. Il est important de garder à l'esprit que le fait de privilégier des algorithmes avec une sensibilité suffisante pour la détection et le traitement des enfants atteints de tuberculose implique que certains enfants qui ne sont pas atteints de tuberculose seront traités avec un traitement antituberculeux. Le risque de toxicité grave liée aux médicaments est très faible chez l'enfant, et le recours à des schémas thérapeutiques courts en cas de tuberculose non sévère (se référer au [chapitre 5](#)) permettra de réduire encore les risques liés au traitement. Cependant, les enfants mis sous traitement antituberculeux devront impérativement bénéficier d'un suivi, et être orientés vers un service spécialisé qui évaluera la présence d'autres maladies et prescrira le traitement approprié s'ils ne répondent pas au traitement antituberculeux dans un délai de 1 mois.

Mise en œuvre dans les milieux où la charge de tuberculose pharmacorésistante est élevée. Des algorithmes intégrés de décision thérapeutique peuvent être mis en œuvre dans les milieux où la charge de tuberculose pharmacorésistante est élevée. Chez les enfants qui ont des antécédents de contact avec un cas source atteint de tuberculose pharmacorésistante confirmée ou hautement probable (notamment un patient tuberculeux ne répondant pas au traitement ou un cas source décédé de la tuberculose alors qu'il était sous traitement), il est essentiel de rechercher une confirmation bactériologique en prélevant chez ces enfants les échantillons appropriés et en utilisant les tests de diagnostic rapide recommandés par l'OMS (comme les tests Xpert MTB/RIF ou Xpert Ultra). Une fois que la décision de traiter un enfant sans confirmation bactériologique de tuberculose a été prise sur la base de l'algorithme, il convient de rechercher ses facteurs de risque de tuberculose pharmacorésistante. Les cliniciens doivent garder un niveau élevé de suspicion de tuberculose pharmacorésistante et s'assurer que ces enfants bénéficient des tests adaptés et, le cas échéant, d'une prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante (se référer au [chapitre 5](#)).

4.2.4 Suivi et évaluation

Un suivi et une évaluation de l'utilisation des algorithmes intégrés de décision thérapeutique sont nécessaires pour déterminer l'impact de ces algorithmes sur les notifications de cas et sur les résultats du traitement.

Il est également essentiel d'assurer un suivi clinique des personnes atteintes de tuberculose qui ont commencé un traitement sur la base de critères cliniques, par exemple par un suivi de leur réponse au traitement (afin de rechercher un autre diagnostic chez les enfants pour qui le diagnostic de tuberculose pourrait avoir été posé à tort), un suivi des événements indésirables et d'une éventuelle détérioration de l'état clinique.

4.3 Recommandations unifiées sur les tests et les approches diagnostiques de la tuberculose pertinentes pour les enfants et les adolescents

Tableau 5. Recommandations de l'OMS sur les approches diagnostiques pertinentes pour les enfants et les adolescents

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3 : diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update (16)

Recommandations sur l'utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra comme tests initiaux chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire (à noter que dans ces lignes directrices, le terme « adultes » désigne les personnes âgées de 15 ans et le terme « enfants », celles âgées de moins de 15 ans ; la population adulte inclut donc les adolescents plus âgés) :

Chez les adultes* qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations en lieu et place de l'examen microscopique de frottis/la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour l'exactitude du test ; niveau de preuve modéré pour les résultats importants pour le patient)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans.*

Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations, le liquide d'aspiration gastrique, le produit d'aspiration nasopharyngée et les selles, en lieu et place de l'examen microscopique de frottis, de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude pour les expectorations ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique, du produit d'aspiration nasopharyngée ou des selles)

Chez les adultes* qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, et qui n'ont pas d'antécédents de tuberculose (dans les 5 ans qui précèdent) ou qui ont des antécédents de traitement antituberculeux remontant à longtemps (fin du traitement depuis plus de 5 ans), le test Xpert Ultra doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations en lieu et place de l'examen microscopique de frottis, de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour l'exactitude du test)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Chez les adultes* qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, qui ont des antécédents de tuberculose et qui ont terminé leur traitement au cours des 5 dernières années, le test Xpert Ultra peut être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations en lieu et place de l'examen microscopique de frottis/la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve élevé pour l'exactitude du test)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Recommandations sur l'utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra comme tests initiaux chez les adolescents et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP

Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de méningite tuberculeuse, le test Xpert MTB/RIF ou le test Xpert Ultra doit être utilisé sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) comme test diagnostique initial de la méningite tuberculeuse en lieu et place de l'examen microscopique de frottis/la culture.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test Xpert MTB/RIF ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test Xpert Ultra)

Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP, le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé sur du produit d'aspiration de ganglion lymphatique, une biopsie de ganglion lymphatique, du liquide pleural, du liquide péritonéal, du liquide péricardique, du liquide synovial ou des échantillons d'urine comme test diagnostique initial de la forme correspondante de TEP en lieu et place de l'examen microscopique de frottis et de la culture.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test réalisé sur du liquide pleural ; faible niveau de preuve pour le produit d'aspiration de ganglion lymphatique, le liquide péritonéal, le liquide synovial et l'urine ; très faible niveau de preuve pour le liquide péricardique et la biopsie de ganglions lymphatiques)

Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP, le test Xpert Ultra peut être utilisé sur du produit d'aspiration de ganglion lymphatique ou une biopsie de ganglion lymphatique comme test diagnostique initial de la tuberculose des ganglions lymphatiques en lieu et place de l'examen microscopique de frottis et de la culture.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)

Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP, le test Xpert MTB/RIF ou le test Xpert Ultra doit être utilisé pour la détection de la résistance à la rifampicine en lieu et place de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé concernant l'exactitude du test Xpert MTB/RIF ; faible niveau de preuve pour le test Xpert Ultra)

Chez les adultes et les enfants positifs pour le VIH qui ont des signes et des symptômes de tuberculose disséminée, le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé sur du sang comme test diagnostique initial de la tuberculose disséminée.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Recommandations sur la répétition des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra chez les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire

Chez les adultes* qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire et chez qui le résultat du test initial est positif montrant la présence de traces, il n'est pas nécessaire de répéter le test Xpert Ultra.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Remarque : chez un adolescent, l'obtention d'un résultat de test Xpert Ultra montrant la présence de traces nécessitera la réalisation d'un suivi comprenant une nouvelle évaluation des symptômes cliniques et la recherche d'éventuels antécédents de tuberculose. En cas de suspicion de résistance à la rifampicine, des résultats montrant de façon répétée la présence de traces peuvent apporter un complément d'information pour la détection d'une résistance à la rifampicine et représenter une première étape dans la recherche de ce type de résistance. Pour l'interprétation des résultats montrant la présence de traces chez les enfants, se référer à la section 4.1.3.

* Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans

Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire dans des milieux où la probabilité prétest est inférieure à 5 % et lorsque le résultat du test Xpert MTB/RIF initial est négatif, il n'est pas nécessaire de répéter le test Xpert MTB/RIF sur des échantillons d'expectorations, de liquide gastrique, de produit d'aspiration nasopharyngée ou de selles.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur des expectorations, et très faible pour les autres types d'échantillons)

Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire dans des milieux où la probabilité prétest est égale ou supérieure à 5 % et lorsque le résultat du test Xpert MTB/RIF initial est négatif, il est possible de répéter le test Xpert MTB/RIF sur des échantillons d'expectorations, de liquide gastrique, de produit d'aspiration nasopharyngée ou de selles (pour faire au total deux tests).

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur des expectorations, et très faible pour les autres types d'échantillons)

Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire dans des milieux où la probabilité prétest est inférieure à 5 % et lorsque le résultat du test Xpert Ultra initial est négatif, il n'est pas nécessaire de répéter le test Xpert Ultra sur des échantillons d'expectorations ou de produit d'aspiration nasopharyngée.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire dans des milieux où la probabilité prétest est égale ou supérieure à 5 % et où le résultat du test Xpert Ultra initial est négatif, il est possible de répéter le test Xpert Ultra sur des échantillons d'expectorations ou de produit d'aspiration nasopharyngée (pour faire au total deux tests).

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Recommandations sur l'utilisation des tests Xpert MTB/RIF et Xpert Ultra comme tests initiaux de recherche de la tuberculose pulmonaire chez les adultes de la population générale qui ont des signes et des symptômes de tuberculose, des anomalies pulmonaires à la radiographie thoracique, ou les deux

Chez les adultes* de la population générale qui ont des signes ou des symptômes de tuberculose, des anomalies pulmonaires à la radiographie thoracique ou les deux, le test Xpert MTB/RIF ou Xpert Ultra peut remplacer la culture comme le test initial de recherche d'une tuberculose pulmonaire.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test pour le test Xpert MTB/RIF, et modérée pour le test Xpert Ultra)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Chez les adultes* de la population générale qui ont des signes ou des symptômes de tuberculose, des anomalies pulmonaires à la radiographie thoracique ou les deux, un seul test Xpert Ultra peut être utilisé en lieu et place de deux tests Xpert Ultra comme le test initial de recherche d'une tuberculose pulmonaire.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Utilisation des tests Truenat MTB, MTB Plus et Truenat MTB-RIF Dx chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire (type d'échantillon : expectorations)

Chez les enfants et les adultes* qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Truenat MTB ou MTB Plus peut être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose en lieu et place de l'examen microscopique de frottis et de la culture.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Chez les enfants et les adultes* qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire et un résultat positif à un test Truenat MTB ou MTB Plus, un test Truenat MTB-RIF Dx peut être utilisé comme un test initial de recherche d'une résistance à la rifampicine en lieu et place de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) automatisés de complexité modérée pour la détection de la tuberculose, la détection de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide

Chez les personnes qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, les TAAN automatisés de complexité modérée peuvent être utilisés sur des échantillons respiratoires pour la détection de la tuberculose pulmonaire et pour la détection de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide en lieu et place de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude diagnostique)

Amplification isotherme induite par boucle (LAMP)

Le test de recherche de la tuberculose par amplification isotherme induite par boucle (LAMP) peut être utilisé en remplacement de l'examen microscopique des frottis d'expectorations pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les adultes* qui ont des signes et des symptômes compatibles avec une tuberculose.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Le test de recherche de la tuberculose par amplification isotherme induite par boucle (LAMP) peut être utilisé comme test complémentaire après un examen microscopique des frottis chez les adultes* qui ont des signes et des symptômes compatibles avec une tuberculose pulmonaire, en particulier quand les résultats de frottis d'expectorations sont négatifs nécessitant la réalisation de tests supplémentaires.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

** Adultes et adolescents à partir de l'âge de 15 ans*

Dosage urinaire du lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM)

Dans les établissements hospitaliers, l'OMS recommande fortement d'utiliser le test LF-LAM pour aider au diagnostic de tuberculose chez les adultes et les enfants positifs pour le VIH :

- Qui ont des signes et des symptômes de tuberculose (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) *(recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les effets de l'intervention)* ; ou
- Qui ont une infection à VIH à un stade avancé ou qui sont gravement malades *(recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les effets de l'intervention)* ; ou
- Quels que soient les signes et les symptômes de tuberculose et lorsque le nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ *(recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les effets de l'intervention)*.

Dans les structures de soins ambulatoires, l'OMS suggère d'utiliser le test LF-LAM pour aider au diagnostic de tuberculose chez les adultes et les enfants positifs pour le VIH :

- Qui ont des signes et des symptômes de tuberculose (pulmonaire et/ou extrapulmonaire) ou qui sont gravement malades *(recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)* ; et
- Quels que soient les signes et les symptômes de tuberculose et lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 100 cellules/mm³ *(recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)*.

Dans les structures de soins ambulatoires, l'OMS recommande de **ne pas** utiliser le test LF-LAM pour aider au diagnostic de tuberculose chez les adultes et les enfants positifs pour le VIH :

- Sans évaluation des symptômes de tuberculose *(recommandation forte, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)* ;
- Sans symptôme de tuberculose et chez qui le nombre de CD4 n'est pas connu ou sans symptôme de tuberculose et avec un nombre de CD4 supérieur à 200 cellules/mm³ *(recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)* ; et
- Sans symptôme de tuberculose et avec un nombre de CD4 compris entre 100 et 200 cellules/mm³ *(recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)*.

TAAN à faible complexité pour la détection de la résistance à l'isoniazide et aux antituberculeux de deuxième intention

Chez les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement, des TAAN automatisés à faible complexité peuvent être utilisés sur des expectorations pour la détection initiale de la résistance à l'isoniazide et aux fluoroquinolones en lieu et place des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments basés sur la culture.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude diagnostique)

Chez les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et qui ont une résistance à la rifampicine, des TAAN automatisés à faible complexité peuvent être utilisés sur des expectorations pour la détection initiale de la résistance à l'éthionamide en lieu et place des tests de séquençage de l'ADN du promoteur du gène *inhA*.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude diagnostique)

Chez les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et qui ont une résistance à la rifampicine, des TAAN automatisés à faible complexité peuvent être utilisés sur des expectorations pour la détection initiale de la résistance à l'amikacine en lieu et place des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments basés sur la culture.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude diagnostique)

Tests d'hybridation inverse sur bandelette de première intention (LPAs)

Pour les personnes chez qui l'examen d'un frottis d'expectorations s'est avéré positif ou chez qui un isolat du complexe *Mycobacterium tuberculosis* a été obtenu par culture, les tests moléculaires d'hybridation inverse sur bandelette de première intention (LPAs) disponibles sur le marché peuvent être utilisés comme test initial en lieu et place des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments basés sur la culture pour détecter une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test)

Tests d'hybridation inverse sur bandelette de deuxième intention (SL-LPAs)

Pour les patients qui ont une TB-MR/RR confirmée, un test d'hybridation inverse sur bandelette de deuxième intention (SL-LPA) peut être utilisé comme test initial en lieu et place des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments basés sur la culture pour détecter une résistance aux fluoroquinolones.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test pour un test réalisé directement sur des échantillons d'expectorations ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test pour un test indirect réalisé sur des cultures de Mycobacterium tuberculosis)

Pour les patients qui ont une TB-MR/RR confirmée, un test d'hybridation inverse sur bandelette de deuxième intention (SL-LPA) peut être utilisé comme le test initial en lieu et place des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments basés sur la culture pour détecter une résistance aux médicaments injectables de deuxième intention.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé directement sur des échantillons d'expectorations ; très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test indirect réalisé sur des cultures de Mycobacterium tuberculosis)

TAAN à hybridation inverse de haute complexité pour la détection de la résistance au pyrazinamide

Chez les personnes qui ont une tuberculose confirmée bactériologiquement, un TAAN à hybridation inverse de haute complexité peut être utilisé sur des isolats de *Mycobacterium tuberculosis* obtenus par culture pour la détection de la résistance au pyrazinamide en lieu et place des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments basés sur la culture.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)

Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement, 2011 (17)

Les tests diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché ne doivent pas être utilisés chez les enfants en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire active, quel que soit leur statut par rapport au VIH.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve pour l'utilisation des tests diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché)

5. Traitement de la tuberculose-maladie chez les enfants et les adolescents

Ce chapitre contient quatre nouvelles recommandations (publiées pour la première fois et présentées ici en détail) concernant le traitement de la tuberculose chez les enfants et les adolescents ainsi que d'autres recommandations valides de l'OMS s'appliquant au traitement de la tuberculose chez les enfants et les adolescents ([section 5.4](#)). Ces quatre nouvelles recommandations concernent la tuberculose pharmacosensible et la tuberculose pharmacorésistante: (i) schéma thérapeutique de 4 mois pour les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans atteints de tuberculose pharmacosensible non sévère ([section 5.1](#)) ; ii) schéma thérapeutique intensif de 6 mois composé d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthionamide pour le traitement de la méningite tuberculeuse ([section 5.2](#)) ; iii) utilisation de la bédaquiline dans le cadre de schémas thérapeutiques courts ou longs chez les enfants quel que soit leur âge pour le traitement de la TB-MR/RR ([section 5.3.1](#)) ; et (iv) utilisation du délamanide dans les schémas thérapeutiques longs chez les enfants quel que soit leur âge pour le traitement de la TB-MR/RR ([section 5.3.2](#)).

Les recommandations rassemblées dans ce chapitre sont issues des lignes directrices actuelles de l'OMS sur le traitement de la tuberculose, à savoir des documents *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 : treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update* (55) et *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose Module 4 : Traitement. Traitement de la tuberculose pharmacorésistante, mise à jour de 2020* (9). Au besoin, des informations détaillées sur les recommandations figurant dans les documents *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition)* de 2014 (8) et *Rapid advice : treatment of tuberculosis in children* (56), qui restent pertinents, ont été incluses. Pour plus d'informations sur chacune de ces recommandations, notamment sur les remarques, l'origine des données probantes, les justifications, les considérations concernant les sous-groupes de population, la mise en œuvre ainsi que le suivi et l'évaluation, veuillez consulter les lignes directrices sources ou la [plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose](#).

5.1 Raccourcissement de la durée du traitement chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose non sévère

Recommandation :

Chez les enfants et les adolescents âgés de 3 mois à 16 ans atteints de tuberculose non sévère (sans suspicion ni éléments révélateurs de TB-MR/RR), un schéma thérapeutique de 4 mois (2HRZ(E)/2HR) doit être utilisé.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré).

Remarques

- La tuberculose non sévère est définie comme suit : tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques ; tuberculose des ganglions lymphatiques intrathoraciques sans obstruction des voies respiratoires ; épanchement pleural tuberculeux non compliqué ou maladie paucibacillaire, non cavitair, limitée à un seul lobe des poumons et sans aspect miliaire.
 - Les enfants et les adolescents qui ne répondent pas aux critères de la tuberculose non sévère doivent recevoir le schéma thérapeutique standard de 6 mois (2HRZE/4HR), ou les schémas thérapeutiques recommandés pour les formes sévères de TEP.
 - Dans les milieux où la prévalence de l'infection à VIH²⁶ ou de la résistance à l'isoniazide²⁷ est élevée, il est recommandé d'utiliser de l'éthambutol au cours des 2 premiers mois de traitement.
-

5.1.1 Justification et données probantes

La majorité des enfants atteints de tuberculose ont des formes moins graves de la maladie que les adultes. Des schémas thérapeutiques courts que ceux utilisés chez les adultes peuvent être efficaces pour traiter les enfants atteints de tuberculose, mais il n'existe pas à ce jour de données probantes permettant d'étayer ces affirmations. L'utilisation de schémas thérapeutiques courts peut aider à diminuer les coûts pour les familles et les services de santé, les éventuels problèmes de toxicité, les risques d'interactions médicamenteuses chez les enfants vivant avec le VIH ainsi que les problèmes d'observance. L'utilisation de schémas thérapeutiques courts, sûrs et efficaces chez les enfants atteints de tuberculose pharmacosensible ou de tuberculose pharmacorésistante présente des avantages pour les enfants atteints de tuberculose et leurs familles, et constitue une intervention clé pour atteindre les cibles de la Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé pour mettre fin à la tuberculose, ainsi que les cibles concernant les enfants fixées lors de la réunion de haut niveau pour mettre fin à la tuberculose qui s'est tenue en 2018 lors de l'Assemblée générale des Nations Unies. L'arrivée de nouvelles données probantes issues d'un essai récemment achevé sur le raccourcissement de la durée du traitement de la tuberculose pharmacosensible chez les enfants et les adolescents a ouvert la voie à de nouvelles recommandations sur des schémas thérapeutiques courts pour ce groupe.

L'essai SHINE (Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children) est le premier et le seul essai de phase 3 de grande taille à avoir évalué la durée du traitement antituberculeux chez les enfants atteints de tuberculose pharmacosensible non sévère. La réponse à cette question PICO a donc été formulée à partir des données provenant de cet essai et non d'une revue systématique (57). L'essai SHINE est

²⁶ Il s'agit des pays, régions ou zones dans lesquelles la prévalence de l'infection à VIH est supérieure ou égale à 1 % chez les femmes adultes enceintes ou supérieure ou égale à 5 % chez les patients atteints de tuberculose, comme défini dans le document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (Deuxième édition)* (8).

²⁷ L'OMS n'a pas prévu de définir de valeurs basses, intermédiaires ou élevées pour la prévalence de la résistance à l'isoniazide. Les PNT établiront les définitions qui s'appliqueront à leur pays respectif.

un essai multicentrique, ouvert, à groupes parallèles, de non-infériorité, randomisé, contrôlé, à deux bras, comparant une durée de traitement de 4 mois (16 semaines) à la durée standard de 6 mois (24 semaines) chez des enfants âgés de moins de 16 ans atteints de tuberculose symptomatique non sévère. Les enfants et les jeunes adolescents âgés de moins de 16 ans ont reçu un traitement associant de la rifampicine, de l'isoniazide, du pyrazinamide, avec ou sans éthambutol, en suivant les doses recommandées par l'OMS, correspondant à la posologie pédiatrique (58).

Question PICO. Chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose non sévère, faut-il privilégier un schéma thérapeutique d'intervention de 4 mois par rapport au schéma standard de 6 mois correspondant aux lignes directrices de l'OMS ?

Données probantes. Dans l'essai SHINE, le principal critère d'efficacité était un composite comprenant l'échec thérapeutique [incluant la prolongation du traitement (en dehors du remplacement des doses oubliées), le changement d'antituberculeux, ou le redémarrage du traitement en raison d'une suspicion d'échec thérapeutique], le fait d'avoir perdu le patient de vue au cours du traitement, la récurrence de la tuberculose ou le décès dans les 72 semaines (à partir de la randomisation), après exclusion des enfants n'ayant pas atteint 16 semaines de suivi (intention de traiter modifiée). La marge de non-infériorité pour le critère d'efficacité principal était de 6 %. Le principal critère d'évaluation de l'innocuité était la survenue d'événements indésirables de degré 3 à 5 enregistrés pendant le traitement de la tuberculose.

La définition de la tuberculose non sévère utilisée dans l'essai SHINE était la suivante : tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques ou tuberculose respiratoire (y compris l'atteinte des ganglions lymphatiques intrathoraciques non compliquée) confinée à un lobe sans cavité, absence d'obstruction importante des voies respiratoires, ou épanchement pleural non compliqué, et absence de tuberculose miliaire.

Les critères d'inclusion de l'essai SHINE étaient les suivants : enfants et jeunes adolescents âgés de moins de 16 ans ; poids supérieur ou égal à 3 kg ; absence de pharmacorésistance connue ; tuberculose symptomatique, mais non sévère ; résultats négatifs de l'examen de frottis de liquide d'aspiration gastrique ou d'un autre échantillon respiratoire (un résultat positif au test Xpert MTB/RIF avec une sensibilité à la rifampicine était autorisé)²⁸ ; décision du clinicien de traiter avec un schéma thérapeutique standard de première intention ; absence de traitement antituberculeux au cours des deux années précédentes ; statut par rapport au VIH connu (positif ou négatif). Les critères d'exclusion de l'essai étaient les suivants : résultat positif de la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants sur un frottis réalisé à partir d'un échantillon respiratoire (un résultat positif de ce test réalisé sur un échantillon de ganglions lymphatiques périphériques était autorisé) ; naissance prématurée (<37 semaines) et âge inférieur à 3 mois ; tuberculose miliaire, tuberculose rachidienne, méningite tuberculeuse, tuberculose ostéoarticulaire, tuberculose abdominale, tuberculose congénitale ; toute pathologie non tuberculeuse préexistante susceptible d'avoir un effet négatif sur la réponse au traitement ou sur son évaluation (par exemple, une pathologie hépatique ou rénale, une neuropathie périphérique, ou la présence d'une cavité) ; toute contre-indication connue à la prise d'antituberculeux ; contact connu avec un cas source adulte ayant une pharmacorésistance (y compris une tuberculose monorésistante) ; pharmacorésistance connue chez l'enfant ; maladie grave ; grossesse.

Au total, 1204 enfants ont été recrutés dans l'essai entre juillet 2016 et juillet 2018. Leur âge médian était de 3,5 ans (âge compris entre 2 mois et 15 ans), 52 % étaient de sexe masculin, 11 % étaient infectés par le VIH et 14 % étaient atteints d'une tuberculose confirmée bactériologiquement. La rétention dans l'essai à 72 semaines et l'observance²⁹ du traitement antituberculeux assigné étaient respectivement

²⁸ Chez les enfants ayant participé à l'essai SHINE et chez qui un test Xpert MTB/RIF a été réalisé, les résultats étaient soit négatifs, soit très faibles ou faibles dans un format semi-quantitatif. Le test Xpert Ultra n'a pas été utilisé dans l'essai SHINE.

²⁹ Dans l'essai SHINE, l'observance était définie comme la proportion d'enfants ayant reçu une quantité appropriée de traitement (telle que définie dans le plan d'analyse statistique pour le schéma d'intervention et le schéma témoin ; un seuil de 80 % des doses allouées a généralement été utilisé, dans un laps de temps donné après le début de chaque phase du traitement (phase intensive et phase d'entretien)).

de 95 % et 94 %. Seize (2,8 %) enfants du bras ayant reçu un traitement pendant 16 semaines par opposition à 18 (3,1 %) enfants du bras ayant reçu un traitement pendant 24 semaines ont répondu au critère d'efficacité principal (échec thérapeutique), soit une différence non ajustée de -0,3 % (IC à 95 % : -2,3 à 1,6). La réussite du traitement a été rapportée chez 97,1 % des participants ayant reçu le schéma de 16 semaines et chez 96,9 % des participants ayant reçu le schéma de 24 semaines [risque relatif (RR) : 1,00 ; IC à 95 % : 0,98 à 1,02]. La non-infériorité du schéma thérapeutique de 16 semaines a été constatée dans toutes les analyses en intention de traiter, les analyses selon le protocole et les principales analyses secondaires, en limitant ces analyses aux 958 (80 %) enfants jugés au début de l'étude de manière indépendante par le comité d'examen des critères de jugement comme étant atteints de tuberculose. Au total, 7,8 % des enfants ont eu un événement indésirable de degré 3 à 5 dans le bras ayant reçu un schéma de 16 semaines, par rapport à 8,0 % dans le bras ayant reçu un schéma de 24 semaines (RR : 0,98 ; IC à 95 % : 0,67 à 1,44). Au total, 115 événements indésirables de degré 3 ou plus en cours de traitement ont été observés chez 95 enfants (8 %), 47 (8 %) dans le bras ayant reçu un schéma de 16 semaines et 48 (8 %) dans le bras ayant reçu un schéma de 24 semaines. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les pneumonies ou les autres infections thoraciques (29, soit 25 %) ainsi que les événements en rapport avec une atteinte hépatique (11, soit 10 %) dans les deux bras. Au total 17 réactions indésirables de degré 3 ou 4, considérées comme possiblement, probablement ou certainement liées aux médicaments utilisés dans le cadre de l'essai ont été observées, dont 11 événements en rapport avec une atteinte hépatique ; toutes ces réactions indésirables sauf trois sont survenues au cours des huit premières semaines de traitement.

Observations du GDG. Le GDG a jugé que les effets souhaitables liés à cette question PICO sont liés aux résultats du traitement, mais que la réduction de la durée du traitement est également importante et souhaitable (car elle pourrait faciliter le traitement pour les enfants et les personnes qui s'occupent d'eux, et réduire les coûts pour les familles et le système de santé). Le GDG a expliqué que l'essai SHINE étant un essai de non-infériorité, le fait de ne détecter aucune différence dans les résultats défavorables entre les deux bras était ce que cet essai visait à démontrer. Par conséquent, la plupart des membres du GDG ont jugé que les effets souhaitables et les effets indésirables étaient négligeables. L'essai ayant démontré la non-infériorité du schéma thérapeutique de 4 mois, il a été estimé que l'équilibre entre les effets n'était en faveur ni de la durée courte ni de la durée longue du traitement. Le GDG a toutefois noté que la durée du traitement est une question essentielle qui a été étudiée plus avant dans le contexte de considérations telles que le coût, l'acceptabilité et la faisabilité.

Le GDG a également débattu sur le fait qu'une durée de traitement plus courte permettrait vraisemblablement de réduire les coûts tant pour le système de santé que pour les enfants atteints de tuberculose et leur famille. En définitive, il a convenu qu'il s'agissait d'une « économie modérée », malgré des divergences de vues quant à son ampleur. Il a estimé qu'une durée de traitement plus courte permettrait probablement de gagner en équité. Malgré l'absence de données directes sur l'acceptabilité, il a estimé que le schéma thérapeutique court était acceptable du point de vue des parties prenantes.

De plus, le GDG a estimé qu'en l'absence d'exposition à la tuberculose pharmacorésistante, l'accès à la radiographie thoracique aiderait à distinguer les formes non sévères des formes sévères de la maladie. Cependant, le groupe d'experts a reconnu que l'accès à la radiographie thoracique est souvent limité ou que la qualité de cet examen et la capacité à en faire une interprétation sont insuffisantes aux niveaux les moins élevés du système de santé, ce qui peut avoir des répercussions sur l'équité. Il a donc été jugé que la faisabilité variait selon les milieux. Le GDG a noté qu'il est extrêmement important de définir clairement ce qui constitue une forme « non sévère » de la maladie, et que les PNT doivent être encouragés à élargir l'accès à des radiographies thoraciques de qualité et à former les prestataires de santé à leur interprétation. Globalement, le GDG a estimé que lorsque la sévérité de la tuberculose chez les enfants peut être déterminée de manière adéquate dans des conditions programmatiques, il est alors tout à fait possible de mettre en œuvre un schéma thérapeutique de 4 mois.

5.1.2 Considérations relatives à des sous-groupes

Enfants atteints d'une tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques. Malgré le nombre limité d'enfants atteints d'une tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques dans l'essai SHINE (N=19 dans le groupe de 16 semaines, et N=21 dans le groupe de 24 semaines), aucune différence dans la proportion de résultats défavorables n'a été observée entre les deux groupes. Cet essai a par ailleurs montré que le traitement de 16 semaines n'était pas inférieur à celui de 24 semaines chez les enfants qui ont à la fois une atteinte des ganglions lymphatiques périphériques et une atteinte pulmonaire (N=182 dans le groupe de 16 semaines et N=171 dans le groupe de 24 semaines). Ces résultats devraient rassurer les cliniciens quant à l'apparente lenteur de la réponse clinique au traitement antituberculeux, fréquemment observée chez les enfants atteints de tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques (les ganglions lymphatiques demeurant hypertrophiés même après le traitement).

Enfants et adolescents vivant avec le VIH. Les enfants et les adolescents vivant avec le VIH remplissaient les conditions requises pour participer à l'essai SHINE ; 65 (11 %) ont été recrutés dans le groupe de 16 semaines et 62 (10 %) dans le groupe de 24 semaines. Quarante-neuf pour cent dans le groupe de 16 semaines et 43 % dans le groupe de 24 semaines recevaient un TAR au moment de leur recrutement. Vingt pour cent de ces enfants et de ces adolescents dans chacun des deux bras avaient un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules par mm³. Cinquante et un pour cent de ces enfants et de ces adolescents dans le groupe de 16 semaines et 63 % dans le groupe de 24 semaines ont été classés comme ayant une forme sévère selon la classification immunologique de l'OMS pour les infections à VIH avérées (59). Dans ce sous-groupe, le schéma thérapeutique de 16 semaines était non inférieur à celui de 24 semaines, même si l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de risque était large (différence de risque = -4,3 ; IC à 95 % : -14,9 à 6,2).

Au vu de ces données probantes limitées, les cliniciens peuvent envisager de traiter pendant une durée de 4 mois les enfants et les adolescents vivant avec le VIH et atteints de tuberculose non sévère, en fonction de leur degré d'immunosuppression et de leur statut en matière de TAR, ainsi que de la présence d'autres infections opportunistes. Ces enfants et ces adolescents devront bénéficier d'un suivi rapproché, notamment à la fin des 4 mois de traitement, et le traitement devra être porté à 6 mois si les améliorations constatées ne sont pas suffisantes.

Enfants atteints de malnutrition aiguë sévère. Dans l'essai SHINE, la malnutrition aiguë sévère était définie par un score Z du rapport poids/taille <-3 ou par un périmètre brachial à mi-hauteur <115 mm (60). Trente enfants atteints de malnutrition aiguë sévère (5 %) étaient inclus dans le groupe de 16 semaines, et 33 (5 %) dans le groupe de 24 semaines. Il n'a donc pas été réalisé d'analyse de sous-groupe distincte pour ces enfants.

Compte tenu du caractère limité des données disponibles relatives à ce sous-groupe, et étant donné que la malnutrition aiguë sévère est définie comme un signe de danger, les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère et de tuberculose non sévère doivent recevoir de préférence un traitement antituberculeux de 6 mois.

Nourrissons âgés de moins de 3 mois et/ou pesant moins de 3 kg. Les nourrissons âgés de moins de 3 mois et ceux pesant moins de 3 kg [y compris les prématurés (<37 semaines)] ne remplissaient pas les critères pour participer à l'essai SHINE. Un appel à données n'a pas permis d'obtenir de nouvelles données sur le traitement de la tuberculose congénitale et sur le traitement des très jeunes nourrissons (âgés de 0 à 3 mois) atteints de tuberculose. Par conséquent, les nourrissons âgés de 0 à 3 mois qui ont une tuberculose pulmonaire ou une lymphadénite périphérique tuberculeuse présumée ou confirmée doivent être traités rapidement avec le schéma thérapeutique de 6 mois (2HRZ(E)/4HR), conformément à la recommandation existante issue du document de 2014 (2016 pour la traduction française) *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition)* (8). Un ajustement des doses peut être nécessaire pour tenir compte de l'effet de l'âge sur les risques de

toxicité chez les jeunes nourrissons. La décision d'ajuster les doses doit être prise par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant.

Enfants traités pour une tuberculose au cours des deux dernières années. Étant donné le risque accru d'échec thérapeutique et de résistance aux médicaments, les enfants et les adolescents traités au cours des deux dernières années ne remplissaient pas les critères d'inclusion de l'essai SHINE ; ils doivent être traités avec le schéma thérapeutique de 6 mois (2HRZ(E)/4HR).

5.1.3 Considérations relatives à la mise en œuvre

Évaluation de la sévérité de la maladie. La faisabilité de l'évaluation de la sévérité de la tuberculose-maladie, en particulier dans les milieux où il n'y a pas d'accès à la radiographie thoracique ou pas de capacité à interpréter cet examen et à effectuer les tests diagnostiques recommandés par l'OMS, a été identifiée comme un élément majeur à prendre en considération lors de la mise en œuvre. La radiographie thoracique a été identifiée par le GDG comme un outil essentiel pour l'évaluation de la sévérité de la maladie intrathoracique. Comme il est indiqué dans les remarques concernant la recommandation, une maladie intrathoracique ou une tuberculose pulmonaire non sévère correspond aux situations suivantes : tuberculose des ganglions lymphatiques intrathoraciques sans obstruction des voies respiratoires ; épanchement pleural tuberculeux non compliqué ou maladie paucibacillaire, non cavitair, limitée à un seul lobe des poumons et sans aspect miliaire. Une forme étendue ou avancée de la maladie chez les enfants âgés de moins de 15 ans est généralement définie par la présence de cavités ou d'une atteinte bilatérale à la radiographie thoracique (67). Les PNT sont invités à élargir l'accès à des radiographies thoraciques de qualité et à assurer la formation des prestataires de soins à leur interprétation. Les dépenses à la charge des patients pour réaliser une radiographie thoracique constituent un obstacle potentiel au diagnostic de la tuberculose et à l'accès à un traitement court pour les enfants et les jeunes adolescents qui remplissent les conditions requises. Les enfants avec un test Xpert MTB/RIF positif, mais un examen du frottis d'expectorations négatif remplissaient les critères pour participer à l'essai SHINE. Chez les 85 enfants (7 %) chez qui le test Xpert MTB/RIF était positif (45 dans le groupe de 4 mois, et 40 dans le groupe de 6 mois), les résultats semi-quantitatifs du test Xpert MTB/RIF étaient soit très faibles, soit faibles.

Un guide détaillé de mise en œuvre, qui tient compte des différences dans les systèmes de santé et dans la situation des pays, notamment en ce qui concerne la disponibilité des outils pour établir un diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie, est fourni dans le *Manuel opérationnel sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents*. Bien que l'accès à la radiographie thoracique soit un élément important à prendre en compte lors de la mise en œuvre, il ne doit pas faire obstacle à ce que les enfants et les adolescents des milieux où les ressources sont limitées bénéficient d'un traitement court. Les orientations pour la mise en œuvre figurant dans le manuel opérationnel comprennent des critères d'évaluation de la sévérité de la maladie, y compris des critères cliniques lorsque la radiographie thoracique, les tests diagnostiques rapides ou d'autres examens bactériologiques ne sont pas disponibles, afin de déterminer si les conditions requises sont remplies pour recevoir le schéma thérapeutique court. Les enfants chez qui les résultats du test Xpert MTB/RIF ou Ultra montrent la présence de traces, ou une positivité « très faible » ou « faible », et qui répondent aux critères radiographiques ou cliniques de la tuberculose non sévère, peuvent être traités avec le schéma thérapeutique de 4 mois.

Continuum entre l'infection tuberculeuse et la tuberculose-maladie. Un autre élément à prendre en compte lors de la mise en œuvre est le concept selon lequel il existe chez les enfants un continuum entre l'infection tuberculeuse et les formes non sévères puis les formes plus sévères de la tuberculose-maladie. Les schémas thérapeutiques courts pour le traitement de la tuberculose pharmacosensible sont maintenant très similaires à ceux recommandés récemment pour le traitement de l'infection tuberculeuse, tant en termes de durée que de composition, en particulier le schéma qui consiste en l'administration quotidienne d'isoniazide et de rifampicine pendant 3 mois (3HR) (74). Cela implique

que le fait de diagnostiquer à tort une tuberculose-maladie non sévère chez un enfant atteint d'une infection tuberculeuse n'a pas forcément de conséquences graves.

Investigation des contacts. Un autre aspect à prendre en compte pour la mise en œuvre est l'intensification des méthodes d'investigation des contacts, lesquelles peuvent améliorer l'identification précoce des enfants atteints d'une forme non sévère de la maladie et susceptibles de bénéficier du schéma thérapeutique de 4 mois.

Utilisation de l'éthambutol au cours de la phase intensive du traitement. Les enfants et les jeunes adolescents atteints de tuberculose non sévère qui vivent dans des milieux où la prévalence de l'infection à VIH est faible ou dans lesquels la prévalence de la résistance à l'isoniazide est faible, et les enfants et les jeunes adolescents séronégatifs pour le VIH, peuvent être traités avec un schéma thérapeutique associant trois médicaments (HRZ) pendant 2 mois, suivi de 2 mois de HR. Les enfants et les jeunes adolescents atteints de tuberculose non sévère qui vivent dans des milieux où la prévalence du VIH est élevée³⁰ et/ou la prévalence de la résistance à l'isoniazide est élevée³¹ doivent être traités par HRZE pendant 2 mois, puis par HR pendant 2 mois. Dans l'essai SHINE, l'éthambutol a été utilisé conformément à ces recommandations selon les directives nationales et tous les enfants et adolescents vivant avec le VIH ont reçu de l'éthambutol dans le cadre de leur traitement. Pour le traitement des formes plus sévères de tuberculose, il est recommandé d'ajouter de l'éthambutol au schéma thérapeutique de 6 mois (le schéma est alors 4HRZE/2HR).

Formulations adaptées aux enfants. Pour le traitement de la tuberculose chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg, les PNT sont encouragés à utiliser en priorité des associations à dose fixe adaptées aux enfants, notamment l'association à dose fixe de trois médicaments HRZ 50/75/150 mg, avec ou sans l'ajout d'éthambutol dispersible, et l'association à dose fixe de deux médicaments HR 50/75 mg (disponible auprès du GDF du Partenariat mondial Halte à la tuberculose). Le renforcement des capacités des agents de santé à tous les niveaux du système de santé concernant les approches diagnostiques (y compris les algorithmes de décision de traitement), les conditions à remplir pour bénéficier du schéma thérapeutique de 4 mois et le suivi des enfants sous traitement antituberculeux de première intention constitueront également des facteurs essentiels à la réussite de la mise en œuvre du schéma thérapeutique court.

Traitement des formes sévères de tuberculose pulmonaire chez les enfants et les jeunes adolescents. Les enfants et les jeunes adolescents atteints d'une forme de tuberculose pulmonaire qui ne sont pas éligibles au schéma thérapeutique de 4 mois doivent être traités avec un schéma thérapeutique standard de 6 mois comprenant un quatrième antituberculeux (l'éthambutol) au cours de la phase intensive (par exemple, 2HRZE/4HR).

Options de traitement pour les adolescents à partir de l'âge de 12 ans. Un autre élément à prendre en compte pour la mise en œuvre est que les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de tuberculose peuvent bénéficier du schéma thérapeutique de 4 mois associant l'isoniazide, la rifapentine, la moxifloxacine et le pyrazinamide (HPMZ), maintenant recommandé sous conditions par l'OMS (55). Trois options sont donc disponibles pour le traitement des adolescents âgés de 12 à 16 ans : le schéma HPMZ de 4 mois, le schéma 2HRZ(E)/2HR de 4 mois, et le schéma standard 2HRZ(E)/4HR de 6 mois. Les adolescents à partir de l'âge 16 ans n'ayant pas été inclus dans l'essai SHINE, deux options leur sont offertes : le schéma HPMZ de 4 mois, et le schéma standard 2HRZE/4HR de 6 mois.

Le choix du schéma thérapeutique approprié pour ce groupe d'âge dépendra de facteurs cliniques (par exemple, la présence d'une forme sévère de la maladie, l'existence d'une séropositivité pour

³⁰ Ce niveau est défini comme celui des pays, des régions ou des zones dans lesquels la prévalence de l'infection à VIH est supérieure ou égale à 1 % chez les femmes adultes enceintes ou supérieure ou égale à 5 % chez les patients atteints de tuberculose, dans le document de 2014 *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (Deuxième édition, 2016 pour la traduction française)* (8).

³¹ L'OMS n'a pas prévu de définir de valeurs basses, intermédiaires ou élevées pour la prévalence de la résistance à l'isoniazide. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose établiront les définitions qui s'appliqueront à leur pays respectif.

le VIH, le statut par rapport au TAR et le nombre de CD4) ainsi que de facteurs liés au contexte (notamment la disponibilité du schéma HPMZ dans le pays).

5.1.4 Suivi et évaluation

Les critères de surveillance clinique pour le schéma thérapeutique court sont les mêmes que pour le schéma de 6 mois, et les résultats du traitement sont établis à la fin du schéma de 4 mois.

En cas d'amélioration clinique insuffisante à l'issue du schéma de 4 mois, le clinicien peut décider de prolonger le traitement jusqu'à 6 mois tout en examinant la possibilité d'autres diagnostics, notamment celle d'une tuberculose pharmacorésistante.

Réaliser un suivi visant à détecter une rechute éventuelle constitue une priorité en cas d'utilisation des schémas thérapeutiques courts, en particulier lorsque ceux-ci sont introduits dans des programmes. Il est donc important d'assurer un suivi des enfants et des jeunes adolescents jusqu'à 12 mois après la fin du schéma thérapeutique de 4 mois.

5.2 Schémas thérapeutiques pour le traitement de la méningite tuberculeuse chez les enfants et les adolescents

Recommandation

Chez les enfants et les adolescents qui ont une méningite tuberculeuse confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement (sans suspicion ni preuves de TB-MR/RR), un schéma thérapeutique intensif de 6 mois (6HRZEto) peut être utilisé comme option alternative au schéma thérapeutique de 12 mois (2HRZE/10HR).

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).

Remarques

- Ce schéma thérapeutique intensif court est indiqué pour les enfants et les adolescents chez qui aucun élément n'indique l'existence d'une pharmacorésistance et chez les enfants et les adolescents ayant une faible probabilité d'avoir une tuberculose pharmacorésistante, par exemple ceux qui ne ont pas de facteurs de risque pour une quelconque forme de tuberculose pharmacorésistante.
 - La recommandation suivante figurant dans le document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition, 2014, 2016 pour la traduction française)* reste une option pour le traitement des enfants et des adolescents atteints de méningite tuberculeuse présumée ou confirmée : les enfants et les adolescents atteints de méningite tuberculeuse suspectée ou confirmée doivent être traités par un schéma thérapeutique associant quatre antituberculeux (HRZE) pendant 2 mois, puis par un schéma associant deux antituberculeux (HR) pendant 10 mois, la durée totale du traitement étant de 12 mois (*recommandation forte, faible niveau de preuve*).
 - Compte tenu du manque de données, la recommandation relative au schéma thérapeutique intensif court ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH chez qui une méningite tuberculeuse a été diagnostiquée.
-

5.2.1 Justification et données probantes

Une fois infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, les jeunes enfants ont un risque élevé de développer les formes les plus sévères de la maladie, la plus redoutable étant la méningite tuberculeuse. Celle-ci touche principalement les jeunes enfants, avec un pic entre 2 et 4 ans (2). Chez l'enfant, jusqu'à 15 % des cas de tuberculose seraient des méningites tuberculeuses (62) ; l'incidence des méningites bactériennes attribuées à d'autres causes étant en baisse, la tuberculose représente dans de nombreuses régions la principale cause de méningite bactérienne (63). La méningite tuberculeuse est associée à une mortalité et une morbidité importantes ; dans une revue systématique et une méta-analyse publiées en 2014, le risque de décès chez les enfants âgés de 0 à 14 ans atteints de méningite tuberculeuse était estimé à 19,3 %, et le risque de séquelles neurologiques chez les survivants de la méningite tuberculeuse était estimé à 36,7 % (64). Même chez les enfants qui n'ont pas de séquelles neurologiques graves, les troubles de l'attention et du comportement sont fréquents et le coût humain ainsi que la charge financière pour les familles et la société sont élevés. Selon les résultats de cette revue, le fait de poser le diagnostic au stade clinique le plus avancé, ce qui était le cas chez près de 50 % des enfants atteints de méningite tuberculeuse, était associé au pronostic le plus défavorable. Pour le traitement de la méningite tuberculeuse, l'OMS recommande actuellement un schéma thérapeutique de 12 mois comprenant une administration quotidienne d'isoniazide, de rifampicine, d'éthambutol et de pyrazinamide pendant les 2 premiers mois, puis d'isoniazide et de rifampicine pendant les 10 mois qui suivent (2HRZE/10HR) (8, 56). Les doses recommandées pour ce schéma thérapeutique sont les mêmes que celles utilisées pour le traitement de la tuberculose pulmonaire (8).

Cette recommandation sur l'utilisation de ce schéma thérapeutique de 12 mois est basée sur une revue de la littérature (65) et a été incluse pour la première fois dans le document *Rapid advice : treatment of TB in children* de 2010 (56). Cette revue a porté sur 46 études contenant des informations sur l'efficacité de différents schémas thérapeutiques et différentes posologies pour la prise en charge de la méningite tuberculeuse (25 études comprenaient des données pédiatriques, et 21 des données concernant à la fois des adultes et des enfants). La majorité de ces études n'étaient pas randomisées et ne comportaient pas de groupe de comparaison. Leur qualité était faible ou très faible, et aucune conclusion claire n'a pu être tirée des études d'efficacité, car elles étaient très différentes les unes des autres en termes de conception, de médicaments utilisés et de populations de patients étudiés. Du fait de l'absence de données comparatives, aucune des études figurant dans cette revue n'a été intégrée dans le système GRADE.

Des schémas thérapeutiques courts sont utilisés dans certains pays pour traiter la méningite tuberculeuse chez l'enfant. L'Afrique du Sud, dans son document *South African National TB Guidelines*, recommande d'utiliser un schéma thérapeutique avec une administration quotidienne d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthionamide pendant 6 mois (6HRZEto) (66). Ces recommandations de l'Afrique du Sud sont basées sur des avis d'experts, notamment en ce qui concerne le remplacement de l'éthambutol par un médicament (l'éthionamide) qui traverse plus facilement la barrière hémato-encéphalique (65). Un essai clinique est en cours pour comparer un schéma thérapeutique composé d'isoniazide à plus forte dose, de rifampicine à plus forte dose, de pyrazinamide et de lévofloxacine administrés quotidiennement pendant 6 mois, au schéma recommandé par l'OMS, mais ses résultats ne sont pas attendus avant 2023 (essai SURE, ISRCTN40829906). Des schémas courts, qui pourraient permettre d'améliorer l'observance du traitement et de réduire la charge pesant sur les personnes atteintes de méningite tuberculeuse et les systèmes de santé, pourraient être tout aussi efficaces et sûrs ; cependant, les conclusions de la comparaison des résultats obtenus avec des schémas courts et avec le schéma de 12 mois recommandé par l'OMS ne sont pas connues.

Question PICO : Chez les enfants et les adolescents qui ont une méningite tuberculeuse pharmacosensible présumée ou confirmée bactériologiquement, faut-il privilégier un schéma thérapeutique intensif de 6 mois à l'utilisation du schéma thérapeutique de 12 mois correspondant aux lignes directrices de l'OMS ?

Données probantes. Pour obtenir des informations permettant d'étayer des recommandations sur le traitement de la méningite tuberculeuse chez l'enfant et l'adolescent, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées afin de comparer l'efficacité de schémas thérapeutiques courts avec celle du schéma actuel de 12 mois recommandé par l'OMS (8). L'intervention principale d'intérêt était le schéma thérapeutique actuellement utilisé en Afrique du Sud (66) ; les résultats associés à d'autres schémas thérapeutiques courts ont été examinés dans des analyses secondaires. Les critères de recherche des données disponibles utilisés dans une revue systématique et une méta-analyse antérieures réalisées en 2014 ont été mis à jour, et la recherche a été effectuée en février 2021 (64). Les études comportant des informations disponibles sur au moins la composition et la durée des schémas thérapeutiques ont été incluses. Les schémas ne remplissant pas les conditions requises pour être retenus étaient les schémas ne comprenant pas de rifampicine, les schémas d'une durée supérieure à 12 mois autres que le schéma de l'OMS, les schémas intermittents et les schémas courts non intensifs. Des proportions combinées ont été obtenues pour les différentes études et pour les différents schémas thérapeutiques par le biais d'une méta-analyse au niveau des agrégats à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé utilisant la quadrature de Gauss-Hermite pour les résultats suivants : décès entre le début et la fin du traitement, perdu de vue, réussite du traitement, séquelles neurologiques (chez les survivants), et survie sans séquelles neurologiques (chez les participants qui ont commencé le traitement). Du fait d'un manque de données, les analyses de sous-groupes prévues n'ont pas pu être réalisées.

Sur les 1820 références uniques passées au crible, le texte intégral de 149 articles a été évalué. Parmi ceux-ci, cinq répondaient aux critères d'inclusion de la revue systématique. Deux études de cohortes non publiées remplissaient également ces critères. Au total, quatre études portant sur des schémas thérapeutiques d'intervention (trois publiées et une non publiée) (67-70), et trois études portant sur le schéma de comparaison (deux publiées et une non publiée) (71-73) ont été identifiées. Aucune étude comparant directement différents schémas thérapeutiques les uns avec les autres n'a été identifiée. Trois des quatre études concernant les schémas thérapeutiques d'intervention ont été menées dans un seul centre d'orientation-recours en Afrique du Sud. Comme une seule étude, menée au Vietnam, portait sur les résultats d'un schéma thérapeutique de 8 mois (69), celle-ci a été exclue de la méta-analyse. Les deux études publiées sur le schéma de comparaison ont été menées dans différents sites en Inde (71, 72), tandis que les données de l'étude non publiée ont été recueillies dans divers centres en Europe par le Pediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) (73). Au total, 837 patients atteints de méningite tuberculeuse ont reçu des schémas d'intervention, l'âge médian dans chaque étude variant de 2,3 à 5,5 ans (âge compris entre 2 mois à 15 ans). Concernant les 282 patients traités par le schéma de comparaison, l'âge médian dans l'étude européenne était de 3,3 ans, alors que les études menées en Inde n'ont pas fourni de données récapitulatives sur l'âge.

Le nombre cumulé de décès a été enregistré à la fin du traitement pour chaque schéma thérapeutique (soit 6 mois après le début du traitement dans les études portant sur le schéma d'intervention, et 12 mois après le début du traitement dans les études portant sur le schéma de comparaison). Dans les études portant sur le schéma d'intervention, 0,0 % à 9,6 % des patients sont décédés dans les six mois ; la plupart de ces décès sont survenus rapidement après l'hospitalisation et concernaient principalement des patients qui présentaient un stade 3 au moment du diagnostic initial. Dans les études portant sur le schéma de comparaison (c'est-à-dire la norme de soins), un décès a été enregistré chez 7,1 % à 30,0 % des patients. Dans l'une de ces études, le diagnostic au stade 3 était celui qui était le plus fortement associé à la mortalité, mais les données sur les résultats en fonction du stade n'ont pas été fournies. Dans une méta-analyse à effets aléatoires, la proportion combinée de décès était respectivement de 6,0 % (IC à 95 % : 2,0-13,0) et de 24,0 % (IC à 95 % : 18,0-32,0) chez les enfants et les adolescents ayant reçu le schéma d'intervention et chez ceux ayant reçu le schéma de comparaison. Une réussite du traitement a été obtenue chez 78,5 % à 100,0 % des patients avec une proportion combinée à effets aléatoires de 95,0 % (IC à 95 % : 74,0 à 99,0 %) dans les études portant sur le schéma d'intervention, et chez 70 % à 85,7 % des patients avec une proportion combinée à effets aléatoires de 75,0 % (IC à 95 % : 69,0 à 81,0 %) dans les études portant sur le schéma de comparaison. Les séquelles neurologiques étaient définies et évaluées de manière

différente dans chaque étude. Des séquelles neurologiques, la plupart étant classées comme légères, ont été observées chez 50,0 % à 66,7 % des patients traités par le schéma d'intervention. La grande majorité de ces séquelles ont été constatées chez des patients souffrant d'une méningite de stade 2 ou 3. Ce type de séquelles a été observé chez 31,9 % à 50,0 % des patients traités avec le schéma de comparaison. Dans une étude portant sur le schéma de comparaison menée en Inde, les séquelles neurologiques ont été classées comme légères dans 17 cas sur 29 (58,6 %). Les proportions combinées à effets aléatoires de séquelles neurologiques chez les survivants étaient respectivement de 66,0 % (IC à 95 % : 55,0-75,0) et de 36,0 % (IC à 95 % : 30,0-43,0) pour le schéma d'intervention et pour le schéma de comparaison. Parmi les 135 patients négatifs et les 13 patients positifs pour le VIH qui ont reçu le schéma d'intervention en Afrique du Sud, aucun n'a présenté de rechute dans les deux ans qui ont suivi la fin du traitement. D'autres études n'ont pas fait état de rechutes.

Étant donné que ces études n'étaient pas de nature comparative, mais qu'il s'agissait d'études observationnelles, seules ont été fournies des descriptions narratives faisant état de proportions combinées et non des estimations des mesures de l'effet. Le niveau de preuve a été jugé très faible pour tous les résultats en raison d'un risque très important de biais, de présence d'incohérences importantes ou très importantes dans les schémas thérapeutiques utilisés, et du caractère indirect très important. Du fait de l'absence de données comparatives, le degré d'imprécision n'a pas pu être évalué.

Les personnes chargées de la revue ont conclu que ces estimations combinées doivent être interprétées avec prudence compte tenu du petit nombre d'études, du risque de facteurs de confusion associés aux indications, de la présence possible d'autres facteurs de confusion résiduels et de l'hétérogénéité entre les études en ce qui concerne l'évaluation des séquelles neurologiques.

Observations du GDG. Même si les membres du GDG ont bien examiné les données probantes relatives aux avantages du schéma d'intervention et à la plausibilité biologique, ils ont tenu à souligner le très faible niveau de preuve de ces données. Ils ont décidé de qualifier l'équilibre entre les effets comme n'étant « ni en faveur de l'intervention ni en faveur de la comparaison ». Cette décision traduit le fait que les effets souhaitables et les effets indésirables variaient, et que, globalement, le niveau de certitude des données était très faible. Reconnaisant la rapidité avec laquelle l'état des enfants atteints de méningite tuberculeuse peut se détériorer, et compte tenu du niveau de certitude très faible des données, ils ont jugé préférable de ne pas privilégier un schéma thérapeutique par rapport à un autre.

Les membres du GDG ont également noté que la faisabilité de l'introduction du schéma thérapeutique intensif court dépendait de la situation. L'acceptabilité, l'accessibilité financière et l'accès aux différents médicaments (y compris à la formulation d'éthionamide adaptée aux enfants, à savoir un comprimé dispersible de 125 mg) sont des facteurs contextuels importants, de même que toute autre considération relative à la mise en œuvre, comme la nécessité et la disponibilité des tests de suivi requis pour le schéma thérapeutique court. Les membres du GDG ont estimé que le schéma thérapeutique intensif court était vraisemblablement acceptable, car il comprend des médicaments utilisés depuis de nombreuses années, notamment des antituberculeux de première intention ainsi que l'éthionamide. Le coût du schéma d'intervention est plus élevé que celui du schéma de comparaison, mais il ne concerne que le coût des médicaments ; les membres du GDG ont indiqué l'existence d'autres coûts élevés (notamment pour les patients, les familles et le système de santé).

Le GDG a reconnu que les données concernant d'autres schémas thérapeutiques pour le traitement de la méningite tuberculeuse étaient limitées et que les travaux devaient se poursuivre en vue d'optimiser et de mieux comprendre les options de traitement de cette maladie en considérant les éléments à prendre en compte pour la mise en œuvre, par exemple la posologie.

5.2.2 Considérations relatives à des sous-groupes

Enfants vivant avec le VIH. La plupart des études examinées dans la revue portaient uniquement sur des enfants séronégatifs pour le VIH. Au total, les enfants positifs au VIH représentaient une petite proportion des enfants atteints de méningite tuberculeuse, et tous ont reçu le schéma thérapeutique d'intervention. Dans les trois études ayant utilisé le schéma thérapeutique d'intervention incluses dans la revue des données probantes, 11 enfants ont été identifiés comme étant infectés par le VIH (sur un total de 724 enfants). Il n'a donc pas été possible de réaliser des analyses stratifiées en fonction de l'infection à VIH. Une autre étude de petite taille portant sur 13 enfants en Afrique du Sud a utilisé le schéma thérapeutique d'intervention pendant une durée prolongée (9 mois de HRZEto). Par conséquent, la recommandation relative au schéma thérapeutique de 6 mois ne s'applique pas aux enfants infectés par le VIH atteints de méningite tuberculeuse.

Adolescents. La population ciblée par la question PICO comprenait à la fois les enfants (âge compris entre 0 et 9 ans) et les adolescents (âge compris entre 10 et 19 ans). D'après les informations disponibles dans les études, l'âge médian des patients dans les trois études ayant utilisé le schéma d'intervention était de 35 mois (fourchette : 2 mois-14 ans), 28 mois (fourchette : 2 mois-15 ans) et 30 mois (fourchette : 5-82 mois). Dans les études ayant utilisé le schéma de comparaison, la structure d'âge mentionnée dans deux des trois études était un âge inférieur à 18 ans et un âge médian de 3,3 ans (fourchette : 1-16 ans). Cette recommandation s'applique donc à la fois aux adolescents et aux enfants.

Analyses d'autres sous-groupes. Les personnes chargées de la revue systématique avaient prévu plusieurs analyses de sous-groupes, notamment des analyses de sous-groupes par tranche d'âge pour les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante (y compris de tuberculose résistante à l'isoniazide), pour les patients avec un diagnostic confirmé par un examen microbiologique par rapport à ceux dont le diagnostic avait été posé cliniquement, par stade selon la classification du Medical Research Council au moment du diagnostic, et pour les patients ayant des complications, notamment un tuberculome ou une hydrocéphalie. Aucune de ces analyses n'a pu être réalisée en raison d'un manque de données.

5.2.3 Considérations relatives à la mise en œuvre

L'un des éléments clés de la mise en œuvre est l'administration du schéma d'intervention selon les doses appropriées des médicaments inclus ainsi que les formulations adaptées aux enfants actuellement disponibles, notamment des associations à dose fixe lorsque cela est possible. Ce schéma associe de l'isoniazide, de la rifampicine, du pyrazinamide et de l'éthionamide à administrer selon les posologies ci-dessous :

- Isoniazide : 20 mg par kg, maximum 400 mg par jour ;
- Rifampicine : 20 mg par kg, maximum 600 mg par jour ;
- Pyrazinamide : 40 mg par kg, maximum 2000 mg par jour ; et
- Éthionamide : 20 mg par kg, maximum 750 mg par jour

Dans le passé, le schéma thérapeutique était prescrit sous la forme d'une association à dose fixe (comprimé dispersible) d'isoniazide et de rifampicine (60 mg/60 mg) adaptée aux enfants, à laquelle étaient ajoutés la pyrazinamide et l'éthionamide sous la forme de médicaments séparés. Cette association à dose fixe de 60/60 mg n'est disponible que de façon limitée dans le monde, alors que le comprimé dispersible de 50/75 mg d'isoniazide et de rifampicine était largement disponible dans plus de 100 pays au moment de la réunion du GDG, par le biais du GDF du Partenariat mondial Halte à la tuberculose. Avec cette formulation, la rifampicine est administrée à des doses exprimées en mg par kg légèrement plus élevées, car le rapport entre l'isoniazide et la rifampicine y est de 1:1,5. Des doses plus élevées de rifampicine sont actuellement utilisées dans plusieurs autres essais, notamment les essais SURE, TBM Kids et OptiRif Kids. Les résultats de l'essai SURE et de TBM Kids sont attendus

dans les années à venir, tandis que les résultats de l'essai OptiRif Kids (74) ont été publiés après la réunion du GDG. La posologie du schéma thérapeutique intensif court a fait l'objet d'une consultation d'experts organisée par l'OMS après la réunion du GDG, et des informations sur la posologie de ce schéma se trouvent dans le manuel opérationnel.

Depuis mars 2018, une formulation pédiatrique dispersible d'éthionamide (125 mg) est disponible auprès du GDF du Partenariat mondial Halte à la tuberculose. Bien que des pays où la charge de TB-MR est élevée passent régulièrement commande d'éthionamide (lorsque le GDG s'est réuni, cette formulation avait été fournie par le GDF à 41 pays entre 2019 et 2021), les membres du GDG ont évoqué le fait que la formulation pédiatrique d'éthionamide ne serait peut-être pas disponible dans tous les pays ou à tous les niveaux de soins où elle est nécessaire. L'éthionamide est l'un des éléments entrant dans la composition des schémas thérapeutiques courts contenant de la bédaquiline, entièrement oraux, utilisés pour le traitement de la TB-MR/RR ; toutefois, lorsque le GDG s'est réuni (mai et juin 2021), ce schéma n'était recommandé que pour les enfants âgés de 6 ans et plus.

Les membres du GDG ont également noté que ce schéma thérapeutique devait, dans la mesure du possible, être utilisé chez des enfants atteints de méningite tuberculeuse dont la sensibilité aux médicaments a été confirmée bactériologiquement. Cependant, il peut également être utilisé chez des enfants chez qui le diagnostic a été établi cliniquement, mais à condition qu'il n'y ait pas de suspicion de tuberculose pharmacorésistante, comme cela peut être le cas lorsque des enfants ou des adolescents ont des antécédents de contact avec un patient atteint de tuberculose pharmacorésistante confirmée (notamment de résistance à l'isoniazide, de résistance à la rifampicine ou de multirésistance). Dans les pays ou zones où la prévalence de fond de la tuberculose pharmacorésistante est élevée et où l'éthionamide est utilisé pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante, les programmes et les cliniciens doivent prendre en compte les risques et les avantages de l'utilisation d'un tel schéma thérapeutique. Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de méningite tuberculeuse, le test Xpert MTB/RIF ou le test Xpert Ultra doit être utilisé sur le liquide céphalo-rachidien comme test diagnostique initial de la méningite tuberculeuse en lieu et place de l'examen microscopique de frottis et de la culture. (*Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test Xpert MTB/RIF ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test Xpert Ultra*) (16).

5.2.4 Suivi et évaluation

La mise en œuvre de cette recommandation doit être assortie d'un suivi et d'une évaluation continus afin de garantir une mise en œuvre de qualité adaptée au contexte local. Il est également important de suivre la mise en application du schéma thérapeutique recommandé et de vérifier le résultat du traitement chez les patients qui reçoivent ce schéma. L'incidence combinée de la méningite tuberculeuse en tant que forme de TEP chez les enfants et les adolescents témoigne de la transmission continue de la tuberculose aux enfants, ainsi que de retards dans le diagnostic de cette maladie ; son suivi est donc une source d'informations importantes.

5.3 Traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine chez les enfants

Selon les estimations, environ 25 000 à 32 000 enfants développent une TB-MR/RR chaque année (75-77). En 2018, 3398 enfants (âgés de moins de 15 ans) ont commencé un traitement de deuxième intention de la TB-MR/RR. Ce nombre est passé à 5586 en 2019, avant de retomber à 3234 en 2020 en raison de l'impact de la pandémie de COVID-19, ce qui ne représente que 2,5 % du nombre total de personnes atteintes de TB-MR/RR ayant commencé un traitement, et seulement 10,1 % à 12,9 % du nombre estimé de nouveaux cas de TB-MR/RR chez l'enfant (78). Les résultats du traitement présentés dans une revue systématique et une méta-analyse de données individuelles de patients réalisées en préparation de la rédaction des lignes directrices de 2018 de l'OMS sur le traitement de

la tuberculose pharmacorésistante ont montré une réussite combinée du traitement de 78 % chez les enfants traités pour une TB-MR (chez 75 % des enfants en cas de TB-MR confirmée, et chez 89 % des enfants en cas de TB-MR diagnostiquée cliniquement) (79). Le traitement approprié des enfants atteints de TB-MR/RR avec un schéma thérapeutique recommandé par l'OMS est une étape importante pour garantir la réussite du traitement et prévenir l'acquisition d'une nouvelle résistance à un médicament. Parmi les autres mesures permettant de prévenir la pharmacorésistance ou de limiter sa propagation, on peut citer le traitement de la tuberculose pharmacosensible avec un schéma thérapeutique recommandé par l'OMS (pour éviter le mauvais usage ou la surconsommation des antibiotiques), la prévention et le contrôle de l'infection, l'utilisation des tests de diagnostic moléculaire recommandés par l'OMS et le soutien aux patients. Des recommandations portant sur chacun de ces aspects figurent dans les présentes lignes directrices unifiées et sont disponibles sur la [plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose](#). La mise en œuvre et l'utilisation des nouveaux outils de diagnostic moléculaire, des algorithmes de décision thérapeutique et des schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS constituent des éléments essentiels pour assurer une gestion avisée des antimicrobiens.

5.3.1 Utilisation de la bédaquiline chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de TB-MR/RR

Recommandation

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de TB-MR/RR, il est possible d'utiliser un schéma thérapeutique entièrement oral contenant de la bédaquiline (*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*).

Remarques

- Cette recommandation s'applique aux recommandations actuelles de l'OMS sur les schémas thérapeutiques courts et sur les schémas thérapeutiques longs contenant de la bédaquiline, et complète ces recommandations (9) :
 - Un schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients éligibles atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR/RR) confirmée qui n'ont pas été exposés au traitement par antituberculeux de deuxième intention pendant plus de 1 mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue. (*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*)
 - La bédaquiline doit être incluse dans les schémas thérapeutiques longs pour le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) chez les patients âgés de 18 ans ou plus. (*Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet*)
 - La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas longs pour le traitement de la TB-MR chez les patients âgés de 6 à 17 ans. (*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet*).

Justification et données probantes

Question PICO : Chez les patients âgés de moins de 6 ans atteints de TB-MR/RR, faut-il privilégier un schéma thérapeutique entièrement oral contenant de la bédaquiline par rapport aux autres schémas thérapeutiques correspondant aux lignes directrices de l'OMS sans bédaquiline ?

Contexte historique. En 2012, et pour la première fois depuis plus de 40 ans, un nouvel antituberculeux doté d'un nouveau mécanisme d'action – la bédaquiline – a obtenu une autorisation accélérée d'utilisation de la part de l'Administration des États-Unis chargée des aliments et des médicaments (US-FDA) pour le traitement de la TB-MR chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) pour lesquels aucun schéma thérapeutique efficace n'était disponible par ailleurs (80). Suite à l'examen par un groupe d'experts en 2013 des données disponibles relatives à un essai de phase IIb sur l'efficacité et

l'innocuité de la bédaquiline, l'OMS a publié des orientations politiques provisoires comprenant une recommandation conditionnelle et reposant sur des estimations d'effet dont le degré de certitude était très faible, indiquant que la bédaquiline pouvait être ajoutée sous certaines conditions à un schéma thérapeutique recommandé par l'OMS pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de TB-MR (81).

En 2016, après l'introduction et le déploiement de la bédaquiline dans un nombre de plus en plus important de pays et alors que davantage de données étaient disponibles sur son utilisation, l'OMS a organisé une réunion du GDG pour évaluer à nouveau les avantages supplémentaires apportés par la bédaquiline lorsqu'elle est combinée à un schéma thérapeutique long recommandé par l'OMS pour le traitement de la TB-MR. À l'issue de cette réunion, le GDG a convenu que les données probantes n'étaient pas suffisantes pour justifier une modification de la recommandation de 2013 (82).

En 2019, après une réunion du GDG au cours de laquelle de nouvelles données probantes provenant de données individuelles de patients adultes et de deux études pédiatriques en cours (TMC207-C211 et IMPAACT P1108) ont été examinées, l'OMS a publié des directives unifiées sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante (83), dans lesquelles il était recommandé d'inclure la bédaquiline dans les schémas thérapeutiques longs utilisés pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante chez les personnes âgées de 18 ans ou plus (*recommandation forte, degré de certitude modéré dans les estimations de l'effet*) et dans les schémas thérapeutiques longs utilisés pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve dans les estimations des effets). Toujours en 2019, suite à l'examen des données disponibles sur la mise en œuvre programmatique d'un schéma thérapeutique court, entièrement oral et incluant la bédaquiline en Afrique du Sud, l'OMS a recommandé l'utilisation d'un schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, d'une durée de 9 à 11 mois chez les personnes éligibles atteintes de TB-MR/RR confirmée qui n'ont pas été exposés à un traitement avec des antituberculeux de deuxième intention utilisés dans ce schéma pendant plus de 1 mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*) (9). Cette recommandation sur le schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline a remplacé les recommandations précédentes sur les schémas thérapeutiques courts contenant un médicament injectable. Une nouvelle méta-analyse de données individuelles utilisée pour étayer l'élaboration des lignes directrices de l'OMS de 2020 a montré que l'utilisation de la bédaquiline était associée à un nombre significativement plus faible d'échecs thérapeutiques, de rechutes et de décès (84). À l'époque, l'expérience de l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants âgés de moins de 6 ans était limitée, mais son utilisation chez les adolescents, les patients atteints de TEP et les personnes vivant avec le VIH était de plus en plus importante. Les recommandations antérieures sur la composition des schémas thérapeutiques longs indiquaient que la bédaquiline pouvait également être incluse dans ces schémas pour les patients âgés de 6 à 17 ans ; par conséquent, l'utilisation du schéma thérapeutique entièrement oral contenant de la bédaquiline a également été recommandée de manière conditionnelle pour les enfants et les adolescents éligibles âgés de 6 ans et plus.

Lacunes. Les recommandations concernant les enfants sont basées sur l'extrapolation de données d'efficacité obtenues chez des adultes, en combinaison avec des données de pharmacocinétique et d'innocuité provenant d'essais de phase II menés chez des enfants âgés de 6 à 17 ans. Il n'a cependant pas été possible de formuler une recommandation sur l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants âgés de moins de 6 ans par le passé en raison d'un manque de données, notamment en ce qui concerne la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance. Les médicaments qui composent le schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline font partie des schémas thérapeutiques utilisés depuis de nombreuses années pour le traitement de la TB-MR, avec des combinaisons de médicaments similaires, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les effets indésirables associés à leur utilisation ont fait l'objet d'une description détaillée et la posologie des médicaments a été déterminée. Ces informations ne s'appliquaient toutefois pas à la bédaquiline au moment de la réunion du GDG de 2019 sur la tuberculose pharmacorésistante, et l'utilisation de

la bédaciline chez les jeunes enfants dans des schémas thérapeutiques courts et longs a donc été identifiée comme une lacune à combler dans le cadre de la mise à jour de 2021 des lignes directrices sur la tuberculose chez les enfants et les adolescents.

Données probantes. Pour répondre à la question PICO concernant l'utilisation de la bédaciline chez les enfants âgés de moins de 6 ans, le GDG a examiné les données de deux essais de phase II (TMC207-C211 et IMPAACT P1108). L'essai TMC207-C211 est une étude de phase II, ouverte, à un seul bras, visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'activité antimycobactérienne de la bédaciline en combinaison avec un schéma de base associant des antituberculeux actifs contre la TB-MR pour le traitement des enfants et des adolescents âgés de 0 à 17 ans qui ont une TB-MR pulmonaire confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement ou bien certaines formes de TB-MR extrapulmonaire.³² L'essai IMPAACT P1108 est une étude modifiée de phase I/II de recherche de dose par désescalade en fonction de l'âge afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de la bédaciline en association avec des schémas thérapeutiques individualisés et optimisés de traitement de la TB-MR chez des enfants infectés ou pas par le VIH qui ont des formes pulmonaires (intrathoraciques) de TB-MR diagnostiquées cliniquement ou confirmées et certaines formes extrapulmonaire de TB-MR.³³

Comme les données examinées provenant de l'essai TMC207-C211 concernaient des enfants âgés de 5 à 18 ans et celles de l'essai IMPAACT P1108 des enfants âgés de 0 à 6 ans, l'examen des données de pharmacocinétique et d'innocuité a porté principalement sur les données de l'essai IMPAACT P1108. Même si la taille de l'échantillon des données intermédiaires disponibles pour l'examen était limitée (N = 12), le GDG a conclu que les signaux de sécurité cardiologiques chez les enfants âgés de 0 à 6 ans n'étaient pas différents de ceux qui ont été communiqués concernant les adultes. Les modèles de pharmacocinétique en population des deux études suggèrent que les niveaux d'exposition au médicament observés chez les adultes peuvent être atteints chez la plupart des enfants recevant de la bédaciline, même s'il est parfois nécessaire de faire certaines modifications de la posologie en fonction de l'âge et du poids de l'enfant.

Des données individuelles de patients atteints de tuberculose pharmacorésistante ont fait l'objet d'une analyse descriptive (24 231 enregistrements provenant des six régions de l'OMS, la majorité provenant d'Afrique du Sud et d'Inde). La recherche des données a été menée en avril 2020. Parmi ces enregistrements, un peu moins de 20 000 ont été utilisés pour une analyse appariée des résultats du traitement chez les enfants traités pour une tuberculose pharmacorésistante. Cette analyse a porté sur 40 enfants âgés de moins de 6 ans et 68 enfants âgés de 6 à 12 ans ayant reçu de la bédaciline. L'analyse appariée a révélé que l'utilisation de la bédaciline était associée de manière significative à une durée de traitement courte et à un odds ratio ajusté plus faible d'utilisation d'antituberculeux injectables. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative dans la réussite du traitement entre les enfants âgés de moins de 6 ans recevant un schéma thérapeutique entièrement oral à base de bédaciline et ceux ne recevant pas de bédaciline (89 % contre 97 %, p=0,9). La présence d'un facteur de confusion résiduel (notamment d'un facteur de confusion lié à l'indication) a été jugée probable.

Dans l'étude Janssen C211, une formulation de bédaciline adaptée aux enfants (comprimé sécable non enrobé de 20 mg) est utilisée pour administrer le médicament à des enfants âgés de moins de 5 ans ; cette formulation sera également bientôt utilisée dans un protocole actualisé de l'étude IMPAACT P1108 (cette étude a jusqu'à présent utilisé la formulation de 100 mg dans toutes les tranches d'âge). Aucune étude avec des comparaisons directes n'a été menée pour examiner la bioéquivalence des formulations de bédaciline de 20 mg et de 100 mg. Les tests de bioéquivalence indirecte ont

³² Pharmacokinetic study to evaluate anti-mycobacterial activity of TMC207 in combination with background regimen (BR) of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) medications for treatment of children/adolescents pulmonary MDR-TB (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014>, page consultée le 25 mai 2022).

³³ P1108. A Phase I/II, open-label, single arm study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of bedaquiline (BDQ) in combination with optimized individualized multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy in HIV-infected and HIV-uninfected infants, children and adolescents with MDR-TB disease (<https://www.impaactnetwork.org/studies/p1108>, page consultée le 25 mai 2022).

montré que la biodisponibilité était équivalente pour les deux comprimés et qu'ils pouvaient être utilisés de façon interchangeable en prenant soin de s'assurer que la dose totale reste identique. Les résultats de l'étude sur l'utilisation de comprimés de bédaquiline écrasés (85) ont également montré que la biodisponibilité des comprimés de bédaquiline en suspension dans l'eau était la même que celle des comprimés avalés entiers.

Observations du GDG. Le GDG a examiné les effets souhaitables rapportés précédemment et a souligné que l'inclusion de la bédaquiline dans les schémas thérapeutiques entièrement oraux pour les enfants permettra de construire des schémas thérapeutiques plus adaptés aux enfants et aux familles, et de durées courtes (comme l'a montré l'analyse de données individuelles de patients selon laquelle les schémas thérapeutiques contenant de la bédaquiline étaient généralement courts que ceux ne contenant pas de bédaquiline). Le GDG a estimé que les effets souhaitables étaient modérés. La principale réserve exprimée par le groupe d'experts concerne le manque de données sur l'innocuité et les effets indésirables à long terme. Cependant, le GDG a constaté que l'expérience clinique de l'utilisation de la bédaquiline chez les jeunes enfants montre que ce médicament est bien toléré, voire souvent mieux toléré que dans la population adulte. Il a donc convenu que les effets indésirables étaient faibles. Dans l'ensemble, le GDG a conclu que l'équilibre entre les effets souhaitables et les effets indésirables était probablement en faveur d'une utilisation de la bédaquiline chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Il a souligné que les avantages peuvent varier en fonction de contextes particuliers et des caractéristiques de la population concernée, par exemple de son état nutritionnel. Il a ajouté que le coût potentiellement plus élevé de la bédaquiline dans un schéma thérapeutique utilisé pour le traitement de la TB-MR/RR devait être mis en regard des avantages des schémas thérapeutiques courts sans injection (ce qui signifie moins de déplacements, moins de temps passé dans les services de consultation et moins d'événements indésirables). En outre, il a estimé que l'utilisation de la bédaquiline chez les jeunes enfants pourrait améliorer l'équité, car celle-ci devrait être acceptable pour la majorité des parties prenantes, et que l'un des principaux éléments de faisabilité serait lié à la nécessité d'assurer une surveillance de son innocuité (accès à une surveillance de l'ECG, et capacité du personnel à effectuer cette surveillance). Le groupe d'experts a toutefois estimé que l'utilisation de la bédaquiline chez les jeunes enfants était probablement réalisable.

Considérations relatives à des sous-groupes

Enfants vivant avec le VIH. Si aucun enfant vivant avec le VIH n'a encore été recruté dans l'essai TMC207-C211, des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés ou non par le VIH et atteints de TB-MR sont recrutés dans le cadre de l'étude IMPAACT P1108 ; sur les neuf enfants âgés de moins de 6 ans recrutés et pour lesquels des données pharmacocinétiques étaient disponibles au moment de la préparation du rapport du GDG, un seul était infecté par le VIH. Dans les données individuelles de patients pédiatriques, 12 des 40 enfants (30 %) âgés de moins de 6 ans traités par un schéma thérapeutique contenant de la bédaquiline étaient infectés par le VIH, contre 364 sur les 1992 (20 %) recevant des schémas thérapeutiques de traitement de la tuberculose pharmacorésistante ne contenant pas de bédaquiline.

La composition des schémas thérapeutiques destinés au traitement de la TB-MR/RR n'est généralement pas très différente pour les personnes vivant avec le VIH ; la bédaquiline peut être utilisée chez tous les enfants, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Il est recommandé d'éviter les interactions médicamenteuses connues, comme celles entre la bédaquiline et l'éfavirenz.

Tuberculose extrapulmonaire. L'utilisation du schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, est contre-indiquée chez les enfants atteints de formes extrapulmonaires de tuberculose, sauf en cas d'adénopathies tuberculeuses (l'ensemble des conditions requises figure dans la section « Considérations relatives à la mise en œuvre »). Les enfants atteints de ces formes de TEP doivent être traités par des schémas thérapeutiques longs, composés de médicaments des groupes A, B et C (9). Il n'existe que peu de données concernant le passage de la bédaquiline à travers la barrière hémato-encéphalique.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Conditions requises pour recevoir un schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline. Avec la levée des restrictions liées à l'âge pour l'utilisation de la bédaquiline, les enfants de tous âges atteints de TB-MR/RR confirmée et qui n'ont pas de résistance aux fluoroquinolones peuvent recevoir le schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, s'ils sont éligibles.

Ce schéma est composé de bédaquiline (utilisée pendant 6 mois), en association avec de la lévofloxacine/moxifloxacine, de l'éthionamide, de l'éthambutol, de l'isoniazide (à forte dose), du pyrazinamide et de la clofazimine pendant 4 mois (avec une possibilité d'extension à 6 mois si les résultats des frottis d'expectorations sont toujours positifs à la fin des 4 mois), suivis de 5 mois de traitement par de la lévofloxacine/moxifloxacine, de la clofazimine, de l'éthambutol et du pyrazinamide. Les conditions requises sont les suivantes :

- Absence de tuberculose-maladie étendue ;
- Absence de TEP (toute forme autre que les adénopathies tuberculeuses) ;
- Absence de résistance ou de suspicion d'inefficacité d'un médicament du schéma thérapeutique court (à l'exception de la résistance à l'isoniazide) ; et
- Absence d'exposition de plus de 1 mois à un traitement antérieur par des médicaments de seconde intention du schéma thérapeutique (sauf si la sensibilité à ces médicaments est confirmée).

Chez l'adulte, la tuberculose-maladie étendue (ou à un stade avancé) désigne la présence de lésions cavitaires bilatérales ou de lésions parenchymateuses étendues sur la radiographie thoracique. Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, la maladie avancée est généralement définie par la présence de cavités ou de lésions bilatérales sur la radiographie thoracique. La TEP sévère désigne la présence d'une tuberculose miliaire ou d'une méningite tuberculeuse (c'est-à-dire d'une maladie disséminée) (67). Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, les formes extrapulmonaires de la maladie autres que les adénopathies tuberculeuses (ganglions périphériques ou masse médiastinale isolée sans compression) sont considérées comme des formes sévères (86). Le schéma posologique court ne doit pas être utilisé chez l'enfant lorsque le test LPA de première intention révèle la présence d'une mutation du promoteur du gène *inhA* et d'une mutation *katG* (MTBDRplus), car ces éléments suggèrent que l'isoniazide à forte dose et les thioamides ne sont pas efficaces (87).

Le fait d'encourager l'utilisation de la bédaquiline dans les schémas thérapeutiques entièrement oraux pour les enfants permettra de construire des schémas thérapeutiques courts et plus adaptés aux enfants et aux familles, ce qui pourrait contribuer à diminuer l'utilisation des médicaments de deuxième intention dont les effets indésirables sont potentiellement plus sévères que ceux de la bédaquiline (notamment, mais sans s'y limiter, les médicaments injectables). La mise en œuvre de schémas thérapeutiques courts et entièrement oraux pourrait également faciliter la mise en œuvre du traitement de la tuberculose pharmacorésistante aux niveaux périphériques du système de santé. Il est donc déconseillé aux PNT et aux cliniciens d'utiliser des médicaments injectables dans le cadre du traitement de la TB-MR/RR chez les enfants, quel que soit leur âge.

Construction d'un schéma thérapeutique pour les enfants qui ne sont pas éligibles au schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline. Les enfants qui ont une tuberculose et/ou un profil de résistance non confirmés bactériologiquement, mais chez qui la probabilité de présenter une TB-MR/RR est élevée (sur la base de signes cliniques et de symptômes de tuberculose associés à des antécédents de contact avec un patient qui présente une TB-MR/RR confirmée) remplissent les conditions requises pour recevoir de la bédaquiline dans le cadre de leur schéma thérapeutique. Cependant, ils ne sont pas éligibles au schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, car ce schéma ne peut être utilisé que chez les personnes atteintes de tuberculose avec au moins la confirmation d'une résistance à la rifampicine et chez qui la résistance aux fluoroquinolones a été exclue (84). Ces enfants bénéficieront d'un schéma thérapeutique individualisé de longue durée, tenant compte du profil de sensibilité aux antituberculeux

(et/ou de mutation) du cas source le plus probable, lorsque cette information est disponible. La durée du traitement dépendra de l'étendue et de la sévérité de la maladie, ainsi que de la réponse au traitement. Une réduction de la durée totale du traitement à moins de 18 mois peut être envisagée chez les enfants qui n'ont pas de maladie étendue (67). Chez les enfants pour lesquels seule une résistance à la rifampicine a été diagnostiquée sans autre test de sensibilité aux médicaments (par exemple, un enfant pour lequel un test Xpert MTB/RIF ou Xpert Ultra a été effectué sur un échantillon de selles, mais sans autre test de sensibilité aux médicaments sur des échantillons respiratoires), un traitement par l'un des schémas thérapeutiques disponibles contenant de la bédaquiline peut être envisagé, selon la décision du médecin traitant.

Le manuel opérationnel fournit des orientations sur la manière de construire des schémas thérapeutiques entièrement oraux optimaux pour les enfants atteints de TB-MR/RR qui ne sont pas éligibles au schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, en prenant en compte leur âge, les profils de résistance chez l'enfant ou le cas source le plus probable, et le degré d'extension de la tuberculose-maladie. La construction de ces schémas thérapeutiques est conforme aux instructions figurant dans le document *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement – traitement de la tuberculose pharmacorésistante*, aux regroupements des médicaments prioritaires dans les groupes A, B et C, ainsi qu'au nombre minimum de médicaments efficaces requis (67).

Durée d'utilisation de la bédaquiline. Les données probantes évaluées par un GDG en novembre 2019 tendent à confirmer que la bédaquiline peut être utilisée sans risque au-delà de 6 mois chez les personnes atteintes de tuberculose qui bénéficient d'une surveillance de base et d'un suivi selon un calendrier approprié. Cependant, le GDG n'a pas été en mesure à ce moment-là d'évaluer l'efficacité relative de l'utilisation prolongée de la bédaquiline, du fait de l'insuffisance des données probantes disponibles et de la présence possible de facteurs de confusion résiduels dans les données. Le schéma thérapeutique doit comporter au moins trois agents efficaces si la bédaquiline est arrêtée après 6 mois ; donc, si l'un des trois agents doit être arrêté après 6 mois pour des raisons de toxicité, il devra être remplacé. Le médicament de remplacement sera choisi soit dans le groupe B (à moins que la clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone ne soient déjà incluses), soit dans le groupe C. Le choix du groupe C est déterminé par l'ordre de classement des médicaments ainsi que par les caractéristiques individuelles du patient et le milieu dans lequel il vit (9).

Utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide. Lors de sa réunion de novembre 2019, le GDG a estimé que les données probantes disponibles n'étaient pas suffisantes pour lui permettre de se prononcer sur l'efficacité de l'utilisation concomitante de ces deux médicaments. Cependant, le groupe a conclu que les données d'innocuité évaluées en 2019 ne suggèrent aucun problème d'innocuité supplémentaire associé à leur utilisation concomitante. La bédaquiline et le délamanide peuvent donc être utilisés chez les personnes atteintes de TB-MR/RR pour qui les autres options thérapeutiques sont limitées, c'est-à-dire chez celles dont le schéma thérapeutique comprend un nombre insuffisant d'autres médicaments efficaces, par exemple en raison d'une résistance à un grand nombre de médicaments ou d'une intolérance à d'autres antituberculeux de deuxième intention. Chez ces personnes atteintes de tuberculose, le suivi de l'innocuité (au début et tout au long du traitement) doit être assuré selon un calendrier approprié, notamment la surveillance de l'ECG et des électrolytes, et les cliniciens doivent garder à l'esprit que d'autres médicaments du schéma thérapeutique peuvent eux aussi être responsables d'un allongement de l'espace QT ou d'autres événements indésirables éventuels (9).

Détection des cas de TB-MR/RR chez les enfants. Les mesures visant à mettre en place des schémas thérapeutiques adaptés aux enfants pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante, y compris avec un recours à la bédaquiline, doivent être mises en œuvre parallèlement à une intensification des activités menées au niveau national pour combler les lacunes en matière de détection des cas. Des algorithmes intégrés de décision thérapeutique fondés sur des données probantes (voir le [chapitre 4](#)), spécifiquement élaborés selon les milieux en fonction des différents niveaux d'accès aux

tests diagnostiques et à la radiographie thoracique, peuvent également être utilisés chez les enfants qui ont une TB-MR/RR présumée, et doivent être mis en œuvre à grande échelle pour permettre une détection et un traitement efficaces de la TB-MR/RR chez les enfants.

Administration de la bédaquiline. Un guide sur la posologie de la bédaquiline chez les enfants âgés de moins de 6 ans est fourni dans le manuel opérationnel ; il est basé sur les résultats d'une consultation d'experts sur le sujet organisée à la suite de la réunion du GDG. Ces orientations prennent en compte la formulation de bédaquiline adaptée aux enfants, approuvée par la US-FDA en mai 2020 et disponible auprès du GDF du Partenariat mondial Halte à la tuberculose depuis juin 2020, à savoir un comprimé sécable de 20 mg pouvant être pris entier ou dispersé dans de l'eau pour les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés entiers. Cette formulation de bédaquiline a été incluse dans la 8^e Liste des médicaments essentiels pour les enfants de l'OMS parue en octobre 2021 (88). Pour faciliter son administration, le mélange obtenu après dispersion dans de l'eau peut être mélangé avec une boisson ou un aliment mou, ou le comprimé peut être broyé et mélangé avec des aliments mous immédiatement avant son utilisation, et le tout administré à l'enfant (des informations plus détaillées sont fournies ci-dessous). Il convient également de noter que les résultats de l'étude des comprimés de bédaquiline écrasés ont montré que la biodisponibilité de la bédaquiline est équivalente, que les comprimés soient mis en suspension dans de l'eau ou avalés entiers (85). Par conséquent, si la formulation de 20 mg de bédaquiline n'est pas disponible, la formulation broyée de 100 mg dissoute dans de l'eau peut être utilisée afin d'obtenir la posologie adéquate pour des enfants plus jeunes sans compromettre la biodisponibilité.

La consommation concomitante d'aliments est un facteur important à prendre en compte lors de l'évaluation de la biodisponibilité. Les études ont montré que la prise de la bédaquiline avec un repas riche en graisses permettait d'optimiser sa biodisponibilité. Dans la pratique, la fréquence de la prise alimentaire doit être prise en compte. Chez les nourrissons, la fréquence de la prise alimentaire est plus élevée et facilite l'administration en même temps que des repas riches en graisses, mais il faut également tenir compte du fait que le pouvoir tampon augmente avec la fréquence de la prise alimentaire. Pour améliorer son goût, la formulation pédiatrique de la bédaquiline peut être administrée en association avec un grand nombre d'aliments (notamment de l'eau, des produits laitiers, du jus de pomme, du jus d'orange, du jus de canneberge, des boissons gazeuses, du yaourt, de la compote de pomme, de la purée de banane et de la bouillie). Elle est par ailleurs stable pendant huit heures si la préparation est conservée dans une seringue. Elle doit de préférence être prise avec un repas riche en graisses, et l'administration à jeun doit être évitée, car l'exposition à la bédaquiline est alors diminuée.

Surveillance clinique. Le risque d'émergence d'une résistance à la bédaquiline doit être un élément essentiel à prendre en compte à chaque fois que ce médicament est utilisé. Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, les difficultés à obtenir des échantillons appropriés peuvent compliquer la réalisation des tests de susceptibilité aux médicaments. Toutefois, en cas de suspicion d'acquisition d'une pharmacorésistance, tout doit être mis en œuvre pour obtenir un échantillon approprié, par exemple du liquide d'aspiration gastrique, des expectorations induites ou des aspirations nasopharyngées (les échantillons de selles ne sont pas appropriés à la réalisation des tests de susceptibilité aux médicaments).

Dans l'étude IMPAACT P1108, aucun des enfants âgés de moins de 6 ans n'a eu d'allongement de l'espace QT dans aucune des catégories de 60 millisecondes et plus. La quasi-totalité des enfants ont également reçu de la clofazimine. Trois enfants (sur les 11, soit 27 %) ont présenté un allongement de l'espace QT de 30 à 60 millisecondes, qui a été qualifié de léger et de non significatif. D'une manière générale, la prescription de bédaquiline à des personnes qui ont des troubles de conduction cardiaque sous-jacents ou qui prennent de manière concomitante des médicaments qui allongent l'espace QTc doit se faire avec la plus grande prudence. La nécessité d'une surveillance de l'innocuité, et celle de renforcer les compétences du personnel (formation, développement des capacités) de sorte à garantir une mise en place adaptée de cette surveillance, sont des éléments majeurs à prendre en considération lors de la mise en œuvre. En plus du coût plus élevé du médicament, les coûts

supplémentaires associés à un élargissement de la mise en œuvre de la bédaquiline comprennent la mise à disposition d'appareils ECG, la réalisation d'un suivi approprié et le recours à un personnel qualifié pour réaliser ces activités. Le GDG a toutefois estimé que les économies réalisées grâce à la réduction potentielle de la durée du traitement et à la non-utilisation de ressources supplémentaires liées au recours à des médicaments injectables (notamment pour la surveillance audiométrique et les implications pour le développement de l'enfant) l'emportent sur les coûts d'introduction et de mise en œuvre de la bédaquiline.

L'adaptation de la recommandation au contexte local nécessitera un renforcement des capacités et une formation du personnel, puis une supervision et un encadrement de soutien. La mise en œuvre de schémas thérapeutiques entièrement oraux facilitera la décentralisation des services de traitement de la TB-MR et pourrait donc améliorer l'accès à des soins centrés sur le patient.

Suivi et évaluation

Qu'elles reçoivent un traitement court ou long, les personnes atteintes de TB-MR, y compris les enfants, doivent bénéficier pendant toute la durée de leur traitement d'un suivi de leur réponse à ce traitement ainsi que d'un suivi de l'innocuité de ce traitement à l'aide d'examen clinique et d'examen de laboratoire réalisés selon un calendrier approprié. Cette méthode a été appliquée avec succès dans des études antérieures portant sur des schémas thérapeutiques courts dans des conditions de terrain et dans le cadre de programmes en Afrique du Sud.

Parallèlement à la surveillance des résultats du traitement, le cadre OMS pour la surveillance active de l'innocuité des médicaments (89) doit être utilisé chez toutes les personnes atteintes de TB-MR, quel que soit le type de traitement qu'elles reçoivent pour ce type de tuberculose, afin de garantir que des mesures appropriées soient prises, qu'un niveau acceptable de surveillance soit assuré et qu'une réponse rapide soit apportée aux événements indésirables. La réalisation d'un électrocardiogramme est indiquée pour les enfants recevant un traitement comportant deux ou trois médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT. Des tests biochimiques spécifiques doivent également être disponibles en fonction des médicaments inclus dans le schéma thérapeutique.

Chez les enfants, le suivi de la réponse au traitement à l'aide de frottis et de cultures peut s'avérer difficile en raison des difficultés à obtenir des échantillons appropriés pour la réalisation de ces tests. Cependant, chez les enfants pour qui le diagnostic a été confirmé par un examen bactériologique, toutes les mesures raisonnables doivent être prises pour confirmer la conversion bactériologique. Une fois que les cultures sont devenues négatives ou chez les enfants pour lesquels le diagnostic n'a jamais été confirmé, des prélèvements répétés des voies respiratoires ne sont pas toujours nécessaires si la réponse clinique est bonne. La disparition des symptômes cliniques et la prise de poids peuvent être utilisées comme des indicateurs d'amélioration. Tous les enfants doivent faire l'objet d'un suivi clinique régulier, comprenant un suivi du poids et de la taille. Au besoin, les doses de médicaments doivent être ajustées en fonction de la prise de poids.

L'enregistrement et la transmission des informations sur le diagnostic, les schémas thérapeutiques, le suivi clinique et les résultats du traitement concernant les enfants et les adolescents atteints de TB-MR/RR constituent des éléments importants pour le suivi de la mise en œuvre programmatique des nouveaux schémas thérapeutiques recommandés, ainsi que pour le suivi des mesures prises en vue d'améliorer la détection des cas d'enfants atteints de tuberculose pharmacorésistante. La transmission des données des programmes nationaux sur l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants de tous les âges est importante pour enrichir la base de données probantes.

5.3.2 Utilisation du délamanide chez les enfants âgés de moins de 3 ans atteints de TB-MR/RR

Recommandation

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans atteints de TB-MR/RR, le délamanide peut être utilisé dans les schémas thérapeutiques longs (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*).

Remarques

- Cette recommandation complète les recommandations actuelles de l'OMS sur les schémas thérapeutiques longs contenant du délamanide (9) :
 - Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients âgés de 3 ans et plus atteints de TB-MR/RR recevant des schémas thérapeutiques longs (*recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet*).

Justification et données probantes

Question PICO : Chez les patients âgés de moins de 3 ans atteints de TB-MR/RR, faut-il privilégier un schéma thérapeutique entièrement oral contenant du délamanide par rapport à d'autres schémas thérapeutiques correspondant aux lignes directrices de l'OMS sans délamanide ?

Contexte historique. En 2014, l'Agence européenne des médicaments a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle du délamanide pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'infections pulmonaires dues à une TB-MR lorsqu'un schéma thérapeutique efficace n'a pu être élaboré autrement pour des raisons de résistance ou de tolérance (90). Cette même année, après avoir convoqué un groupe d'experts pour examiner les données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité du délamanide, l'OMS a publié des orientations politiques provisoires comprenant une recommandation conditionnelle, fondée sur un très faible niveau de preuve des estimations de l'effet, indiquant que le délamanide peut être ajouté à un schéma thérapeutique recommandé par l'OMS chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'une forme pulmonaire de TB-MR (91).

En 2016, au vu de la multiplication des données disponibles sur l'utilisation du délamanide chez les enfants chez qui une TB-MR a été diagnostiquée, l'OMS a réuni un nouveau groupe d'experts pour évaluer ces nouvelles données et rédiger un addendum aux orientations provisoires de 2014 sur l'utilisation du délamanide, avec des recommandations spécifiques pour les enfants atteints de TB-MR. Sur la base de l'évaluation de ces données et des recommandations du groupe d'experts, l'OMS a recommandé que le délamanide puisse être ajouté au schéma thérapeutique long qu'elle recommande chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet*) (92). Les orientations provisoires de l'OMS sur le délamanide étaient fondées sur les données issues d'essais cliniques de phase I et de phase II (essais 242-12-232 et 242-12-233) et sur les résultats d'autres études antérieures. L'utilisation du délamanide a été approuvée sous condition par l'OMS, compte tenu du nombre limité d'autres options thérapeutiques pour les personnes atteintes de TB-MR, et sur la base du fait que ses avantages potentiels l'emportaient probablement sur ses risques potentiels. Les recommandations de l'OMS étaient également conditionnées par la disponibilité dans les années ultérieures de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme, en particulier celles provenant d'essais contrôlés randomisés de phase III.

En 2016, l'OMS a organisé une réunion du GDG au cours de laquelle les avantages supplémentaires apportés par le délamanide ont été réévalués en conjonction avec un schéma long recommandé par l'OMS pour le traitement de la TB-MR ; le GDG a cependant convenu qu'à ce moment-là, il ne disposait pas de données probantes suffisantes pour justifier une modification de la recommandation

figurant dans les orientations provisoires (93). En 2019, après avoir organisé une réunion du GDG au cours de laquelle les nouvelles données disponibles issues des études en cours sur le délamanide ont été examinées, l'OMS a publié des lignes directrices unifiées sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante (83). Pour ce qui est de l'utilisation du délamanide chez les enfants âgés de moins de 6 ans, le GDG a jugé que, sur la base des résultats obtenus chez les adultes et des données pharmacologiques et d'innocuité examinées, les extrapolations concernant l'efficacité devaient être limitées aux enfants âgés de 3 à 5 ans, mais ne devaient pas concerner les enfants âgés de moins de 3 ans, en attendant de disposer de données supplémentaires. Les profils d'exposition des enfants âgés de 3 à 5 ans étaient comparables à ceux des adultes et n'étaient pas plus élevés que ceux des enfants âgés de 6 ans et plus, pour lesquels les précédents GDG convoqués par l'OMS avaient déjà recommandé l'utilisation du délamanide. De plus, sur la base des données de laboratoire et des données cardiologiques fournies, aucun signe concernant l'innocuité différent de ceux signalés chez les adultes n'a été observé chez les enfants âgés de 3 à 5 ans. Partant de ces éléments, l'OMS a recommandé que le délamanide puisse être inclus dans le traitement des patients âgés de 3 ans et plus atteints de TB-MR/RR recevant des schémas thérapeutiques longs (*recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet*), et que, dans le regroupement par priorité des médicaments à utiliser dans les schémas longs, il soit classé comme un médicament du groupe C (83). Le GDG de 2019 s'est néanmoins interrogé sur la faisabilité de l'administration de la dose appropriée aux enfants âgés de 3 à 5 ans, étant donné que le seul comprimé disponible à l'époque était celui pour adulte (c'est-à-dire de 50 mg) dont le contenu est difficile à manipuler sans compromettre son efficacité. Les revues ultérieures des lignes directrices de l'OMS en 2020 n'ont pas conduit à une modification de la recommandation de 2019, qui était celle en vigueur lorsque le GDG sur la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent s'est réuni en mai et juin 2021.

Lacunes. Les recommandations concernant les enfants sont basées sur l'extrapolation de données d'efficacité obtenues chez des adultes, en combinaison avec des données de pharmacocinétique et d'innocuité provenant d'essais de phase II menés chez des enfants âgés de 3 à 17 ans. Il n'a cependant pas été possible de formuler une recommandation sur l'utilisation du délamanide chez les enfants âgés de moins de 3 ans par le passé en raison d'un manque de données, notamment en ce qui concerne la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance. Les cliniciens ont donc eu des difficultés à concevoir des schémas thérapeutiques entièrement oraux pour les enfants âgés de moins de 3 ans, en particulier pour ceux qui ont (ou dont le cas source a) une résistance aux fluoroquinolones, les choix étant alors limités aux médicaments des groupes A et B. L'utilisation du délamanide chez les enfants âgés de moins de 3 ans a donc été identifiée comme une lacune à combler dans le cadre de la mise à jour de 2021 des lignes directrices sur la tuberculose chez les enfants et les adolescents.

Données probantes. Pour répondre à la question PICO sur l'utilisation du délamanide chez les enfants âgés de moins de 3 ans, le GDG a examiné les données d'un essai de phase I, ouvert, par désescalade en fonction de l'âge, conçu pour évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité du délamanide administré deux fois par jour pendant 10 jours à des enfants atteints de tuberculose MR/RR traités avec un schéma thérapeutique optimisé (protocole 242-12-232),³⁴ ainsi que les données de l'étude ouverte d'extension correspondante (protocole 242-12-233).³⁵ Les données des cohortes 1 (12 à 17 ans), 2 (6 à 11 ans), 3 (3 à 5 ans) et 4 (0 à 2 ans) pour les deux protocoles ont été examinées. Les expositions étaient moins élevées dans la tranche d'âge de 0 à 2 ans que chez les enfants âgés de 3 ans et plus, ce qui a rendu nécessaire le recours à une approche de modélisation/simulation pour la posologie. Aucun signal de sécurité cardiologique différent de ceux signalés chez les adultes n'a été observé chez les enfants âgés de 0 à 2 ans. Ces conclusions doivent toutefois être interprétées en gardant à l'esprit que l'exposition au médicament était moins importante chez les enfants que chez les adultes. Cependant, des simulations pharmacodynamiques ont suggéré qu'il était peu probable que des modifications cliniquement significatives de l'espace QT (un allongement) soient observées

³⁴ Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>, page consultée le 25 mai 2022).

³⁵ A 6-month safety, efficacy, and pharmacokinetic (PK) trial of delamanid in pediatric participants with multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>, page consultée le 25 mai 2022).

chez les enfants âgés de moins de 3 ans, même si des doses plus élevées étaient utilisées pour obtenir des expositions au médicament comparables à celles des adultes.

Les effets produits par ce médicament sur le système nerveux central chez les adultes et les enfants (paresthésie, tremblements, anxiété, dépression et insomnie) ont été signalés dans la notice du délamanide comme posant potentiellement d'importants problèmes d'innocuité. En mars 2021, le commanditaire de l'étude a publié une déclaration d'intention de modifier la notice pour inclure les hallucinations parmi les effets indésirables. Ce nouveau signal de sécurité était plus fréquent chez les enfants (par rapport aux adultes), avec 15 déclarations chez 14 enfants âgés de 2 à 16 ans en Afrique du Sud, en Inde, aux Philippines, au Tadjikistan et en Ukraine. Les enfants ayant présenté ce signal de sécurité comprenaient des enfants atteints de formes de tuberculose extrêmement résistantes (TB-MR/UR) traités par le délamanide dans le cadre de programmes (12 déclarations) ainsi que des enfants participant à un essai clinique sur le délamanide pour la prévention de la tuberculose (trois déclarations). Sept des 15 déclarations concernaient des enfants recevant également de la cyclosérine (dans le cadre de programmes). Le GDG a souligné l'importance des effets secondaires affectant le système nerveux central chez les jeunes enfants, alors que leur cerveau est en plein développement.

Outre les données des essais, des données individuelles de patients atteints de tuberculose pharmacorésistante ont fait l'objet d'une analyse descriptive (24 231 enregistrements provenant des six régions de l'OMS, la majorité provenant d'Afrique du Sud et d'Inde). La recherche des données a été menée en avril 2020. Parmi ces enregistrements, un peu moins de 20 000 ont été utilisés pour une analyse appariée des résultats du traitement chez les enfants traités pour une tuberculose pharmacorésistante. Ces données individuelles de patients pédiatriques atteints de tuberculose pharmacorésistante ne comprenaient que sept enfants âgés de moins de 3 ans traités avec du délamanide, 14 enfants âgés de 3 à 6 ans et 69 enfants âgés de 6 à 12 ans. Tous les 21 enfants âgés de moins de 6 ans ont été traités avec succès. Le nombre d'enfants était insuffisant pour pouvoir réaliser une analyse appariée.

Observations du GDG. Le GDG a fait remarquer qu'au moment où l'essai de phase II sur le délamanide a été lancé, la disponibilité de plusieurs des médicaments complémentaires du schéma thérapeutique de base optimisé était limitée (notamment le linézolide et la moxifloxacine). Au moment où l'essai de phase III a commencé, le linézolide et la moxifloxacine étaient devenus plus accessibles, rendant probablement plus efficaces les schémas thérapeutiques de base optimisés utilisés dans cet essai, et l'effet supplémentaire d'un médicament (du délamanide) dans le schéma d'intervention plus difficile à démontrer. Le GDG a conclu que les effets désirables sont faibles. La discussion du GDG sur les effets indésirables a surtout porté sur les événements indésirables, notamment ceux concernant le système nerveux central et la toxicité cardiaque, ainsi que les hallucinations, événement indésirable nouvellement signalé qui suscitait une certaine inquiétude chez les membres du GDG, le cerveau des enfants étant en pleine phase de développement. Le GDG a considéré que les risques et les avantages (et l'équilibre entre les deux) sont très différents selon qu'il s'agisse de traiter un enfant atteint de formes résistantes de tuberculose (TB-MR/RR et tuberculose-UR) et disposant d'options de traitement limitées, ou un enfant en bonne santé qui présente un risque de développer une TB-MR à l'avenir (et chez qui le délamanide est utilisé en prévention). En conséquence, il a conclu que l'équilibre entre les effets souhaitables et les effets indésirables était probablement en faveur de l'intervention. Le GDG a également déclaré que les implications en termes de ressources pourraient varier avec la probable future mise à disposition du comprimé dispersible de 25 mg. Il a été estimé que les schémas thérapeutiques longs contenant du délamanide pourraient permettre d'accroître l'équité et être acceptables pour les parties prenantes. En outre, le GDG a jugé que l'utilisation du délamanide chez les enfants serait probablement faisable, quel que soit leur âge, d'autant plus que la formulation adaptée aux enfants devrait être disponible courant 2021 (elle est aujourd'hui disponible). Cet avis a également pris en compte le fait que les comprimés pour adultes ne peuvent pas être divisés, écrasés ou dissous pour faciliter leur administration aux enfants sans risquer d'altérer la biodisponibilité.

Considérations relatives à des sous-groupes

Tuberculose extrapulmonaire. L'utilisation du délamanide chez les enfants atteints d'une forme extrapulmonaire de TB-MR/RR peut être envisagée (dans le cadre de schémas thérapeutiques longs utilisés pour le traitement des enfants atteints d'une forme extrapulmonaire de TB-MR/RR) en se basant sur une extrapolation des données relatives aux enfants atteints de tuberculose pulmonaire ; les essais sur le délamanide ont toutefois étudié sa pharmacocinétique et son innocuité chez les enfants atteints de formes pulmonaires de TB-MR/RR.

Enfants vivant avec le VIH. Aucun enfant vivant avec le VIH n'a été recruté dans les essais 242-12-232 et 233. Bien que les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux aient été évaluées chez des volontaires adultes en bonne santé, les rapports d'études sur le sujet suggèrent que l'association lopinavir/ritonavir, un inhibiteur du CYP3A4, augmente l'exposition corporelle totale au délamanide dans des proportions pouvant atteindre 25 % [rapport des moyennes géométriques : 1,22 (IC à 90 % : 1,06-1,40)] (90). Cette augmentation n'a pas de pertinence clinique et ne nécessite pas d'ajustement des doses. Aucune modification de l'exposition au délamanide n'a été observée lors d'une co-administration avec du ténofovir qui est un inhibiteur du CYP1A2 [rapport des moyennes géométriques : 0,96 (IC à 90 % : 0,84-1,10)], ou avec de l'éfavirenz qui est un faible inducteur du CYP3A4 [rapport des moyennes géométriques : 0,94 (IC à 90 % : 0,72-1,23)]. La prise de délamanide n'affecte pas l'exposition plasmatique des médicaments antirétroviraux ténofovir, lopinavir/ritonavir ou éfavirenz (94). Aucune étude sur les interactions médicamenteuses entre le délamanide et les inhibiteurs de l'intégrase n'a été réalisée, mais, si l'on se base sur les informations disponibles concernant les mécanismes métaboliques, le risque d'interaction médicamenteuse de type métabolique devrait être faible (95). Par conséquent, à la lumière des données disponibles, le délamanide peut être administré aux enfants vivant avec le VIH atteints de TB-MR/RR sous TAR sans qu'un ajustement des doses ne soit nécessaire.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Le délamanide est utilisé chez les adultes et les adolescents depuis 2014, ainsi que chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans depuis 2016, et à partir de l'âge de 3 ans depuis 2019 ; les éléments à prendre en considération concernant sa mise en œuvre pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 3 ans s'inscrivent donc dans le prolongement de ceux déjà en place. Parmi ces éléments, les principaux s'appliquant tout particulièrement à cette tranche d'âge sont la posologie établie en fonction de la disponibilité de la formulation dispersible à 25 mg et les effets secondaires d'ordre neuropsychiatrique.

Formulations du délamanide. Dans l'essai, le délamanide était administré sous forme de comprimés dispersibles de 25 mg, comme ceux déjà testés chez des enfants âgés de 3 à 5 ans. La biodisponibilité du délamanide peut être altérée lorsque le comprimé adulte de 50 mg est divisé, écrasé ou dissous. Il est également à craindre que le comprimé pour adulte se fragmente lorsqu'on tente de le diviser, et son contenu est extrêmement amer et a très mauvais goût. Ces comprimés étant sensibles à l'oxydation et à la chaleur, le fait de conserver des morceaux de comprimés pour une utilisation ultérieure risque de conduire à l'administration d'un composé actif moins concentré que prévu et de sous-produits d'oxydation indéterminés. La formulation de délamanide adaptée aux enfants (comprimé dispersible de 25 mg, non sécable) a été incluse dans la 8^e Liste des médicaments essentiels pour les enfants de l'OMS parue en octobre 2021 (88), et a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments en septembre 2021 ; elle est disponible auprès du GDF du Partenariat mondial Halte à la tuberculose depuis octobre 2021. Les participants à l'étude 242-12-233 appartenant à la cohorte d'enfants âgés de 0 à 2 ans ont reçu une formulation dispersible pédiatrique de 5 mg qui ne devrait pas être commercialisée. Il n'y a pas eu de comparaison directe de la bioéquivalence entre la formulation pédiatrique de 5 mg et le comprimé adulte de 50 mg. Dans une étude de bioéquivalence croisée, ni la concentration maximum [IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques : 0,701-0,809], ni l'aire sous la courbe [IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques : 0,775-0,909] ne répondaient aux

critères de bioéquivalence établis par les organismes de réglementation. Les formulations pédiatriques de 5 mg et adulte de 50 mg ne sont donc pas interchangeables (96).

Des orientations sur la posologie du délamanide chez les enfants âgés de moins de 3 ans sont fournies dans le manuel opérationnel ; elles sont basées sur les résultats d'une consultation d'experts sur le sujet organisée à la suite de la réunion du GDG. Ces lignes directrices tiennent compte de la disponibilité de la formulation de délamanide dispersible de 25 mg.

Administration du délamanide. Dans les essais, la biodisponibilité du délamanide a été rendue optimale par une administration avec un repas riche en graisses ; son administration avec de la nourriture est donc un aspect important à prendre en compte lors de la mise en œuvre dans la pratique. Chez les nouveau-nés, la fréquence des repas est plus élevée, ce qui va parfaitement dans le sens de l'objectif d'administrer le produit avec les aliments à teneur élevée en graisses.

Construction des schémas thérapeutiques longs. Un guide est fourni dans le manuel opérationnel sur la manière de construire les schémas thérapeutiques les plus adaptés aux enfants atteints de TB-MR/RR qui ne sont pas éligibles aux schémas thérapeutiques courts entièrement oraux (en utilisant les médicaments en fonction de la classification des médicaments recommandée par l'OMS, et avec une durée optimale de traitement).

Durée du traitement. Une réduction de la durée totale du traitement à moins de 18 mois peut être envisagée chez les enfants qui n'ont pas de maladie étendue (67). La tuberculose-maladie étendue (ou à un stade avancé) désigne la présence de lésions cavitaires bilatérales ou de lésions parenchymateuses étendues sur la radiographie thoracique. La TEP sévère désigne la présence d'une tuberculose miliaire ou d'une méningite tuberculeuse (c'est-à-dire d'une maladie disséminée) chez les adolescents et les adultes de plus de 15 ans. Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, les formes extrapulmonaires de la maladie autres que les adénopathies tuberculeuses (ganglions périphériques ou masse médiastinale isolée sans compression) sont considérées comme des formes sévères [adaptation de la référence (86)].

Utilisation simultanée du délamanide et de la bédaquiline, et utilisation du délamanide au-delà de 6 mois. Les données probantes évaluées par un GDG en novembre 2019 comprenaient de nouvelles données concernant l'utilisation concomitante du délamanide et de la bédaquiline. Ces nouvelles données n'étaient cependant pas suffisantes pour permettre au GDG de se prononcer sur l'efficacité de ces médicaments s'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, le groupe a conclu que les données d'innocuité évaluées en 2019 ne suggèrent aucun problème d'innocuité supplémentaire associé à leur utilisation concomitante. La bédaquiline et le délamanide peuvent donc être utilisés chez les personnes atteintes de TB-MR/RR pour qui les autres options thérapeutiques sont limitées, comme celles pour qui il n'existe qu'un nombre limité de médicaments efficaces qui puissent être inclus dans le schéma thérapeutique, par exemple en raison d'une résistance à un grand nombre de médicaments ou d'une intolérance à d'autres antituberculeux de deuxième intention. Chez ces patients, le suivi de l'innocuité (au début et tout au long du traitement) doit être assuré selon un calendrier approprié, notamment la surveillance de l'ECG et des électrolytes, et les cliniciens doivent garder à l'esprit que d'autres médicaments du schéma thérapeutique peuvent eux aussi être responsables d'un allongement de l'espace QT ou d'autres événements indésirables éventuels. Les données disponibles sur l'utilisation du délamanide sont aujourd'hui limitées à la durée de 6 mois indiquée dans la notice, en association avec les autres médicaments inclus dans les schémas thérapeutiques longs ; une prolongation au-delà de 6 mois peut être envisagée au cas par cas (9).

Suivi et évaluation

Chez les enfants, le suivi de la réponse au traitement à l'aide de frottis et de cultures peut s'avérer difficile en raison des difficultés à obtenir des échantillons appropriés pour la réalisation de ces tests, pour les mêmes raisons qu'il est difficile d'obtenir une confirmation bactériologique du diagnostic. Chez les enfants pour qui le diagnostic a été confirmé par un examen bactériologique, toutes les

mesures raisonnables doivent être prises pour confirmer la conversion bactériologique. Une fois que les cultures sont devenues négatives ou chez les enfants pour lesquels le diagnostic n'a jamais été confirmé, des prélèvements répétés des voies respiratoires ne sont pas toujours nécessaires si la réponse clinique est bonne. La disparition des symptômes cliniques et la prise de poids peuvent être utilisées comme des indicateurs d'amélioration. Tous les enfants doivent faire l'objet d'un suivi clinique régulier, comprenant un suivi du poids et de la taille. Au besoin, les doses de médicaments doivent être ajustées en fonction de la prise de poids.

Le risque d'émergence d'une résistance au délamanide doit être un élément essentiel à prendre en compte à chaque fois que ce médicament est utilisé. Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, les difficultés à obtenir des échantillons appropriés peuvent compliquer la réalisation des tests de susceptibilité aux médicaments. Toutefois, en cas de suspicion d'acquisition d'une pharmacorésistance, tout doit être mis en œuvre pour obtenir un échantillon approprié, par exemple du liquide d'aspiration gastrique, des expectorations induites ou des aspirations nasopharyngées.

Aucun signal de sécurité cardiologique différent de ceux signalés chez les adultes n'a été observé chez les enfants âgés de 0 à 2 ans. Cependant, ces observations ont le plus souvent été faites chez des patients pour lesquels les concentrations étaient infrathérapeutiques. Étant donné qu'il n'est pas toujours possible d'effectuer une évaluation de l'espace QTc avant de commencer à administrer le délamanide, il peut être important d'adapter les stratégies d'atténuation des risques lorsque le délamanide est prescrit en association avec d'autres agents connus pour être responsables d'un allongement de l'espace QTc (par exemple en faisant en sorte que les taux d'électrolytes restent stables).

Chez les enfants traités par le délamanide (en hospitalisation ou à domicile), il sera très important de surveiller l'apparition d'effets neuropsychiatriques (notamment d'hallucinations). Une attention particulière doit être accordée aux enfants qui reçoivent d'autres médicaments ayant des effets neuropsychiatriques connus, par exemple de la cyclosérine. Par conséquent, les systèmes en place de suivi de l'innocuité des médicaments antituberculeux prescrits et de gestion des problèmes éventuels doivent être fonctionnels pour permettre la détection, la prise en charge et le signalement en temps utile des cas présumés ou confirmés de toxicité médicamenteuse.

L'enregistrement et la transmission des informations sur le diagnostic, les schémas thérapeutiques, le suivi clinique et les résultats du traitement concernant les enfants et les adolescents atteints de TB-MR/RR constituent des éléments importants pour le suivi de la mise en œuvre programmatique des nouveaux schémas thérapeutiques recommandés, ainsi que pour le suivi des mesures prises en vue d'améliorer la détection des cas d'enfants atteints de tuberculose pharmacorésistante. La transmission des données des programmes nationaux sur l'utilisation du délamanide chez les enfants de tous les âges est importante pour enrichir la base de données probantes.

5.4 Recommandations unifiées sur le traitement de la tuberculose chez les enfants et les adolescents

Tableau 6. Recommandations de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pertinentes pour les enfants et les adolescents

Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) (8)

Les enfants atteints de tuberculose pulmonaire ou de lymphadénite tuberculeuse périphérique qui vivent dans des milieux où la prévalence de l'infection à VIH et/ou la prévalence de la résistance à l'isoniazide est faible ainsi que les enfants séronégatifs pour le VIH peuvent être traités par un schéma thérapeutique associant trois antituberculeux (HRZ) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 4 mois, suivant les posologies standards.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Les enfants et les adolescents atteints de tuberculose pulmonaire sévère doivent être traités par un schéma thérapeutique associant quatre antituberculeux (HRZE) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 4 mois suivant la posologie standard.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Les nourrissons âgés de 0 à 3 mois qui ont une tuberculose pulmonaire ou une lymphadénite périphérique tuberculeuse présumée ou confirmée doivent être traités rapidement avec le schéma thérapeutique de 6 mois (2HRZ(E)/4HR). Un ajustement des doses peut être nécessaire pour tenir compte de l'effet de l'âge sur les risques de toxicité chez les jeunes nourrissons. La décision d'ajuster les doses doit être prise par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve)

Les enfants qui ont une tuberculose ostéoarticulaire présumée ou confirmée doivent être traités par un schéma thérapeutique associant quatre antituberculeux (HRZE) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 10 mois, la durée totale du traitement étant ainsi de 12 mois.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve)

La streptomycine ne doit pas être utilisée dans le traitement de première intention des enfants atteints de tuberculose pulmonaire ou de lymphadénite tuberculeuse périphérique.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 : treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update (55)

Les nouveaux patients atteints de tuberculose pulmonaire doivent recevoir un schéma thérapeutique contenant de la rifampicine administrée pendant 6 mois : 2HRZE/4HR.³⁶

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé)

Chez tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire pharmacosensible, la prise des médicaments trois fois par semaine, que ce soit au cours de la phase intensive ou d'entretien du traitement, n'est pas recommandée ; la fréquence d'administration recommandée reste la prise quotidienne.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

³⁶ Cette recommandation s'applique aux adolescents à partir de l'âge de 15 ans.

Pour le traitement des patients atteints de tuberculose pharmacosensible, il est recommandé d'utiliser des comprimés d'association à doses fixes plutôt que des formulations de médicaments distinctes.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)

Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, une corticothérapie adjuvante initiale à base de dexaméthasone ou de prednisolone avec une diminution progressive sur 6 à 8 semaines doit être utilisée.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Les patients âgés de 12 ans et plus atteints de tuberculose pulmonaire pharmacosensible peuvent recevoir un schéma thérapeutique de 4 mois associant isoniazide, rifampentine, moxifloxacine et pyrazinamide.

(NOUVEAU dans les lignes directrices sur la tuberculose pharmacosensible :
recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré)

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement – traitement de la tuberculose pharmacorésistante, mise à jour de 2020 (9)

Schéma thérapeutique pour le traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide

Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, un traitement par rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et lévofloxacine est recommandé pour une durée de 6 mois.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres agents injectables au schéma thérapeutique.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, pour le traitement de la tuberculose multirésistante ou résistante et la rifampicine (TB-MR/RR)

Un schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients éligibles atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR-RR) confirmée et qui n'ont pas été exposés au traitement par antituberculeux de deuxième intention pendant plus de 1 mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les adultes et les adolescents)

Schémas thérapeutiques longs pour le traitement de la TB-MR ou -RR

Chez les patients atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) qui reçoivent un schéma thérapeutique long, les trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B doivent être inclus afin de débiter le traitement avec au moins quatre antituberculeux susceptibles d'être efficaces, et qu'au moins trois médicaments soient inclus pour le reste du traitement si la bédaquiline est arrêtée. Si seulement un ou deux médicaments du groupe A sont utilisés, les deux médicaments du groupe B doivent être inclus. Si le schéma thérapeutique ne peut pas être composé de médicaments des seuls groupes A et B, des médicaments du groupe C sont ajoutés pour le compléter.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

La kanamycine et la capréomycine ne doivent pas être incluses dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

La lévofloxacine ou la moxifloxacine doivent être incluses dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)

Le linézolide doit être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)

La clofazimine et la cyclosérine ou la térazidone peuvent être incluses dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

L'éthambutol peut être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Le pyrazinamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

L'imipénème–cilastatine ou le méropénème peuvent être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.³⁷

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

L'amikacine peut être incluse dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR **âgés de 18 ans ou plus** qui reçoivent des schémas thérapeutiques longs lorsque la sensibilité a été démontrée et que des mesures adéquates pour surveiller les réactions indésirables peuvent être garanties. Si l'amikacine n'est pas disponible, elle peut être remplacée par de la streptomycine dans les mêmes conditions.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

L'éthionamide ou le prothionamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés, ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles.

(Recommandation conditionnelle pour la non-utilisation, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

L'acide p-aminosalicylique peut être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés, ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles.

(Recommandation conditionnelle pour une non-utilisation, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

³⁷ L'imipénème–cilastatine et le méropénème sont administrés avec de l'acide clavulanique, qui est disponible uniquement dans les formulations combinées à l'amoxicilline. L'association amoxicilline-acide clavulanique n'est pas considérée comme un antituberculeux supplémentaire efficace et ne doit pas être utilisé sans l'imipénème–cilastatine ou le méropénème.

L'acide clavulanique ne doit pas être inclus dans le traitement des patients atteints de TB-MR/RR qui reçoivent des schémas longs.

(Recommandation forte pour une non-utilisation, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

Schéma thérapeutique associant bédaquiline, prêtomanide et linézolide (BPaL) pour le traitement de la tuberculose multirésistante avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones

Un schéma thérapeutique d'une durée de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, prêtomanide et linézolide (BPaL) peut être utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle chez les patients atteints de tuberculose multirésistante (TB-MR) avec une résistance aux fluoroquinolones qui n'ont jamais été exposés à la bédaquiline et au linézolide ou qui n'y ont pas été exposés pendant plus de 2 semaines.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)

À noter : cette recommandation concerne les patients âgés de 14 ans et plus.

Surveillance de la réponse des patients au traitement de la TB-MR à l'aide de cultures

Chez les patients atteints de tuberculose multirésistante ou résistante et la rifampicine (TB-MR/RR) qui reçoivent des schémas longs, la réalisation de cultures sur prélèvements d'expectorations en plus de l'examen microscopique de frottis d'expectorations est recommandée pour surveiller la réponse au traitement.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'exactitude du test). Dans la mesure du possible, ces cultures sur prélèvements d'expectorations doivent être répétées chaque mois.

Considérations relatives à des sous-groupes. Les patients âgés de moins de 15 ans atteints de TB-MR/RR représentaient moins de 2 % des données individuelles de patients utilisées dans la méta-analyse réalisée pour répondre à la question PICO 11 (TB-MR/RR, 2018). Les jeunes enfants ne sont généralement pas en mesure de produire spontanément une quantité suffisante d'expectorations pour permettre un diagnostic bactériologique (chez un grand nombre d'entre eux, le résultat de l'examen microscopique des expectorations est généralement négatif). Chez ces patients, la culture peut être une méthode plus sensible de détection de bacilles tuberculeux viables, même lorsque le nombre d'organismes présents dans les expectorations ou les autres échantillons est très faible et inférieur au seuil de détection de la microscopie directe. Chez les enfants qui ne sont pas en mesure de produire des expectorations, il est possible de recourir à un prélèvement de liquide d'aspiration gastrique ou d'expectorations induites, mais la répétition de ces tests selon une fréquence mensuelle risque de ne pas être acceptable.

6. Modèles de soins antituberculeux pour la détection des cas et la fourniture du TPT chez les enfants et les adolescents

Ce chapitre contient deux nouvelles recommandations ainsi que d'autres recommandations valides de l'OMS qui s'appliquent au soutien aux patients et aux modèles de soins (section 6.2). Ces deux nouvelles recommandations, portant sur la mise en œuvre de modèles de soins décentralisés et sur des modèles de soins intégrés centrés sur la famille en vue d'améliorer à la fois la détection des cas et la fourniture d'un TPT, sont décrites ici en détail, car il s'agit de la première publication de ces informations. D'autres recommandations rassemblées dans ce chapitre concernent le soutien aux patients, l'éducation et le conseil en matière de santé, la fourniture d'un soutien au traitement ou d'un traitement assisté par vidéo, ainsi que les modèles de soins décentralisés pour les services de prévention et de soins de la TB-MR/RR.

Les recommandations figurant dans ce chapitre ont été tirées des lignes directrices actuelles de l'OMS sur le traitement de la tuberculose et sur le contexte dans lequel celui-ci doit être dispensé, à savoir des documents *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017* (97) et *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement – traitement de la tuberculose pharmacorésistante* (9). Pour plus d'informations sur chacune de ces recommandations, notamment sur les remarques, l'origine des données probantes, les justifications, les considérations concernant les sous-groupes de population, la mise en œuvre ainsi que le suivi et l'évaluation, veuillez consulter les lignes directrices sources ou la [plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose](#).

Les capacités en matière de soins antituberculeux destinés aux enfants sont souvent fortement centralisées au niveau secondaire ou tertiaire du système de soins, là où les enfants se présentent généralement alors qu'ils sont gravement malades, après avoir tardé à accéder aux soins. Aux niveaux supérieurs du système de soins, la gestion des services se fait souvent de manière verticale et non intégrée (10, 98). Au niveau des SSP, il n'est pas rare que les agents de santé aient des capacités limitées pour prendre en charge la tuberculose pédiatrique et manquent de confiance en eux pour le faire, alors que c'est à ce niveau de soins que consultent la plupart des enfants atteints ou à risque de tuberculose (10). Il arrive aussi souvent que le dépistage de la tuberculose ne fasse pas systématiquement partie des algorithmes cliniques concernant la santé de l'enfant, comme dans le cas des algorithmes de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) et de prise en charge intégrée des cas dans la communauté. Dans de nombreux pays, les prestataires du secteur privé jouent un rôle de plus en plus important dans le premier niveau de soins (99). Du fait de l'intégration insuffisante des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents dans

d'autres programmes et services, de nombreuses occasions sont manquées pour rechercher des contacts, ainsi que pour prévenir, détecter et soigner la tuberculose.

Dans la Feuille de route publiée en 2018, la décentralisation et la fourniture de soins intégrés centrés sur la famille ont été mises en avant comme étant l'une des 10 actions clés (10). Dans ce même document, il est clairement indiqué qu'en remédiant de façon cohérente et systématique aux lacunes et blocages qui apparaissent tout au long de la chaîne que suivent les enfants et les adolescents pour passer de l'exposition à la tuberculose, à l'infection tuberculeuse puis à la tuberculose-maladie, il est possible de limiter la transmission de la tuberculose, de renforcer la prévention de l'infection tuberculeuse, de poser un diagnostic plus tôt chez les enfants malades et d'obtenir de meilleurs résultats au traitement. Pour assurer cette continuité des soins, il faut une collaboration entre les domaines de services, les disciplines et les secteurs, une participation des communautés ainsi qu'une décentralisation et une intégration de la prestation de services au niveau des SSP (10).

La Feuille de route propose des mesures permettant d'intégrer la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent aux soins centrés sur la famille et la communauté. Il s'agit des mesures suivantes : i) renforcer dans les pays la collaboration et la coordination entre tous les programmes qui œuvrent pour la santé de la femme, de l'adolescent et de l'enfant – notamment en matière de santé reproductive, de santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, de nutrition, d'infection à VIH, de soins de santé primaires et de santé communautaire – en définissant clairement les rôles et les responsabilités, et en prévoyant une responsabilisation conjointe ; ii) décentraliser les modèles de soins efficaces en matière de dépistage, de prévention et de diagnostic de la tuberculose et les intégrer aux autres plateformes de prestation de services concernant la santé de la mère et de l'enfant (tels que les soins anténatals, la prise en charge intégrée des cas dans la communauté, la PCIME, etc.) ainsi qu'aux autres services connexes (par exemple, infection à VIH, nutrition et vaccination) ; iii) veiller au dépistage systématique de la tuberculose chez les enfants et les adolescents souffrant de maladies courantes associées à celle-ci (par exemple, méningite, malnutrition, pneumonie, maladie respiratoire chronique et infection à VIH) ; iv) s'assurer que les stratégies de santé communautaire incluent, dans les activités de formation et de prestation de services, une éducation à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, à son dépistage, à sa prévention et à la recherche des cas ; et v) mieux informer sur les services de soins et de prévention de la tuberculose destinés aux enfants et aux adolescents au sein des communautés et auprès des agents de santé, et accroître la demande concernant ces services (10).

L'ensemble de questions PICO qui suit a permis d'examiner l'impact (i) de la décentralisation, et (ii) des approches intégrées et centrées sur la famille des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents, sur la détection des cas chez les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose. Elles ont également permis d'examiner l'impact de ces approches sur la couverture du TPT chez les enfants et les adolescents.

6.1 Modèles de soins intégrés, centrés sur la famille et décentralisés pour fournir des services antituberculeux aux enfants et adolescents

Recommandations:

Dans les milieux où la charge de tuberculose est élevée, il est possible d'avoir recours à des modèles de soins décentralisés pour fournir des services antituberculeux aux enfants et aux adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et/ou qui sont exposés à la tuberculose (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*).

Des modèles de soins intégrés centrés sur la famille peuvent être utilisés pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et/ou qui sont exposés à la tuberculose en complément des services antituberculeux habituels. (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*).

Remarques

- Ces recommandations s'appliquent aux services antituberculeux tout au long de la chaîne de soins, en mettant un accent particulier sur la détection des cas et la fourniture du TPT.
 - Pour ce qui est de l'impact sur la détection des cas, elles s'appliquent aux enfants et aux adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose. Pour ce qui est de l'impact sur la fourniture du TPT, elles s'appliquent également aux enfants et aux adolescents exposés à la tuberculose (contacts éventuels de personnes atteintes de tuberculose) qui sont éligibles au TPT. Les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes et chez qui une recherche de tuberculose-maladie doit être réalisée peuvent également avoir des antécédents d'exposition à la tuberculose (être des contacts de personnes atteintes de tuberculose). Les enfants et les adolescents qui sont des contacts de personnes atteintes de tuberculose et qui n'ont pas de signes et de symptômes doivent être évalués pour déterminer s'ils sont éligibles au TPT.
 - La recommandation sur les services décentralisés fait référence à l'amélioration des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents aux niveaux périphériques du système de santé et au plus près de la communauté, et non au remplacement des services spécialisés de prise en charge de la tuberculose chez les enfants à des niveaux plus élevés du système de santé.
 - La décentralisation doit être mise en place en priorité dans les milieux et les populations avec un accès limité aux services existants et/ou dans les zones où la prévalence de la tuberculose est élevée.
 - La mise en place d'approches intégrées centrées sur la famille est recommandée en complément des services antituberculeux standards, par exemple parallèlement à des services spécialisés dont le niveau d'intégration avec d'autres programmes ou les liens avec les services de santé généraux peuvent être limités.
 - Les soins centrés sur la famille sont un principe transversal des soins dispensés aux enfants à tous les niveaux du système de santé.
-

6.1.1 Justification et données probantes

Questions PICO

- a. Pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose, faut-il opter pour une décentralisation des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents ou pour une centralisation de ces services (dans les hôpitaux de référence ou les hôpitaux du niveau tertiaire) ?

- b. Pour les enfants et les adolescents exposés à la tuberculose, faut-il recourir à la décentralisation des services antituberculeux ou à la centralisation de ces services (dans les hôpitaux de référence ou les hôpitaux du niveau tertiaire) pour accroître la couverture du TPT chez les enfants et les adolescents éligibles ?
- c. Pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose, faut-il recourir à des services intégrés centrés sur la famille ou à des services standards, non centrés sur la famille et non intégrés ?
- d. Pour les enfants et les adolescents exposés à la tuberculose, faut-il recourir à des services intégrés centrés sur la famille ou à des services standard, non centrés sur la famille et non intégrés pour accroître la couverture du TPT chez les enfants et les adolescents éligibles ?

Les définitions de la décentralisation et des services intégrés et centrés sur la famille se trouvent dans la [section consacrée aux définitions à partir de la page xi](#).

Données probantes. Pour répondre à cet ensemble de questions PICO, des experts ont réalisé une revue systématique des études ayant évalué l'impact des modèles de soins décentralisés, intégrés ou centrés sur la famille, sur les résultats du diagnostic, du traitement ou de la prévention de la tuberculose chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose âgés de 0 à 19 ans, et comprenant à la fois les enfants (0 à 9 ans) et les adolescents (10 à 19 ans). Des recherches ont été effectuées en février 2021 dans les bases de données PubMed, Embase, Web of Science, Global Index Medicus, Global Health et Cochrane Central, ainsi que dans les références de 17 revues connexes. Au total, 3265 résumés d'articles figurant dans les bases de données et 129 références bibliographiques supplémentaires provenant de revues connexes ont été identifiés et évalués. Une évaluation des critères de sélection a été effectuée sur la version intégrale de 516 articles. Elle a permis d'identifier 25 études comparatives (7 études randomisées, 18 études observationnelles), auxquelles a été ajoutée une étude d'observation non publiée. Au total, la revue a donc porté sur 26 études. Quatre de ces études (une étude randomisée et trois études observationnelles) ont été exclues après examen, car le modèle de soins décrit était un soutien au traitement en milieu communautaire pour lequel il existe déjà une recommandation de l'OMS (100). Parmi les études restantes retenues, 16 comportaient des éléments de décentralisation, cinq des éléments d'intégration et trois des éléments de soins centrés sur la famille ; quatre études comportaient des éléments correspondant à plus d'un modèle de soins, mais n'ont été retenues que sur la base de leur modèle principal, à savoir la décentralisation ou les soins intégrés centrés sur la famille. La plupart des études portaient essentiellement sur la tranche d'âge des enfants âgés de 0 à 14 ans.

Les études portant sur la décentralisation comme intervention primaire ont évalué les résultats concernant le diagnostic ou la notification des cas (n=16) (48, 101-115), et moins souvent les résultats concernant le TPT (n=3) (106, 116, 117). En règle générale, les interventions qui comprenaient à la fois le renforcement de la capacité de diagnostic dans les structures de SSP et le renforcement des liens entre les communautés et les structures de soins étaient toutes associées à une augmentation du nombre de notifications des cas et de mises sous TPT, ce qui n'était pas le cas pour les interventions comprenant uniquement des activités communautaires.

Deux études sur l'intégration des services ont été identifiées (118, 119) ; elles ont montré que dépister dans les centres de PCIME, ou associer le service antituberculeux et le service fournissant le TAR avaient un impact limité sur les notifications de cas. Les deux études sur les soins centrés sur la famille identifiées (120, 121) ont montré que la fourniture de dispositifs de soutien socio-économique aux familles touchées par la tuberculose était associée à une augmentation du nombre de patients mis sous TPT et de patients ayant terminé ce traitement.

Les personnes chargées de la revue systématique ont constaté que de nombreuses publications portant sur l'intégration et les soins centrés sur la famille étaient disponibles, mais que les données relatives à l'impact spécifique de ces interventions sur les résultats en matière de tuberculose chez les enfants et les adolescents sont limitées. Elles ont également relevé un certain nombre de

chevauchements entre l'intégration des services antituberculeux dans des services non spécialisés, comme les services de consultation de médecine générale ou de SSP, et la décentralisation. Une séparation quelque peu artificielle a été établie dans le cadre de l'examen des données probantes, alors qu'en pratique, décentralisation et intégration dans les SSP se font souvent en même temps.

Observations du GDG. Concernant l'examen des données probantes relatives à l'impact de la décentralisation sur la détection des cas de tuberculose, le GDG a constaté que dans deux essais (109, 111) et une étude d'observation sur le dépistage à domicile (sans renforcement des capacités dans les établissements de soins) (114), le nombre de diagnostics ou de notifications parmi les enfants âgés de moins de 15 ans était inférieur dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin, sans qu'aucune de ces différences ne soit statistiquement significative. Le GDG a expliqué que, bien qu'il puisse y avoir une réduction des notifications de cas aux niveaux supérieurs du système de soins, le fait que les enfants soient vus par un clinicien compétent au premier point d'accès (par exemple au niveau des SSP) peut permettre d'améliorer la détection de la tuberculose. Les données probantes ont été jugées comme manquant globalement de solidité. Les avantages d'une meilleure détection des cas et de la mise sous traitement d'un plus grand nombre d'enfants atteints de tuberculose ont été jugés supérieurs aux risques associés au surtraitement. Les effets indésirables liés à la détection des cas ont donc été considérés comme négligeables. Le GDG a examiné les risques potentiels de la fourniture et de la gestion du TPT au niveau périphérique, notamment concernant les effets indésirables liés aux médicaments qui ne sont pas détectés, par exemple les cas d'hépatotoxicité, ainsi que les capacités insuffisantes pour prendre en charge ces effets indésirables. En outre, il peut exister un risque qu'une tuberculose soit traitée par un TPT plutôt que par un schéma thérapeutique complet. Tous ces événements indésirables peuvent potentiellement se produire, mais ont été considérés comme rares et ne constituant pas un sujet de préoccupation majeur. Ces effets indésirables relatifs à la fourniture du TPT ont donc eux aussi été considérés comme négligeables. Dans l'ensemble, le GDG a convenu que l'équilibre entre les effets souhaitables et les effets indésirables était probablement en faveur de la décentralisation des services en ce qui concerne la détection des cas de tuberculose et la fourniture de TPT aux enfants et aux adolescents. Le groupe d'experts a fait remarquer que les différences en termes de contexte et de disponibilité des ressources adéquates sont des éléments importants à prendre en considération.

Le GDG a débattu sur le fait que les soins intégrés centrés sur la famille comprennent des interventions au niveau du foyer visant à identifier les membres chez qui rechercher une tuberculose-maladie ou à qui proposer un TPT ou un soutien au traitement, etc. Il a également relevé un certain nombre de chevauchements entre l'intégration des services antituberculeux dans des services non spécialisés, comme les consultations de médecine générale ou de SSP, et la décentralisation. Une séparation quelque peu artificielle a été établie dans le cadre de l'examen des données probantes, alors qu'en pratique, décentralisation et intégration dans les SSP se font souvent en même temps. Globalement, malgré le manque de données sur les effets indésirables des soins intégrés centrés sur la famille et la faible qualité des données disponibles, le groupe d'experts a convenu qu'il existe des éléments démontrant que ce modèle a des effets positifs. Il a été proposé que ce modèle de soins puisse être ajouté à la norme de soins ainsi qu'aux services spécialisés qui ne comportent pas de composante d'intégration. Les soins centrés sur la famille, au sens de la participation de la famille, ont été mis en avant comme un principe fondamental des soins destinés aux enfants.

Les membres du GDG ont examiné le fait que certains facteurs spécifiques au contexte et liés à la charge de la tuberculose ou à l'organisation des services de santé peuvent avoir un impact sur les aspects concernant la faisabilité, l'acceptabilité et l'équité. Ils ont également indiqué que les coûts initiaux pour le système de santé liés à la mise en place de services intégrés, centrés sur la famille et décentralisés (par exemple les coûts concernant les infrastructures, les ressources humaines, la formation, les équipements et la mobilisation de la communauté) peuvent être relativement élevés, mais qu'il est probable que ces coûts diminuent au fil du temps, pour autant que les personnes atteintes de tuberculose soient prises en charge de manière efficace, que le TPT soit fourni au niveau périphérique, et que cela conduise à une diminution de l'incidence de la tuberculose. Le recours à

ce modèle de prestation de services peut permettre aux familles touchées de réaliser des économies substantielles. L'équité a été considérée comme une question transversale importante ayant également des répercussions sur les coûts. Le GDG a insisté sur le fait que la mise en œuvre du TPT peut se révéler très difficile, avec des taux importants de perdus de vue dans les programmes déployés aux niveaux supérieurs du système de santé étant donné que les enfants qui remplissent les conditions requises pour recevoir un TPT ne sont pas malades. Il a convenu que la décentralisation et l'intégration des services sont susceptibles d'accroître l'équité et d'améliorer le succès du programme, et a estimé que le rapport coût-efficacité était probablement en faveur des approches intégrées centrées sur la famille et décentralisées, tant pour la recherche des cas que pour la fourniture du TPT.

Bien que le GDG ait souligné l'importance de prendre en considération l'impact potentiel de la stigmatisation résultant de la décentralisation des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents aux premiers niveaux du système de santé, il a estimé que les approches décentralisées sont probablement acceptables pour les principales parties prenantes. Dans l'ensemble, les approches intégrées centrées sur la famille et décentralisées ont été jugées réalisables, même si la faisabilité peut varier en fonction de différents facteurs, notamment des infrastructures, des financements disponibles et de la structure du programme national de lutte contre la tuberculose. Des investissements suffisants sont toutefois indispensables pour rendre les approches décentralisées acceptables, équitables et réalisables.

6.1.2 Considérations relatives à des sous-groupes

Chez les adolescents, la présentation de la maladie est identique à celle des adultes, et donc les besoins des adolescents en matière d'intervention peuvent être différents de ceux des jeunes enfants. Des éléments supplémentaires à considérer pour le groupe des adolescents, qui prennent en compte leur comportement particulier en matière de recours aux soins et de la nécessité de disposer de services qui leur sont adaptés, figurent dans le manuel opérationnel.

Contacts de personnes atteintes de tuberculose. Pendant de nombreuses années, la fourniture d'un TPT a principalement concerné les enfants âgés de moins de 5 ans. En 2018, les groupes cibles du TPT ont été élargis pour inclure l'ensemble des contacts, quel que soit leur âge (122). Les données disponibles dans la base de données mondiale sur la tuberculose (78) montrent que la couverture du TPT chez les contacts domestiques est faible, notamment chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Chez les enfants atteints de maladies courantes qui ont des signes et des symptômes similaires à ceux de la tuberculose, les approches visant à intégrer les services antituberculeux dans leur prise en charge peuvent permettre d'améliorer la détection des cas et de fournir davantage de TPT.

Les sous-groupes concernés sont les suivants :

- Les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère ;
- Les enfants atteints de pneumonie sévère ;
- Les enfants vivant avec le VIH ;
- Les enfants atteints d'autres maladies chroniques.

6.1.3 Considérations relatives à la mise en œuvre

Conditions requises pour le système de santé. La formation des agents de santé aux niveaux périphériques du système de santé est une condition essentielle pour assurer une mise en œuvre adéquate des approches décentralisées. De la même manière, il est important que des ressources soient disponibles au niveau périphérique, en particulier pour la mise en place initiale des services. L'existence de ces services, au fur et à mesure qu'ils seront mis en place et fonctionneront de manière efficace, devrait se traduire à long terme par une diminution de l'incidence de la tuberculose associée à une réduction des besoins en ressources. L'exécution peut se faire de manière échelonnée si cela

s'avère être la meilleure approche pour la zone ou le pays concerné, en fonction de la charge locale de tuberculose et selon la disponibilité en matière de financements locaux ou provenant de donateurs et en matière de soutien technique et programmatique.

Les facteurs à prendre en compte dans la décentralisation des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents sont les suivants : les infrastructures existantes (par exemple, infrastructures sanitaires de base et besoins concernant leur expansion ou leur amélioration), le cadre réglementaire en vigueur, les financements, le choix d'un cadre de recherche opérationnelle ou d'une mise en œuvre programmatique, les questions relatives aux ressources humaines (notamment les besoins en termes de personnel et le développement des ressources humaines, comme le renforcement des capacités/la formation et les compétences en matière de consultation), le suivi et l'évaluation, la conduite de travaux de recherche qualitative sur les besoins des communautés, les perceptions et les suggestions de la communauté(y compris ses points de vue sur la stigmatisation). Pour que les services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents soient décentralisés au niveau des SSP, ils doivent être intégrés aux services de SSP généralistes, avec un risque de chevauchement notable entre les approches de décentralisation et les approches intégrées centrées sur la famille.

Investigation des contacts. La recherche active des contacts au niveau de la communauté et des foyers constitue une intervention essentielle pour améliorer à la fois la détection des cas et la fourniture du TPT aux enfants et aux adolescents.

Transfert des tâches. La décentralisation ne doit pas seulement concerner les niveaux du système de santé, mais doit idéalement également se produire au sein d'une même structure et passer par la formation de l'ensemble des prestataires de services de soins destinés aux enfants et aux adolescents de sorte qu'ils soient en mesure de reconnaître et de prendre en charge les cas de tuberculose. Le GDG a indiqué que ce transfert de tâches était un facteur important pour la mise en œuvre.

Soins intégrés et centrés sur la famille. Bien qu'en matière de santé infantile, les soins se déroulent essentiellement au sein de la famille, le concept de soins centrés sur la famille n'a pas été clairement défini. La notion de soins centrés sur la famille est liée à celle, plus courante, de soins centrés sur le patient. Dans la Stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose (6) : « Les soins centrés sur le patient impliquent d'évaluer de manière systématique les besoins et les attentes des patients, et de répondre à ces besoins. L'objectif est de permettre à tous les patients – hommes, femmes et enfants – de bénéficier d'un diagnostic de tuberculose et d'un traitement, sans qu'ils aient à en assumer les coûts catastrophiques. En fonction de leurs besoins, les patients doivent également recevoir un soutien éducatif, psychologique et économique qui leur permettra d'aller au bout du processus de diagnostic et de recevoir l'intégralité du traitement prescrit. » Il existe de nombreuses descriptions des composantes de soutien et d'éducation basées sur les besoins individuels, sur la mise en place d'un partenariat entre le patient et le prestataire de soins, ainsi que sur la prise de décision participative. Les soins centrés sur la famille comprennent des interventions au niveau du foyer visant à identifier les membres chez qui rechercher une tuberculose-maladie ou à qui proposer un TPT ou un soutien au traitement, etc. Le concept de soins intégrés centrés sur la famille pouvant être spécifique au contexte, l'une des premières étapes de la mise en œuvre consiste à déterminer quelle définition s'applique au contexte dans lequel ces soins doivent être mis en œuvre. De la même manière, la stratégie de mise en œuvre varie en fonction du contexte et doit être adaptée à chaque pays ou région en tenant compte des valeurs sociales, culturelles et sociétales.

L'ensemble des services de prévention et de prise en charge de la tuberculose qui seront proposés doit être défini et conçu par le PNT, en étroite coordination avec les autres programmes concernés, par exemple par le biais d'un groupe de travail technique existant sur la tuberculose chez les enfants et les adolescents. Cet ensemble de services doit reposer sur l'identification des besoins en termes de capacités des programmes nationaux intéressés par l'adoption des interventions proposées, sur la réponse à ces besoins et dans la mesure du possible, sur la perception que les familles et les communautés ont du modèle idéal de soins centrés sur la famille. Il peut s'agir de modèles communautaires pour la recherche active des contacts, de l'identification des enfants ayant des signes

et des symptômes de tuberculose ou exposés à la tuberculose dans le cadre des services de suivi de la croissance infantile, ou d'un modèle d'intégration à intégrer dans la PCIME, en partant de l'enfant malade et en identifiant les signes et les symptômes indiquant une forte probabilité de tuberculose.

L'intégration peut commencer au sein de la famille, en lui donnant les moyens de reconnaître les signes et les symptômes, de comprendre l'importance des antécédents de contacts avec des personnes atteintes de tuberculose, de savoir quand consulter dans un établissement de santé pour obtenir de l'aide, et de réduire au minimum la stigmatisation liée à la tuberculose. Les points d'entrée à fort potentiel sont propices à l'insertion dans le système de santé. Les services antituberculeux chez l'enfant et l'adolescent peuvent par exemple être intégrés dans les services de consultation spécialisés dans la prise en charge de la malnutrition, les dispensaires de soins prénatals, le programme élargi de vaccination, les sites d'hospitalisation, les services de consultation spécialisés dans la tuberculose et les maladies pulmonaires chez l'adulte, les services de consultation spécialisés dans l'infection à VIH, et les services de pédiatrie générale. Dans la mesure du possible, les soins antituberculeux seront intégrés dans les services de santé généraux et ne se limiteront pas au renforcement de la coordination entre deux programmes. Cependant, il est essentiel de définir un cheminement optimal à proposer aux patients entre les différents services et de renforcer les liens entre les points d'entrée des services de santé infantile et les services de consultation spécialisés dans la tuberculose, notamment dans les établissements où les services sont séparés géographiquement. Cela est essentiel pour améliorer la qualité des services, notamment le suivi des personnes atteintes de tuberculose pendant leur évaluation diagnostique, mais aussi pour garantir l'exactitude des enregistrements et des notifications. Au cours de la phase initiale, il est possible de recourir à des programmes pilotes qui devront être évalués et ajustés si nécessaire avant d'être étendus à plus grande échelle.

Les facteurs à prendre en compte lors de la conception d'une approche intégrée des soins antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents sont les infrastructures existantes (par exemple, infrastructures sanitaires de base et besoins concernant leur expansion ou leur amélioration), le cadre réglementaire en vigueur, les financements, l'établissement d'un cadre de recherche opérationnelle ou d'une mise en œuvre programmatique, les questions relatives aux ressources humaines (notamment les besoins en termes de personnel et le développement des ressources humaines, comme le renforcement des capacités/la formation et les compétences en matière de consultation), le suivi et l'évaluation, la conduite de travaux de recherche qualitative sur les besoins des communautés, les perceptions et les suggestions de la communauté (y compris ses points de vue sur la stigmatisation).

Prestation de services différenciés. La prestation de services différenciés est une approche centrée sur la personne, conçue dans le cadre du programme de lutte contre le VIH, qui permet de simplifier et d'adapter les services de lutte contre le VIH tout au long de la chaîne de soins, de manière à répondre aux besoins des personnes vivant avec le VIH et vulnérables à ce virus et à optimiser les ressources disponibles dans les systèmes de santé. Les principes de la prestation de services différenciés peuvent être appliqués à la prévention, au dépistage, à la mise en relation avec les soins, à la mise sous TAR et au suivi de celui-ci, ainsi qu'à l'intégration des soins relatifs à l'infection à VIH, aux co-infections et aux comorbidités (123). Selon cette approche, le fait que les familles disposent de la possibilité d'interagir avec le système de santé peut constituer un mécanisme d'intégration des services antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents dans le cadre de programmes de santé primaire ou d'autres programmes. Des exemples de mise en œuvre d'une prestation de services différenciés pour les enfants et les adolescents atteints ou à risque de tuberculose sont fournis dans le manuel opérationnel.

6.1.4 Suivi et évaluation

Le passage à des services intégrés, centrés sur la famille et décentralisés requiert une planification rigoureuse et un suivi régulier de la mise en œuvre en fonction du plan prévu. Il est également important d'identifier les besoins en capacités des PNT pour qu'ils soient en mesure de mettre en œuvre les interventions proposées, et de répondre à ces besoins.

L'amélioration de la collecte de données sur la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent peut demander beaucoup de temps supplémentaire, et la collecte de données détaillées n'est parfois possible que dans le cadre particulier de travaux de recherche opérationnelle. Les programmes disposent généralement de registres pour l'investigation des contacts, et pour l'enregistrement des traitements et de leurs résultats, ainsi que de registres de TPT. L'utilisation de ces outils (de préférence sous forme électronique) est importante, à mesure que les programmes évoluent vers une approche plus intégrée, centrée sur la famille et décentralisée, pour permettre une prise en charge et un traitement globaux. L'utilisation de ces outils doit être évaluée et améliorée, notamment par le biais de travaux de recherche opérationnelle.

Il sera important de faire un suivi du nombre d'enfants chez qui le diagnostic a été posé aux différents niveaux du système de santé, y compris la proportion d'enfants pour lesquels une confirmation bactériologique a été obtenue, la proportion d'enfants chez qui le diagnostic a été posé cliniquement, ainsi que le nombre d'enfants qui ont commencé et terminé un TPT. Une ventilation des données en fonction du sexe sera importante pour évaluer les effets sur l'équité de genre. L'évaluation de la qualité des services (couvrant la qualité de toutes les étapes du parcours du patient, depuis le dépistage jusqu'au diagnostic et au traitement) ainsi que la satisfaction des clients constituent également des éléments importants.

6.2 Recommandations unifiées sur les modèles de soins antituberculeux pertinentes pour les enfants et les adolescents

Tableau 7. Recommandations de l'OMS sur les modèles de soins antituberculeux pertinentes pour les enfants et les adolescents

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 : treatment – care and support during tuberculosis treatment (100)

Une éducation sanitaire et un conseil sur la maladie et l'observance du traitement doivent être fournis aux patients sous traitement antituberculeux.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Un ensemble d'interventions relatives à l'observance du traitement³⁸ peut être proposé aux patients sous traitement antituberculeux conjointement à la sélection d'une option adaptée d'administration du traitement.³⁹

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)

³⁸ Les interventions relatives à l'observance du traitement comprennent le soutien social, comme l'éducation des patients et le conseil aux patients, le soutien matériel (par exemple sous forme de nourriture, d'incitations financières et de bons de transport), le soutien psychologique, les systèmes de suivi des patients (traceurs), comme les visites à domicile ou la communication sanitaire par voie numérique (par exemple sous forme de SMS et d'appels téléphoniques), les moniteurs de la prise des médicaments, et la formation du personnel. Les interventions doivent être choisies sur la base de l'évaluation des besoins de chaque patient, des ressources dont dispose les prestataires, et des conditions de mise en œuvre.

³⁹ Les options adaptées d'administration du traitement comprennent différentes formes de soutien au traitement, telles que le traitement assisté par vidéo et le soutien régulier au traitement par la communauté ou à domicile.

Une ou plusieurs des interventions suivantes relatives à l'observance du traitement (complémentaires et non mutuellement exclusives) peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux ou aux prestataires de soins :

- a. Aides au suivi des patients (traceurs)⁴⁰ ou moniteurs numériques de la prise des médicaments⁴¹ (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*)
 - b. Soutien matériel au patient⁴² (*recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré*) ;
 - c. Soutien psychologique au patient⁴³ (*recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve*)
 - d. Formation du personnel⁴⁴ (*recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve*).
-

Les options d'administration du traitement suivantes peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux :

- a. Le soutien au traitement par la communauté ou à domicile est recommandé par rapport au soutien au traitement par les établissements de santé ou au traitement sans soutien (*recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré*) ;
 - b. Le soutien au traitement dispensé par des prestataires non professionnels ou des agents de santé formés est recommandé par rapport au soutien au traitement dispensé par des membres de la famille ou au traitement sans soutien (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*)
 - c. Le traitement assisté par vidéo peut remplacer le soutien au traitement lorsque les techniques de communication par vidéo sont disponibles et qu'il peut être convenablement mis en œuvre par les prestataires de soins et les patients (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*)
-

Les patients atteints de TB-MR doivent être traités essentiellement dans des services de soins ambulatoires plutôt qu'en utilisant des modèles de soins basés principalement sur l'hospitalisation.

(*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*)

Pour le traitement des patients atteints de TB-MR, il est recommandé de privilégier un modèle de soins décentralisé plutôt qu'un modèle centralisé.

(*Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*)

⁴⁰ Les aides au suivi des patients se rapportent aux moyens mis en place pour communiquer avec le patient incluant les SMS, les appels téléphoniques ou les visites à domicile.

⁴¹ Un moniteur numérique de la prise des médicaments est un appareil qui peut mesurer le temps écoulé entre chaque ouverture de la boîte à comprimés. Il peut émettre un rappel sonore ou envoyer un SMS pour rappeler au patient de prendre ses médicaments et enregistrer lorsque la boîte à comprimés est ouverte.

⁴² Le soutien matériel peut consister en une aide alimentaire ou financière, comme des repas, des paniers alimentaires, des compléments alimentaires, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou un bonus financier. Ce soutien compense les coûts directs supportés par les patients ou leurs aidants pour accéder aux services de santé, et permet éventuellement d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

⁴³ Le soutien psychologique peut être fourni par des séances de conseil individuel ou par des groupes de parole.

⁴⁴ La formation du personnel peut prendre la forme d'une sensibilisation à l'observance, de tableaux ou de rappels visuels, d'outils pédagogiques et d'outils numériques pour la prise de décision et les rappels.

7. Situations particulières

Ce chapitre contient les recommandations valides de l'OMS qui s'appliquent aux enfants et aux adolescents dans des situations particulières, par exemple pour la prise en charge de la tuberculose dans le contexte de l'infection à VIH ou de la malnutrition, et pour l'alimentation optimale des nourrissons dont la mère est atteinte de tuberculose. Il regroupe des recommandations figurant dans plusieurs lignes directrices actuelles de l'OMS sur la co-infection tuberculose/VIH et sur la nutrition, à savoir dans les documents *Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires* (124), *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring : recommendations for a public health approach, July 2021* (125), *Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant, 2015* (60), et *Guideline : Nutritional care and support for patients with tuberculosis, 2013* (126). Pour plus d'informations sur chacune de ces recommandations, notamment sur les remarques, l'origine des données probantes, les justifications, les considérations concernant les sous-groupes de population, la mise en œuvre ainsi que le suivi et l'évaluation, veuillez consulter les lignes directrices sources ou la [plateforme KSP de l'OMS sur la tuberculose](#).

Tableau 8. Recommandations de l'OMS sur la co-infection tuberculose/VIH et sur la nutrition pertinentes pour les enfants et les adolescents

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders, 2012 (124)

Un dépistage systématique de l'infection à VIH doit être proposé à tous les patients qui ont une tuberculose présumée ou diagnostiquée.

(Recommandation forte, faible niveau de preuve)

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, July 2021 (125)

Prophylaxie au cotrimoxazole chez les nourrissons, les enfants et les adolescents vivant avec le VIH

La prophylaxie au cotrimoxazole est recommandée pour les nourrissons, les enfants et les adolescents vivant avec le VIH, quels que soient leur état clinique et leur statut immunitaire. La priorité doit être accordée à tous les enfants âgés de moins de 5 ans, quel que soit leur nombre de CD4 ou leur stade clinique, et aux enfants atteints d'une forme sévère ou avancée de la maladie clinique liée à l'infection à VIH (stade clinique 3 ou 4 de l'OMS) et/ou à ceux chez qui le nombre de CD4 est ≤ 350 cellules/mm³.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé)

Dans les milieux où le paludisme et/ou les infections bactériennes graves sont très répandus, la prophylaxie au cotrimoxazole doit être poursuivie jusqu'à l'âge adulte, que les patients reçoivent ou non un TAR.

(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré)

Dans les milieux où la prévalence du paludisme et des infections bactériennes est faible, la prophylaxie au cotrimoxazole peut être interrompue chez les enfants âgés de 5 ans et plus qui sont stables sur le plan clinique et/ou qui sont parvenus à une inhibition de la réplication virale sous TAR depuis au moins six mois, et chez ceux pour qui le nombre de CD4 est >350 cellules/mm³.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve).

Chez les nourrissons exposés au VIH, la prophylaxie au cotrimoxazole est recommandée à partir de l'âge de 4 à 6 semaines, et doit être poursuivie jusqu'à ce que l'infection à VIH ait été exclue par un test de dépistage du VIH adapté à l'âge et permettant d'établir un diagnostic définitif après l'arrêt complet de l'allaitement au sein.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Une prophylaxie au cotrimoxazole systématique doit être administrée à toutes les personnes vivant avec le VIH et atteintes de tuberculose, quel que soit leur nombre de CD4.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé)

Recommandations générales sur l'éligibilité au TAR

Un TAR doit être mis en route chez toutes les personnes vivant avec le VIH, quel que soit le stade clinique de l'OMS et quel que soit leur nombre de CD4.

- Femmes enceintes et femmes allaitantes *(recommandation forte, niveau de preuve modéré)*
 - Adolescents *(recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)*
 - Enfants vivant avec le VIH, âgés de 1 an à moins de 10 ans *(recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)*
 - Nourrissons chez qui le diagnostic est posé au cours de la première année de vie *(recommandation forte, niveau de preuve modéré)*
-

Une mise en route rapide du TAR doit être proposée à toutes les personnes vivant avec le VIH après la confirmation du diagnostic d'infection à VIH et une évaluation clinique.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour les adultes et les adolescents ; faible niveau de preuve pour les enfants).

La mise en route rapide est définie comme se faisant dans les sept jours suivant le diagnostic de l'infection à VIH ; les personnes qui ont une forme avancée d'infection à VIH doivent bénéficier en priorité d'une évaluation et de la mise en route de leur traitement.

La mise en route du TAR doit être proposée le jour même aux personnes qui sont prêtes à commencer.

(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour les adultes et les adolescents ; faible niveau de preuve pour les enfants).

Mise en route du TAR chez les enfants et les adolescents atteints de tuberculose

Chez les adolescents et les enfants vivant avec le VIH, le TAR doit être commencé le plus tôt possible, dans les deux semaines qui suivent le début du traitement de la tuberculose, quel que soit le taux de CD4 (sauf en cas de signes ou de symptômes de méningite).

(Adolescents : recommandation forte, faible niveau de preuve à modéré ; enfants et nourrissons : recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Le TAR doit être retardé d'au moins 4 semaines (et commencé dans les 8 semaines) après le début du traitement d'une méningite tuberculeuse.

Schémas de TAR de première intention

Le dolutégravir (DTG) en association avec une base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) est recommandé comme le traitement de première intention privilégié pour les personnes vivant avec le VIH qui commencent un TAR.

- Adolescents (*recommandation forte, niveau de preuve modéré*)
- Nourrissons et enfants, en utilisant la posologie approuvée pour le DTG (*recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve*)

Un schéma thérapeutique à base de raltégravir (RAL) peut être recommandé comme schéma de première intention privilégié pour les nouveau-nés.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Schémas de TAR de deuxième intention

Le DTG en association avec une base optimisée d'INTI peut être recommandé comme un traitement de deuxième intention privilégié pour les personnes vivant avec le VIH en échec thérapeutique avec des schémas non basés sur le DTG.

- Adolescents (*recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré*)
- Enfants, en utilisant la posologie approuvée pour le DTG (*recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve*)

Les inhibiteurs de protéase potentialisés en association avec une base optimisée d'INTI sont recommandés comme un traitement de deuxième intention privilégié pour les personnes vivant avec le VIH en échec thérapeutique avec des schémas basés sur le DTG.

(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)

Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant. 2015 (60)

Un nourrisson atteint de malnutrition aiguë sévère hospitalisé doit recevoir des antibiotiques par voie parentérale pour traiter une possible infection, et un traitement approprié pour les autres complications médicales éventuelles comme la tuberculose, l'infection à VIH, les pathologies nécessitant une intervention chirurgicale ou un handicap.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis, 2013 (126)

Prise en charge de la malnutrition aiguë sévère

Les enfants en âge d'être scolarisés et les adolescents (âge compris entre 5 et 19 ans), ainsi que les adultes, y compris les femmes enceintes et les femmes allaitantes, atteints de tuberculose et de malnutrition aiguë sévère (IMC très bas pour l'âge) doivent être traités conformément aux recommandations de l'OMS pour la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de tuberculose et de malnutrition aiguë sévère (périmètre brachial à mi-hauteur inférieur à 115 mm, ou rapport poids sur taille/longueur inférieur de plus de trois scores Z à la médiane des normes de croissance de l'enfant de l'OMS, ou présence d'un œdème bilatéral prenant le godet de quelque degré que ce soit) doivent être traités conformément aux recommandations de l'OMS pour la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Prise en charge de la dénutrition modérée

Les enfants en âge d'être scolarisés et les adolescents (âge compris entre 5 et 19 ans), ainsi que les adultes, y compris les femmes enceintes et les femmes allaitantes, atteints de tuberculose et de dénutrition modérée, qui ne parviennent pas à retrouver un indice de masse corporelle normal après 2 mois de traitement antituberculeux, ainsi que ceux qui perdent du poids alors qu'ils sont sous traitement antituberculeux, doivent faire l'objet d'une évaluation de l'observance du traitement et d'une recherche de comorbidités. Ils doivent également bénéficier d'une évaluation et d'un conseil en matière de nutrition et, si nécessaire, recevoir des suppléments alimentaires riches en nutriments ou enrichis, disponibles localement, pour rétablir un état nutritionnel normal.

(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)

Les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de tuberculose et de dénutrition modérée doivent être pris en charge comme tous les autres enfants souffrant de dénutrition modérée. Cela inclut la fourniture de suppléments alimentaires riches en nutriments ou enrichis disponibles localement, afin de rétablir un rapport poids/taille approprié.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Les patients atteints de tuberculose multirésistante et de dénutrition modérée doivent recevoir des suppléments alimentaires riches en nutriments ou enrichis, disponibles localement, si nécessaire, pour rétablir un état nutritionnel normal.

(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)

Une supplémentation quotidienne associant plusieurs micronutriments à hauteur de 1× l'apport nutritionnel recommandé doit être fournie dans les situations où des suppléments alimentaires ou des aliments enrichis auraient dû être fournis conformément à la prise en charge standard de la dénutrition modérée,⁴⁵ mais que ceux-ci ne sont pas disponibles.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Dépistage nutritionnel dans le cadre de l'investigation des contacts

Dans les milieux où une recherche des contacts est mise en œuvre, les contacts domestiques des personnes atteintes de tuberculose-maladie doivent bénéficier d'un dépistage et d'une évaluation nutritionnelle dans le cadre de l'investigation des contacts. En cas d'identification d'une malnutrition, celle-ci doit être prise en charge conformément aux recommandations de l'OMS.

(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

Remarques :

- *Aucune donnée probante n'indique que la prise en charge nutritionnelle de la malnutrition aiguë des patients atteints de tuberculose doit être différente de celle des patients non tuberculeux.*
- *Toute inquiétude concernant une perte de poids ou une absence de prise de poids doit amener à effectuer une évaluation clinique plus approfondie (par exemple, la recherche d'une résistance aux antituberculeux, d'une observance insuffisante du traitement, de la présence de comorbidités) et une évaluation nutritionnelle, afin de déterminer les interventions les plus adaptées à mettre en place.*
- *Un suivi nutritionnel plus rapproché et une mise en œuvre plus précoce d'un soutien nutritionnel (avant la fin des deux premiers mois de traitement antituberculeux) doivent être envisagés si l'indicateur nutritionnel se rapproche de la valeur seuil pour un diagnostic de dénutrition sévère.*

⁴⁵ Une supplémentation en pyridoxine en parallèle du traitement à l'isoniazide est recommandée pour toutes les femmes enceintes (ou allaitantes), ainsi que pour les personnes qui ont des pathologies telles que l'infection à VIH, la dépendance à l'alcool, la malnutrition, le diabète, les maladies hépatiques chroniques ou l'insuffisance rénale. Cette supplémentation n'a pas fait l'objet d'une analyse lors de la préparation des lignes directrices sur la nutrition de 2013.

8. Priorités de la recherche

Ce chapitre présente les lacunes ou les priorités en matière de recherche identifiées par les membres du GDG lors de l'examen des données probantes correspondant à chacune des questions PICO. Le fait de remédier à ces lacunes peut contribuer à fournir des informations utiles à l'élaboration de futures questions de recherche susceptibles d'améliorer la prévention et les soins de la tuberculose. Cette liste des priorités de recherche n'est pas exhaustive, mais elle complète le programme de recherche existant présenté dans le document *Research priorities for paediatric tuberculosis* (127) et dans d'autres lignes directrices de l'OMS.

Dépistage de la tuberculose [adapté du document *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose*. (11)]

- Études évaluant l'utilisation des tests diagnostiques moléculaires rapides recommandés par l'OMS pour le dépistage chez les enfants et les adolescents.
- Travaux de recherche supplémentaires sur des approches et des outils de dépistage plus performants à utiliser chez les enfants et les adolescents, et mise au point de ces approches et de ces outils (approches de dépistage ciblant des tranches d'âge particulières et distinctes, notamment les nourrissons âgés de moins de 12 mois, les enfants âgés de moins de 5 ans, les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans, et les personnes âgées de 10 à 19 ans).
- Données permettant de déterminer la fréquence à laquelle le dépistage doit être effectué au sein des sous-populations d'enfants ayant le risque le plus élevé de contracter la tuberculose.
- Essais cliniques bien conçus en vue d'obtenir des données probantes sur les résultats importants pour les patients concernant le dépistage de la tuberculose chez les enfants.

Approches diagnostiques

Utilisation d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique chez les enfants qui ont une tuberculose pulmonaire présumée et qui fréquentent des établissements de soins

- Validation externe des nouveaux algorithmes intégrés de décision thérapeutique, notamment pour des sous-populations particulières et dans différents milieux.
- Travaux de recherche sur la mise en œuvre et de recherche opérationnelle concernant l'utilisation et l'impact des nouveaux algorithmes intégrés de décision thérapeutique, notamment sur la manière de les adapter aux différents contextes épidémiologiques locaux (par exemple, pour différents milieux en fonction de la charge de morbidité liée à la tuberculose et pour différents types de structures de soins, notamment là où l'accès à la radiographie thoracique est limité).
- Études de modélisation pour déterminer l'impact potentiel des algorithmes de décision thérapeutique sur la détection des cas et la mise sous traitement.
- Études qualitatives sur la faisabilité et l'acceptabilité des nouveaux algorithmes intégrés de décision thérapeutique parmi les parties prenantes concernées dans différents milieux.
- Études sur l'exactitude des tests diagnostiques et sur l'efficacité des algorithmes pour le diagnostic de la TEP.

Utilisation du test Xpert Ultra sur des échantillons de liquide d'aspiration gastrique ou de selles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez les enfants *[adaptation à partir des lignes directrices de 2021 sur les tests diagnostiques rapides (16) et de la liste des priorités de recherche de 2018 concernant la tuberculose pédiatrique (127)].*

- Évaluation des avantages et des bénéfices additionnels obtenus en combinant plusieurs types d'échantillons. Des données limitées suggèrent que la combinaison de plusieurs types d'échantillons non invasifs donne des résultats comparables à ceux obtenus avec des échantillons gastriques ou d'expectorations induites conventionnels.
- Travaux de recherche opérationnelle et qualitative supplémentaires afin de déterminer la meilleure approche peu invasive pour le prélèvement d'échantillons chez les enfants, notamment : études de mise en œuvre d'une méthode d'aspiration pour les aspirations nasopharyngées qui soit adaptée aux milieux où les compétences et les ressources sont limitées ; travaux de recherche sur l'utilisation des selles comme échantillon diagnostique dans le cadre d'algorithmes de décision thérapeutique ; élaboration de protocoles de laboratoire permettant de trouver un juste équilibre entre la facilité de mise en œuvre et les performances diagnostiques ; et impact de la réalisation de tests sur des échantillons de selles sur les résultats importants pour les patients.
- Identification, évaluation et validation de biomarqueurs associés à l'hôte ou à l'agent pathogène dans les populations pédiatriques en vue de l'élaboration de tests innovants potentiels pour la détection de l'infection tuberculeuse ou de la tuberculose-maladie, et pour la détermination du risque de progression de la maladie et de la réponse au traitement chez les enfants, si possible à l'aide d'échantillons non invasifs et pour une utilisation sur le lieu de soins.
- Optimisation de la norme de référence microbiologique actuelle en améliorant et en harmonisant le prélèvement des échantillons, en appuyant des travaux de recherche menés en laboratoire visant à améliorer la préparation des échantillons afin d'optimiser les performances diagnostiques des tests actuels, et en améliorant les tests phénotypiques et génotypiques de sensibilité aux médicaments effectués sur des échantillons cliniques prélevés chez des enfants, notamment sur des échantillons de selles.
- Travaux de recherche qualitative sur les aspects relatifs à l'équité, à l'acceptabilité et à la faisabilité des approches diagnostiques, notamment sur le recours à différents types d'échantillons et d'outils de diagnostic.

Schéma thérapeutique de quatre mois pour les enfants et les adolescents atteints de tuberculose pharmacosensible non sévère

- Données probantes plus solides sur la faisabilité d'un diagnostic de tuberculose pharmacosensible non sévère chez les enfants et les adolescents dans des milieux où les outils de diagnostic ne sont pas accessibles, en particulier la radiographie thoracique.
- Évaluation des coûts sociétaux, notamment des coûts directs et indirects pour les personnes atteintes de tuberculose, lors de la mise en œuvre de schémas thérapeutiques courts pour le traitement de la tuberculose pharmacosensible (notamment, mais sans s'y limiter, les coûts de transport et la perte de revenus pour la famille).
- Logiciel permettant une lecture automatisée des radiographies thoraciques, capables notamment de faire la distinction entre les formes sévères et les formes non sévères de tuberculose intrathoracique chez les enfants.

Schémas thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose MR/RR chez les enfants

Bédaquiline

- Résultats du traitement chez les enfants de tous âges atteints de TB-MR/RR traités par des schémas thérapeutiques longs ou courts, entièrement oraux, contenant de la bédaquiline.
- Études visant à optimiser la posologie de la bédaquiline chez les enfants.

- Analyses spécifiques du rapport coût-efficacité de l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants.
- Études analysant les mécanismes d'acquisition d'une résistance à la bédaquiline et les marqueurs génétiques permettant d'identifier cette résistance (ces données proviendront probablement d'études menées sur des adultes atteints de TB-MR/RR, mais auront des implications pour les enfants et les adolescents).
- Études relatives à l'optimisation de la durée d'utilisation de la bédaquiline chez les enfants du point de vue de la pharmacocinétique et de l'innocuité.
- Études relatives à l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide chez les enfants du point de vue de la pharmacocinétique et de l'innocuité.
- Travaux de recherche qualitatifs sur les questions d'acceptabilité, d'équité et de faisabilité.

Délamanide

- Données sur l'innocuité à long terme et les effets secondaires du délamanide, notamment en ce qui concerne les signaux de sécurité d'ordre neuropsychiatrique.
- Études visant à optimiser la posologie du délamanide chez les enfants (certaines études sont déjà en cours, comme l'étude IMPAACT P2005, « Une étude de phase I/II ouverte, à un seul bras, visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité du délamanide en combinaison avec un schéma thérapeutique de base optimisé associant plusieurs antituberculeux pour le traitement de la TB-MR chez les enfants infectés par le VIH et chez les enfants non infectés par le VIH atteints de TB-MR »).
- Études spécifiques du rapport coût-efficacité de l'utilisation du délamanide chez les enfants.
- Études analysant les mécanismes d'acquisition d'une résistance au délamanide et les marqueurs génétiques permettant d'identifier cette résistance.
- Études relatives à l'optimisation de la durée d'utilisation du délamanide chez les enfants du point de vue de la pharmacocinétique et de l'innocuité.

Traitement de la méningite tuberculeuse présumée ou confirmée bactériologiquement chez les enfants et les adolescents

- Données comparatives sur l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques intensifs courts et des schémas standards.
- Posologie pour le schéma thérapeutique intensif court et pour les schémas alternatifs faisant l'objet de travaux de recherche, notamment les schémas prévoyant des posologies de médicaments plus élevées que celles actuellement recommandées.
- Considérations relatives à l'équité, notamment l'accès équitable aux médicaments dans le cadre du schéma thérapeutique intensif court.
- Rapport coût-efficacité des schémas thérapeutiques courts par rapport à la norme de soins actuelle.
- Faisabilité et acceptabilité de différents schémas thérapeutiques pour le traitement de la méningite tuberculeuse.
- Travaux de recherche sur les séquelles de la méningite tuberculeuse (notamment sur le type et la sévérité de ces séquelles, et sur la capacité à les prévenir ou à les prendre en charge) ainsi que sur les mesures objectives de la qualité de vie/de la fonctionnalité après le traitement.
- Co-administration d'agents anti-inflammatoires dans le traitement des enfants et des adolescents atteints de méningite tuberculeuse.
- Schémas thérapeutiques optimaux pour traiter la méningite tuberculeuse chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH.

Modèles de soins antituberculeux pour les enfants et les adolescents

Décentralisation des services antituberculeux pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et pour les enfants et les adolescents exposés à la tuberculose

- Rapport coût-efficacité de la décentralisation/l'intégration pour la détection des cas et la fourniture du TPT.
- Impact de la décentralisation des services sur l'équité en matière de santé.
- Acceptabilité et faisabilité des approches décentralisées des soins antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents en ce qui concerne la détection des cas et la fourniture du TPT.

Services intégrés centrés sur la famille pour les enfants et les adolescents ayant des signes et des symptômes de tuberculose et pour les enfants et les adolescents exposés à la tuberculose

- Description détaillée des services intégrés et centrés sur la famille actuellement opérationnels ; coûts associés et rapport coût-efficacité.
- Travaux de recherche sur la mise en œuvre des composantes de ces interventions ; évaluation de la mise en œuvre de ces programmes dans le monde réel.
- Faisabilité et acceptabilité des approches intégrées, centrées sur la famille et/ou décentralisées pour les soins antituberculeux destinés aux enfants et aux adolescents en ce qui concerne la détection des cas et la fourniture du TPT dans différents milieux, du point de vue de la personne atteinte de tuberculose, de la personne qui occupe d'elle et du prestataire de soins.
- Coûts et coûts catastrophiques.
- Évaluations du rapport coût-efficacité des approches intégrées, centrées sur la famille et/ou décentralisées en tenant compte des ressources actuellement disponibles (certains modèles partent de l'hypothèse que ces interventions reposent sur des structures déjà en place, alors que celles-ci ne sont peut-être pas disponibles).
- Résultats d'intérêt : mise en route du TPT ; nombre d'enfants et d'adolescents supplémentaires chez qui le diagnostic a été posé ; retard, rétention dans les soins, prise intégrale du traitement ; résultats cliniques (par exemple, réussite du traitement) ; travaux de recherche qualitative concernant la stigmatisation, les résultats en matière de santé mentale, l'interruption de la scolarité, l'équité.
- Évaluation des résultats d'intérêt en utilisant des modèles randomisés/non randomisés et des modèles qualitatifs.
- Évaluation des besoins de base dans la communauté, perceptions de la communauté en ce qui concerne les soins et la prévention de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.
- Recherche sur la qualité du diagnostic de la tuberculose chez les enfants – aussi bien en ce qui concerne le sous-diagnostic que le surdiagnostic.

9. Références bibliographiques

1. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>, page consultée le 25 mai 2022).
2. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004; 8(4): 392-402.
3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*, 2020; 395(10228): 973-84.
4. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J*, 2018; 51:1702352.
5. Le programme de développement durable. [site web] <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/development-agenda/>, page consultée le 25 mai 2022.
6. *The END TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*. Geneva, World Health Organization, 2014 (https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf, page consultée le 25 mai 2022).
7. *Political declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis, 26 September 2018*. New York, United Nations, 2019 (<https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis.pdf>, page consultée le 25 mai 2022).
8. *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/251469>, page consultée le 25 mai 2022).
9. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement – traitement de la tuberculose pharmacorésistante*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340191>, page consultée le 25 mai 2022).
10. *Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, deuxième édition*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/324867>, page consultée le 25 mai 2022).
11. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353406>, page consultée le 25 mai 2022).
12. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva, World Health Organization, 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259>, page consultée le 25 mai 2022).
13. Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2018 ; 93(8) : 73-96.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>, page consultée le 25 mai 2022).
15. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*, 2017; 5(9): e898-e906.

16. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, page consultée le 25 mai 2022).
17. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44652>, page consultée le 25 mai 2022).
18. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; 8: CD013359.
19. Jaganath D, Wambi P, Reza TF, Nakafeero J, Aben EO, Kiconco E, et al. A prospective evaluation of Xpert MTB/RIF Ultra for childhood pulmonary tuberculosis in Uganda. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2021; 10(5): 586-92.
20. Liu XH, Xia L, Song B, Wang H, Qian XQ, Wei JH, et al. Stool-based Xpert MTB/RIF Ultra assay as a tool for detecting pulmonary tuberculosis in children with abnormal chest imaging: A prospective cohort study. *J Infect*, 2021; 82(1): 84-9.
21. Parigi S, Venturini E, Galli L, Chiappini E. Xpert[®] MTB/RIF Ultra performance in diagnosing paediatric pulmonary TB in gastric aspirates. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2021; 25(1): 75-7.
22. Ssengooba W, Iragena JD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mboizi R, et al. Accuracy of Xpert Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial. *J Clin Microbiol*, 2020; 58(9): e00410-20.
23. Validation of a tuberculosis treatment decision algorithm in HIV-infected children (TB-Speed HIV). Paris, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, 2021 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04121026>, page consultée le 25 mai 2022).
24. Development of a diagnostic prediction score for tuberculosis in hospitalized children with severe acute malnutrition (TB-Speed SAM). Paris, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, 2021 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04240990>, page consultée le 25 mai 2022).
25. Stool Processing Kit (SPK) evaluation for paediatric TB. Switzerland, Foundation for Innovative New Diagnostics, 2021 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899076>, page consultée le 25 mai 2022).
26. Kabir S, Rahman SMM, Ahmed S, Islam MS, Banu RS, Shewade HD, et al. Xpert Ultra assay on stool to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*, 2021; 73(2): 226-34.
27. Evaluation of four stool processing methods combined with Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of intrathoracic paediatric TB (TB-Speed – stool processing). Paris, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, 2021 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203628>, page consultée le 25 mai 2022).
28. TB-Speed stool processing – instructions for use – sucrose flotation method. Paris: University of Bordeaux; 2020 (https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed_Stools_Standard_Operating_Procedures.pdf, page consultée le 25 mai 2022).
29. Simple One Step (SOS) stool processing method and Xpert MTB/RIF (Ultra) testing for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rifampicin resistance. The Hague, KNCV Tuberculosis Foundation, 2021 (<https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox-SOP1.pdf>).
30. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>, page consultée le 25 mai 2022).
31. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. *Clin Infect Dis*, 2015; 61Suppl 3 : S179-87.
32. *Guide de L'Union pour le diagnostic et la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. Troisième édition, 2016*. Paris, Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2016 (https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/Desk-Guide_FR_2016Web3.pdf, page consultée le 25 mai 2022).

33. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant'Anna CC. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2020; 53 (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822020000100351&nrm=iso, page consultée le 25 mai 2022).
34. Song R, Click ES, McCarthy KD, Heilig CM, McHembere W, Smith JP, et al. Sensitive and feasible specimen collection and testing strategies for diagnosing tuberculosis in young children. *JAMA Pediatr*, 2021; 175(5): e206069 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616611>, page consultée le 25 mai 2022).
35. López-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, García-Basteiro AL, Fraile O, Ira T, et al. Incidence of tuberculosis among young children in rural Mozambique. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(7): 686-92.
36. Myo K, Zaw M, Swe TL, Kyaw YY, Thwin T, Myo TT, et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay as a diagnostic test for pulmonary tuberculosis in children in Myanmar. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018; 22(9): 1051-5.
37. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. *Clin Infect Dis*, 2016; 62(9): 1161-8.
38. Hamid M, Brooks MB, Madhani F, Ali H, Naseer MJ, The Childhood Tuberculosis Karachi Group, et al. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children. *PLoS ONE*, 2019; 14(9): e0222776 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222776>, page consultée le 25 mai 2022).
39. Mesman AW, Calderon R, Soto M, Coit J, Aliaga J, Mendoza M, et al. Mycobacterium tuberculosis detection from oral swabs with Xpert MTB/RIF ULTRA : a pilot study. *BMC Res Notes*, 2019; 12(1): 349.
40. Mesman AW, Soto M, Coit J, Calderon R, Aliaga J, Pollock NR, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool samples using TruTip technology. *BMC Infect Dis*, 2019; 19(1): 563.
41. Tafur KT, Coit J, Leon SR, Pinedo C, Chiang SS, Contreras C, et al. Feasibility of the string test for tuberculosis diagnosis in children between 4 and 14 years old. *BMC Infect Dis*, 2018; 18(1): 574.
42. Walters E, Demers AM, van der Zalm MM, Whitelaw A, Palmer M, Bosch C, et al. Stool culture for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *J Clin Microbiol*, 2017; 55(12): 3355-65.
43. Walters E, Scott L, Nabeta P, Demers AM, Reubenson G, Bosch C, et al. Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis from stools in young children by use of a novel centrifugation-free processing method. *J Clin Microbiol*, 2018; 56(9): e00781-18.
44. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers A-M, Draper H, et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2017; 36(9): 837-43.
45. Nicol MP, Workman L, Prins M, Bateman L, Ghebrekristos Y, Mbhele S, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2018; 37(10): e261-e263.
46. Orikiriza P, Nansumba M, Nyehangane D, Bastard M, Mugisha IT, Nansera D, et al. Xpert MTB/RIF diagnosis of childhood tuberculosis from sputum and stool samples in a high TB-HIV-prevalent setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018; 37(8): 1465-73.
47. Giang do C, Duong TN, Ha DT, Nhan HT, Wolbers M, Nhu NT, et al. Prospective evaluation of GeneXpert for the diagnosis of HIV- negative pediatric TB cases. *BMC Infect Dis*, 2015; 15:70.
48. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, Sekadde MP, Nyinoburyo R, Ssentongo G, et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018; 22(11): 1314-21.
49. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília : Ministério da Saúde; 2019 (https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf, page consultée le 25 mai 2022).

50. Gunasekera KS, Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Warren JL, Hesselning AC, et al. Development of a treatment-decision algorithm for HIV-uninfected children evaluated for pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2021 ; 73(4) : e904-e12.
51. Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. *P N G Med J*, 1987; 30(2): 169-78.
52. Marcy O, Borand L, Ung V, Msellati P, Tejiokem M, Huu KT, et al. A treatment-decision score for HIV-infected children with suspected tuberculosis. *Pediatrics*, 2019; 144(3): e20182065.
53. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviades L, Hopper T, 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.
54. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006; 118(5): e1350-9.
55. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022.
56. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva: World Health Organization, 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44444>, page consultée le 25 mai 2022).
57. Turkova A, Wills GA, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med*, 2022; 386(7).
58. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2018; 19(1): 237 (<https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5>, page consultée le 25 mai 2022).
59. *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. Geneva, World Health Organization, 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>, page consultée le 25 mai 2022).
60. *Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162815>, page consultée le 25 mai 2022).
61. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement – traitement de la tuberculose pharmacorésistante*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340189>, page consultée le 25 mai 2022).
62. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesselning AC, Eley B, Hussey GD, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis*, 2007; 7(1): 140 (<https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-140>, page consultée le 25 mai 2022).
63. Wolzak NK, Cooke ML, Orth H, van Toorn R. The changing profile of pediatric meningitis at a referral centre in Cape Town, South Africa. *J Trop Pediatr*, 2012; 58(6): 491-5.
64. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14(10): 947-57.
65. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb)*, 2010; 90(6): 375-92.
66. *Guidelines for the management of tuberculosis in children*. Pretoria, South Africa: Department of Health, 2013.
67. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2014; 33(3): 248-52.
68. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*, 2009; 123(1): e1-8.

69. Bang ND, Caws M, Truc TT, Duong TN, Dung NH, Ha DTM, et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. *BMC Infect Dis*, 2016; 16(1): 573.
70. Solomons R. Developmental outcome at treatment completion in South African children with tuberculous meningitis. 2015.
71. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyani N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: a prospective cohort study from a developing country. *J Child Neurol*, 2016; 31(14): 1622-7.
72. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian J Tuberc*, 2017; 64(4): 296-301.
73. Thee S, Basu RR, Blázquez-Gamero D, Falcón-Neyra L, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Treatment and outcome in children with tuberculous meningitis – a multi-centre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group study. *Clin Infect Dis*. 2021; ciab982 (doi: 10.1093/cid/ciab982, page consultée le 25 mai 2022).
74. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, Draper HR, Fairlie L, van der Laan LE, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. *J Antimicrob Chemother*, 2021; 76(12): 3237-46.
75. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, 2016;16(10):1193-1201.
76. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*, 2014;383(9928):1572-9.
77. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018;22(5):3-6.
78. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva, World Health Organization, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>, page consultée le 25 mai 2022).
79. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*, 2018; 15(7): e1002591 (<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>, page consultée le 25 mai 2022).
80. *Prescribing information. Sirturo (bedaquiline) product insert*. Silver Spring, Food and Drug Administration (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf, page consultée le 25 mai 2022).
81. *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance*. Geneva, World Health Organization, 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>, page consultée le 25 mai 2022).
82. *Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, A review of available evidence (2016)*. Geneva, World Health Organization, 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254712>, page consultée le 25 mai 2022).
83. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva, World Health Organization, 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>, page consultée le 25 mai 2022).
84. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes*. Geneva, World Health Organization, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678>, page consultée le 25 mai 2022).
85. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol*, 2018; 84(10): 2384-92.

86. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2012; 31(4): 347-52.
87. *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341981>, page consultée le 25 mai 2022).
88. *Model List of Essential Medicines for Children – 8th List (2021)*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345534>, page consultée le 25 mai 2022).
89. *Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation*. Geneva, World Health Organization, 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204465>, page consultée le 25 mai 2022).
90. Delyba: EPAR – Product Information. Amsterdam : European Medicines Agency; 2014 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf, page consultée le 25 mai 2022).
91. *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance*. Geneva, World Health Organization, 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334>, page consultée le 25 mai 2022).
92. *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance*. Geneva, World Health Organization, 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250614>, page consultée le 25 mai 2022).
93. *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision*. Geneva, World Health Organization, 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250125>, page consultée le 25 mai 2022).
94. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918>, page consultée le 25 mai 2022).
95. A5343. A trial of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, among participants taking multidrug treatment for drug-resistant pulmonary tuberculosis. A limited-center trial of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Rockville: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2018 (https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/48/NCT02583048/Prot_001.pdf, page consultée le 25 mai 2022).
96. *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2018 update [online annexes]*. Geneva, World Health Organization, 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678>, page consultée le 25 mai 2022).
97. *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>, page consultée le 25 mai 2022).
98. *Tuberculose de l'enfant : feuille de route : objectif zéro décès*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204379>, page consultée le 25 mai 2022).
99. *Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap*. Geneva, World Health Organization, 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333885>, page consultée le 25 mai 2022).
100. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – care and support during tuberculosis treatment*. Geneva, World Health Organization, 2022.
101. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ, et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012; 16(1): 70-5.
102. Khan AJ, Khowaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A, et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. *Lancet Infect Dis*, 2012; 12(8): 608-16.

103. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF, et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018; 22(8): 851-7.
104. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J, et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. *Public Health Action*, 2019; 9(Suppl 1): S43-S49.
105. Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. *BMC Public Health*, 2017; 17(1): 131.
106. Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. Unpublished data. 2021.
107. Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL, et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. *Int J Mycobacteriol*, 2016; 5(1): 44-50.
108. Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R, et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. *Public Health Action*, 2015; 5(2): 93-8.
109. Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L, et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: A pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). *PLoS Med*, 2019; 16(4): e1002796 (<https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1002796&type=printable>, page consultée le 25 mai 2022).
110. Moyo S, Verver S, Hawkrigde A, Geiter L, Hatherill M, Workman L, et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012; 16(2): 185-91.
111. Davis JL, Turimumahoro P, Meyer AJ, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J, et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. *ERJ Open Res*, 2019; 5(3): 00112 (doi: 10.1183/23120541.00112-2019, page consultée le 25 mai 2022).
112. Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD, et al. Extending 'contact tracing' into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban, Pakistan: did it increase case detection? *PLoS ONE*, 2016; 11(11): e0165813 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165813>, page consultée le 25 mai 2022).
113. Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. *Public Health Action*, 2015; 5(4): 246-8.
114. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003; 7(12 Suppl 3): S501-9.
115. Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van't Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK, et al. Use of Xpert MTB/RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. *PLoS ONE*, 2015; 10(5): e0126065 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126065>, page consultée le 25 mai 2022).
116. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB, et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS ONE*, 2013; 8(5): e63174 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063174>, page consultée le 25 mai 2022).
117. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E, et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003; 7(11): 1033-9.

118. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T, et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: A mixed method study. *PLoS ONE*, 2020; 15(11): e0241977 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241977>, page consultée le 25 mai 2022).
119. Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013; 17(4): 540-5.
120. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. *Bull World Health Organ*, 2017; 95(4): 270-80.
121. Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J, et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011; 15 Suppl 2 (Suppl 2): 50-7.
122. *Infection tuberculeuse latente : lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/312054>, page consultée le 25 mai 2022).
123. *Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341052> , page consultée le 25 mai 2022).
124. *Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44814>, page consultée le 25 mai 2022).
125. *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>, page consultée le 25 mai 2022).
126. *Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94836>, page consultée le 25 mai 2022).
127. *Research priorities for paediatric tuberculosis*. New York: Treatment Action Group, Child and Adolescent TB Working Group; 2018 (https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2018/09/Paediatric_TB_ResearchPriorities_10_8_18_Web.pdf, page consultée le 25 mai 2022).

Annexe 1. Recommandations de l'OMS intégrées dans les lignes directrices sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents

Par ordre de présentation :

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : Dépistage – Dépistage systématique de la tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022.

Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization, 2012.

WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva, World Health Organization, 2019.

Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2018 ; 93(08) : 73–96.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva, World Health Organization, 2021.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update.

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement : traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – care and support during tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2022.

Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Deuxième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016.

Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva, World Health Organization, 2021.

Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2013.

Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015.

Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. Geneva, World Health Organization, 2019.

Annexe 2. Tableau supplémentaire

Récapitulatif des modifications apportées aux recommandations figurant dans la deuxième édition du document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose*, 2014 (2016 pour la traduction française)

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
1 2	Le test Xpert MTB/RIF devrait être utilisé de préférence à la méthode classique de culture et d'examen au microscope en tant que test diagnostique initial pour l'enfant chez qui on présume une tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MR) ou une tuberculose associée à l'infection par VIH. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : le système Xpert MTB/RIF de diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. 2013. Le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé en lieu et place de la méthode classique de culture et d'examen au microscope en tant que test diagnostique initial chez tous les enfants suspects d'avoir contracté la tuberculose. <i>(Recommandation avec réserve, reconnaissant des implications majeures en termes de ressources, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : le système Xpert MTB/RIF de diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. 2013.	Mises à jour	Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations, le liquide d'aspiration gastrique, le produit d'aspiration nasopharyngée et les selles, en lieu et place de l'examen microscopique de frottis, de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude pour les expectorations ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur du liquide d'aspiration gastrique, du produit d'aspiration nasopharyngée ou des selles)</i> Chez les enfants qui ont des signes et des symptômes de tuberculose pulmonaire, le test Xpert Ultra doit être utilisé comme test diagnostique initial de la tuberculose et pour la détection de la résistance à la rifampicine dans les expectorations, le produit d'aspiration nasopharyngée, le liquide d'aspiration gastrique, ou les selles, en lieu et place de l'examen microscopique de frottis, de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments. (NOUVEAU) <i>Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test réalisé sur des selles ou du liquide d'aspiration gastrique ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur des expectorations ; très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test réalisé sur du produit d'aspiration nasopharyngée)</i> Sources : WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection [Internet]. 2021 update. 2021. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022.

⁴⁶ Statut : « Supprimée » (recommandation abandonnée, qui n'est plus pertinente) ; « Copiée » (recommandation qui demeure valide et conservée inchangée) ; « Remaniée » (pas de changement dans les données ou dans l'intention de la recommandation, mais formulation exacte remaniée) ; « Mise à jour » (nouvelle synthèse des données probantes réalisée et examinée par le GDG avec suivi d'une procédure complète « Des données probantes à la prise de décisions ») ; « Élaborée de novo » (sujet, intervention ou sous-groupe nouveau examiné par le GDG à l'aide d'une nouvelle synthèse des données probantes et en suivant une procédure complète « Des données probantes à la prise de décisions »).

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
3	Le test Xpert MTB/RIF peut servir en pratique courante de test de remplacement (y compris des analyses classiques, des cultures au microscope et de l'histopathologie) pour l'analyse de certains échantillons autres que respiratoires (ganglions ou autres tissus) d'enfants suspects de tuberculose extrapulmonaire. <i>(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : le système Xpert MTB/RIF de diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. 2013.	Mise à jour	Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP, le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé sur du produit d'aspiration de ganglion lymphatique, une biopsie de ganglion lymphatique, du liquide pleural, du liquide péritonéal, du liquide péricardique, du liquide synovial ou des échantillons d'urine comme test diagnostique initial en lieu et place de l'examen microscopique de frottis et de la culture. <i>(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test réalisé sur du liquide pleural ; faible niveau de preuve pour le produit d'aspiration de ganglion lymphatique, le liquide péritonéal, le liquide synovial et l'urine ; très faible niveau de preuve pour le liquide péricardique et la biopsie de ganglions lymphatiques)</i> Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP, le test Xpert Ultra peut être utilisé sur du produit d'aspiration de ganglion lymphatique ou une biopsie de ganglion lymphatique comme test diagnostique initial en lieu et place de l'examen microscopique de frottis/la culture. <i>(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve)</i> Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de TEP, le test Xpert MTB/RIF ou le test Xpert Ultra doit être utilisé pour la détection de la résistance à la rifampicine en lieu et place de la culture et des tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve élevé concernant l'exactitude du test Xpert MTB/RIF ; faible niveau de preuve pour le test Xpert Ultra)</i> Chez les adultes et les enfants positifs pour le VIH qui ont des signes et des symptômes de tuberculose disséminée, le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé sur du sang comme test diagnostique initial de la tuberculose disséminée. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour l'exactitude du test)</i> Source : WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection [Internet]. 2021 update. 2021.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
4	Le test Xpert MTB/RIF devrait être utilisé de préférence à la méthode classique de culture et d'examen au microscope en tant que test diagnostique initial à partir d'échantillons de liquide céphalo-rachidien chez l'enfant suspect de méningite tuberculeuse. <i>(Recommandation forte, considérant l'urgence d'un diagnostic rapide, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : le système Xpert MTB/RIF de diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. 2013.	Mise à jour	Chez les adultes et les enfants qui ont des signes et des symptômes de méningite tuberculeuse, le test Xpert MTB/RIF ou le test Xpert Ultra doit être utilisé sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) comme test diagnostique initial de la méningite tuberculeuse en lieu et place de l'examen microscopique de frottis/la culture. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour l'exactitude du test Xpert MTB/RIF ; faible niveau de preuve pour l'exactitude du test Xpert Ultra)</i> Source : WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection [Internet]. 2021 update. 2021.
5	Les tests IGRA (tests de détection de l'interféron-gamma) ne devraient pas remplacer le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) dans les pays à revenu faible ou de niveau intermédiaire pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse chez l'enfant ou pour l'élaboration du diagnostic chez l'enfant (y compris séropositif) présumé atteint de tuberculose-maladie <i>(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles).</i> Source : Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. 2011.	Mise à jour	Un TCT ou un test de libération de l'interféron-gamma (IGRA) peut être utilisé pour rechercher une infection tuberculeuse. <i>(Recommandation forte, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)</i> Source : Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose. Module 1 : prévention – traitement préventif de la tuberculose. 2020.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
6	Les tests diagnostiques sérologiques du commerce ne devraient pas être utilisés chez les enfants suspects de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire active, qu'ils soient par ailleurs infectés par VIH ou non. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles concernant l'utilisation de tests diagnostiques sérologiques du commerce)</i> Source : Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. 2011.	Copiée (traduction française remaniée)	Les tests diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché ne doivent pas être utilisés chez les enfants en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire active, quel que soit leur statut par rapport au VIH. <i>(Recommandation forte, très faible niveau de preuve pour l'utilisation des tests diagnostiques sérologiques du commerce)</i> Source : Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. 2011.
7	Le dépistage systématique de l'infection par VIH doit être proposé pour tous les patients, y compris pour les enfants présumés atteints de tuberculose ou chez qui un tel diagnostic est confirmé. <i>(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)</i> Source : Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires. 2012.	Copiée (traduction française remaniée)	Un dépistage systématique de l'infection à VIH doit être proposé à tous les patients qui ont une tuberculose présumée ou diagnostiquée. <i>(Recommandation forte, faible niveau de preuve)</i> Source : Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires. 2012.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
8	Les posologies journalières suivantes concernant les médicaments antituberculeux devraient être retenues pour le traitement de la tuberculose chez l'enfant : • Isoniazide (INH) 10 mg/kg (de 7 à 15 mg/kg) ; dose maximale 300 mg/jour • Rifampicine (RMP) 15 mg/kg (de 10 à 20 mg/kg) ; dose maximale 600 mg/jour • Pyrazinamide (PZA) 35 mg/kg (de 30 à 40 mg/kg) • Éthambutol (EMB) 20 mg/kg (de 15 à 25 mg/kg). <i>(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)</i> Sources : 1. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010. 2. Updated dosing range for isoniazid from Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning AC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. <i>Antimicrob Agents Chemother</i>, 2011; 55: 5560–7.	Copiée et déplacée dans le tableau des posologies du manuel opérationnel.	<i>Un tableau des posologies figure dans le Manuel opérationnel sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents.</i>

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
9	Les enfants suspects ou effectivement atteints de tuberculose pulmonaire ou d'adénopathie tuberculeuse périphérique qui vivent dans un milieu à faible prévalence d'infection par VIH⁴⁷ et/ou à faible prévalence de résistance à l'isoniazide⁴⁸ et les enfants séronégatifs au VIH peuvent être soignés par trithérapie HRZ associant isoniazide (INH), rifampicine (RMP) et pyrazinamide (PZA) pendant 2 mois puis par bithérapie associant isoniazide et rifampicine pendant 4 mois, suivant les posologies indiquées dans la Recommandation 8 (ci-dessus). <i>(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.	Divisée en deux recommandations vu que l'étude SHINE était une étude de non-infériorité. Le schéma thérapeutique de 6 mois reste donc une option qui peut être utilisée.	Chez les enfants et les adolescents âgés de 3 mois à 16 ans atteints de tuberculose non sévère (sans suspicion ni éléments révélateurs de TB-MR/RR), un schéma thérapeutique de 4 mois (2HRZ(E)/2HR) doit être utilisé. (NOUVEAU) <i>Recommandation forte, niveau de preuve modéré</i> Dans les milieux où la prévalence de l'infection à VIH⁴⁷ ou de la résistance à l'isoniazide⁴⁸ est élevée, il est recommandé d'utiliser de l'éthambutol au cours des 2 premiers mois de traitement. Les enfants atteints de tuberculose pulmonaire ou de lymphadénite tuberculeuse périphérique qui vivent dans des milieux où la prévalence de l'infection à VIH⁴⁷ et/ou la prévalence de la résistance à l'isoniazide⁴⁸ est faible ainsi que les enfants séronégatifs pour le VIH peuvent être traités par un schéma thérapeutique associant trois antituberculeux (HRZ) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 4 mois, suivant les posologies standards. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)</i> Source : Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022. Les enfants atteints de tuberculose pulmonaire sévère doivent être traités par un schéma thérapeutique associant quatre antituberculeux (HRZE) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 4 mois. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.

⁴⁷ Il s'agit des pays, régions ou zones dans lesquelles la prévalence de l'infection à VIH est supérieure ou égale à 1 % chez les femmes adultes enceintes ou supérieure ou égale à 5 % chez les patients atteints de tuberculose, comme défini dans le document *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (Deuxième édition) (8)*.

⁴⁸ L'OMS n'a pas prévu de définir de valeurs basses, intermédiaires ou élevées pour la prévalence de la résistance à l'isoniazide. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose établiront les définitions qui s'appliqueront à leur pays respectif.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
10	Les enfants suspects ou effectivement atteints de tuberculose pulmonaire ou d'adénopathie tuberculeuse périphérique et/ou de maladie pulmonaire grave, qui vivent dans un milieu à prévalence d'infection par VIH élevée et/ou à prévalence de résistance à l'isoniazide élevée^{44,45} devraient être traités par quadrithérapie IREP (Isoniazide – Rifampicine – Éthambutol – Pyrazinamide) pendant 2 mois, suivie d'un traitement par deux médicaments associés (Isoniazide – Rifampicine) pendant 4 mois, suivant les posologies indiquées dans la recommandation 8. <i>(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.	Divisée en deux recommandations : Mise à jour (comme ci-dessus) i. Copiée et remaniée pour les enfants et les adolescents atteints de tuberculose pulmonaire étendue qui ne sont pas éligibles au nouveau schéma thérapeutique de 4 mois (suppression de la référence à la recommandation 8 et suppression du texte concernant la prévalence de l'infection à VIH ou de la résistance à l'isoniazide, car cela s'applique maintenant aux deux recommandations).	

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
11	Les nourrissons de 0 à 3 mois suspects ou effectivement atteints de tuberculose pulmonaire ou d'adénopathie tuberculeuse périphérique doivent recevoir rapidement les traitements standards tels que prévus sous les recommandations 9 ou 10. De tels traitements peuvent nécessiter un ajustement des doses, compte tenu des risques de toxicité chez les enfants en bas âge. La décision d'ajuster les doses sera du ressort d'un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. <i>(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.	Copiée et légèrement remaniée (la référence aux recommandations 9 et 10 a été supprimée, et le schéma thérapeutique standard a été remplacé par le schéma thérapeutique de 6 mois)	Les nourrissons âgés de 0 à 3 mois qui ont une tuberculose pulmonaire ou une lymphadénite périphérique tuberculeuse présumée ou confirmée doivent être traités rapidement avec le schéma thérapeutique de 6 mois (2HRZ(E)/4HR). Un ajustement des doses peut être nécessaire pour tenir compte de l'effet de l'âge sur les risques de toxicité chez les jeunes nourrissons. La décision d'ajuster les doses doit être prise par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. <i>(Recommandation forte, faible niveau de preuve)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.
12	Au cours de la phase d'entretien du traitement, des schémas thérapeutiques trihebdomadaires peuvent être envisagés pour les enfants séronégatifs confirmés vivant dans des milieux où les patients bénéficient d'un traitement sous surveillance directe (DOT). <i>(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles, dans la perspective d'un traitement intermittent chez les enfants qui bénéficient d'un environnement spécifique)</i> Source : Rapid advice : treatment of tuberculosis in children. 2010.	Mise à jour	Chez tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire pharmacosensible, il n'est pas recommandé d'utiliser une posologie avec une prise des médicaments trois fois par semaine, que ce soit au cours de la phase intensive ou de la phase d'entretien du traitement ; la fréquence d'administration recommandée reste la prise quotidienne. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)⁴⁹</i> Source : WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 : treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update.

⁴⁹ Une prise des médicaments deux fois par semaine est tout à fait déconseillée. Voir le document *Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition*. 2010 (<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>).

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
13	La streptomycine ne doit pas être utilisée dans le cadre d'un traitement de première ligne chez les enfants atteints de tuberculose pulmonaire ou d'adénopathie tuberculeuse périphérique. (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles) Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.	Copiée (traduction française remaniée)	La streptomycine ne doit pas être utilisée dans le traitement de première intention des enfants atteints de tuberculose pulmonaire ou de lymphadénite tuberculeuse périphérique. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.
14	Les enfants suspects ou effectivement atteints de méningite tuberculeuse et les enfants suspects ou effectivement atteints de tuberculose ostéoarticulaire doivent être traités par quadrithérapie IREP (Isoniazide – Rifampicine – Éthambutol – Pyrazinamide) pendant 2 mois suivie d'un traitement par deux médicaments associés (Isoniazide – Rifampicine) pendant 10 mois, la durée totale du traitement étant ainsi de 12 mois. Les doses recommandées pour le traitement de la méningite tuberculeuse sont les mêmes que pour la tuberculose pulmonaire. <i>(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.	Mise à jour et validation de la recommandation sur le traitement de la méningite tuberculeuse (un nouveau schéma thérapeutique a été recommandé comme alternative au schéma existant). Copiée et remaniée pour la recommandation sur le traitement de la tuberculose ostéoarticulaire	Les enfants et les adolescents qui ont une méningite tuberculeuse présumée ou confirmée doivent être traités par un schéma thérapeutique associant quatre antituberculeux (HRZE) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 10 mois, la durée totale du traitement étant de 12 mois. <i>(Recommandation forte, faible niveau de preuve)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010. Chez les enfants et les adolescents qui ont une méningite tuberculeuse confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement (sans suspicion ni éléments probants de TB-MR/RR), un schéma thérapeutique intensif de 6 mois (6HRZEto) peut être utilisé comme option alternative au schéma thérapeutique de 12 mois (2HRZE/10HR). (NOUVEAU) <i>Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)</i> Source : Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022. Les enfants qui ont une tuberculose ostéoarticulaire présumée ou confirmée doivent être traités par un schéma thérapeutique associant quatre antituberculeux (HRZE) pendant 2 mois, puis deux antituberculeux (HR) pendant 10 mois, la durée totale du traitement étant ainsi de 12 mois. <i>(Recommandation forte, faible niveau de preuve)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
15	Dans les milieux où la tuberculose est fortement endémique ou dans ceux où le risque d'exposition à la tuberculose est très élevé, tous les nourrissons doivent être vaccinés par administration d'une dose unique de vaccin BCG. <i>(Ni le niveau de cette recommandation ni la qualité des bases factuelles n'ont été évalués)⁵⁰</i> <i>Source : Recommandations révisées relatives à l'application de la vaccination par le BCG chez le nourrisson exposé au risque d'infection à VIH. Relevé épidémiologique hebdomadaire n°21, 2007, 82, 181-196</i>	Mise à jour dans une note de synthèse de l'OMS [sur la base de l'avis du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination]	Dans les pays ou les milieux où l'incidence de la tuberculose et/ou de la lèpre est élevée, une dose unique de vaccin BCG doit être administrée aux nouveau-nés à la naissance, ou dès que possible par la suite, pour prévenir la tuberculose et la lèpre. Si cette dose ne peut pas être administrée à la naissance, elle doit être administrée dès que possible par la suite, sans délai. Tout retard dans la vaccination peut entraîner des possibilités d'exposition connue ou inconnue à des contacts infectés par la tuberculose ou la lèpre. La co-administration du BCG et de la dose de naissance du vaccin contre l'hépatite B est sans danger et fortement recommandée. Pour éviter de manquer des occasions de vaccination néonatale, les flacons multidoses de BCG doivent être ouverts et utilisés même si cela entraîne un éventuel gaspillage de vaccin inutilisé. Si la dose de naissance n'a pas été administrée, il est recommandé de procéder à une vaccination de rattrapage des nourrissons et des enfants plus âgés non vaccinés, les données probantes montrant que celle-ci a des effets bénéfiques. La vaccination de rattrapage doit être effectuée lors du premier contact propice avec le système de santé afin de minimiser les expositions connues ou inconnues à des contacts infectés par le bacille de la tuberculose ou de la lèpre.

⁵⁰ Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) n'applique pas la méthodologie GRADE pour l'évaluation de la qualité des données probantes, et aucun score GRADE n'a été attribué aux recommandations ayant trait au BCG.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
			Les pays dans lesquels l'incidence de la tuberculose ou de la lèpre est faible peuvent choisir de vacciner sélectivement les nouveau-nés appartenant aux groupes reconnus comme étant à risque de contracter la maladie. Les groupes à haut risque pour lesquels il faut envisager la vaccination sont les suivants : • Les nouveau-nés dont les parents (ou d'autres contacts proches/membres de la famille) ont déjà été atteints de tuberculose ou de lèpre ; • Les nouveau-nés au sein de foyers dont les membres ont des contacts avec des pays où l'incidence de la tuberculose et/ou de la lèpre est élevée ; • Les nouveau-nés qui font partie de tout autre groupe localement identifié comme étant à risque pour la tuberculose ou la lèpre. Dans quelques pays où l'incidence de la tuberculose est faible, la vaccination par le BCG est largement remplacée par une intensification de la détection des cas, la recherche des contacts et la mise en place précoce d'un traitement sous supervision. Des études montrent qu'il n'existe que peu ou pas de preuves d'un quelconque avantage supplémentaire de la vaccination répétée par le BCG contre la tuberculose ou la lèpre. Par conséquent, la revaccination n'est pas recommandée même si la réaction au TCT ou le résultat du test IGRA est négatif. L'absence de cicatrice après la vaccination par le BCG n'indique pas une absence de protection et n'est pas une indication pour la revaccination. Source : Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i>. 2018 ; 93(8) : 73-96.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
16	Le vaccin par BCG ne doit pas être administré aux enfants infectés par VIH. <i>(Ni le niveau de cette recommandation ni la qualité des bases factuelles n'ont été évalués)⁵⁰</i> Source : Recommandations révisées relatives à l'application de la vaccination par le BCG chez le nourrisson exposé au risque d'infection à VIH. <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i> n°21, 2007, 82, 181-196.	Mise à jour dans une note de synthèse de l'OMS [suivant les conseils du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination]	Les enfants déjà infectés par le VIH lorsqu'ils sont vaccinés par le BCG à la naissance courent un risque accru de développer une BCGite disséminée. Cependant, si les personnes infectées par le VIH, y compris les enfants, reçoivent un TAR, que leur état de santé clinique est bon et que leur état est stable sur le plan immunologique (CD4 % > 25 % pour les enfants âgés de moins de 5 ans ou numération des CD4 ≥ 200 si elles sont âgées de plus de 5 ans), elles doivent être vaccinées par le BCG. • En général, les populations dans lesquelles la prévalence de l'infection à VIH est élevée ont également la charge de morbidité due à la tuberculose la plus élevée ; dans ces populations, les avantages d'une éventuelle prévention de la tuberculose sévère par la vaccination à la naissance sont supplantés par les risques associés à l'utilisation du vaccin BCG. Par conséquent, dans de telles populations, les recommandations sont les suivantes : • Les nouveau-nés de mères chez qui le statut sérologique pour le VIH est inconnu doivent être vaccinés, car les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques ; • Les nouveau-nés de mères séropositives et dont le statut sérologique pour le VIH est inconnu doivent être vaccinés s'ils n'ont pas de signes cliniques évocateurs de l'infection à VIH, que la mère reçoive ou non un TAR.
			Bien que les données probantes soient limitées, pour les nouveau-nés qui ont une infection à VIH confirmée par des tests virologiques précoces, la vaccination par le BCG doit être retardée jusqu'à ce que le TAR soit instauré et que l'état stable du nourrisson soit confirmé sur le plan clinique et immunologique (CD4 > 25 %). Source : Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i>. 2018 ; 93(8) : 73-96.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
17	Le vaccin par BCG peut, après évaluation des facteurs locaux, être administré à des nourrissons nés de mères séropositives, mais dont le statut VIH n'est pas connu et qui n'ont pas les symptômes suggérant une telle infection. <i>(Ni le niveau de cette recommandation ni la qualité des bases factuelles n'ont été évalués⁵⁰)</i> Source : Recommandations révisées relatives à l'application de la vaccination par le BCG chez le nourrisson exposé au risque d'infection à VIH. <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i> n°21, 2007, 82, 181-196.	Mise à jour dans la note de synthèse de l'OMS [suivant les conseils du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination]	Les enfants déjà infectés par le VIH lorsqu'ils sont vaccinés par le BCG à la naissance courent un risque accru de développer une BCGite disséminée. Cependant, si les personnes infectées par le VIH, y compris les enfants, reçoivent un TAR, que leur état de santé clinique est bon et que leur état est stable sur le plan immunologique (CD4 % > 25 % pour les enfants âgés de moins de 5 ans ou numération des CD4 ≥ 200 si elles sont âgées de plus de 5 ans), elles doivent être vaccinées par le BCG. • En général, les populations dans lesquelles la prévalence de l'infection à VIH est élevée ont également la charge de morbidité due à la tuberculose la plus élevée ; dans ces populations, les avantages d'une éventuelle prévention de la tuberculose sévère par la vaccination à la naissance sont supplantés par les risques associés à l'utilisation du vaccin BCG. Par conséquent, dans de telles populations, les recommandations sont les suivantes : – Les nouveau-nés de mères chez qui le statut sérologique pour le VIH est inconnu doivent être vaccinés, car les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques ; – Les nouveau-nés de mères séropositives et dont le statut sérologique pour le VIH est inconnu doivent être vaccinés s'ils n'ont pas de signes cliniques évocateurs de l'infection à VIH, que la mère reçoive ou non un TAR. – Bien que les données probantes soient limitées, pour les nouveau-nés qui ont une infection à VIH confirmée par un test virologique précoce, la vaccination par le BCG doit être retardée jusqu'à ce que le TAR soit instauré et que l'état stable du nourrisson soit confirmé sur le plan clinique et immunologique (CD4 > 25 %). Source : Vaccins BCG : Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i>. 2018 ; 93(8) : 73-96.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
18	Il faut procéder auprès des sujets contacts du foyer ou de l'entourage proche à une évaluation clinique axée sur la recherche d'une tuberculose active chez ceux-ci en raison du risque qu'ils encourent d'avoir contracté ou de développer une tuberculose active ou en raison des conséquences que la maladie risque d'avoir si elle se développe. L'attention doit se porter en priorité sur les sujets contacts qui sont : • Des enfants ayant des symptômes suggérant une tuberculose ; • Des enfants de moins de 5 ans ; • Des enfants chez qui un état d'immunodépression est suspecté ou avéré (notamment des enfants vivant avec le VIH) ; et • des enfants qui ont été en contact de premiers cas chez qui une tuberculose multi- ou ultra- pharmacorésistante a été diagnostiquée ou est suspectée. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Supprimée	

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
19	Il est recommandé de procéder à une investigation des contacts possibles dans le foyer et l'entourage proche lorsque le premier cas présente l'une quelconque des caractéristiques suivantes : • Il présente une forme de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations positif ; • Il est suspect ou présente de manière avérée une tuberculose multi- ou ultra- pharmacorésistante ; • Il vit avec le VIH ; ou • C'est un enfant de moins de 5 ans. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Supprimée	
20	Il peut être procédé à une investigation des sujets contacts du foyer ou de l'entourage proche de tous les autres premiers cas avérés de tuberculose pulmonaire, outre les premiers cas visés dans la recommandation 19. <i>(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Supprimée	

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
21	Les enfants de moins de 5 ans qui sont au contact, dans leur foyer ou leur entourage proche, de personnes ayant la tuberculose et qui, après évaluation clinique appropriée, s'avèrent ne pas développer de tuberculose active, doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide (TPI) pendant 6 mois (10 mg/kg par jour, de 7 à 15 mg/kg, pour une dose maximale de 300 mg/jour). <i>(Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles).</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Mise à jour	Les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose-maladie selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose, même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse n'est disponible. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour les estimations de l'effet)</i> Les enfants âgés de 5 ans ou plus, les adolescents et les adultes qui se trouvent être des contacts domestiques de personnes atteintes de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et chez lesquels on n'a pas diagnostiqué de tuberculose-maladie selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, peuvent recevoir un traitement préventif de la tuberculose. <i>(Recommandation forte, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)</i> Les options suivantes sont recommandées pour le traitement de l'infection tuberculeuse, quel que soit le statut de séropositivité pour le VIH : 6 ou 9 mois de prise quotidienne d'isoniazide ou protocole de 3 mois de prise hebdomadaire de rifapentine et d'isoniazide,⁵¹ ou protocole de 3 mois de prise quotidienne d'isoniazide et de rifampicine. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré à élevé pour les estimations de l'effet)</i>

⁵¹ Chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
			Un protocole de 1 mois de prise quotidienne de rifapentine en association avec l'isoniazide⁵² ou encore de 4 mois de prise quotidienne de rifampicine seule peut aussi être proposé en alternative. <i>(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible à modéré pour les estimations de l'effet)</i> Dans les milieux où la transmission de la tuberculose est élevée, les adultes et les adolescents vivant avec le VIH pour lesquels le résultat du test de recherche d'une infection tuberculeuse est inconnu ou positif et une tuberculose-maladie est peu probable doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide en prises quotidiennes pendant au moins 36 mois. Ce traitement préventif à l'isoniazide doit être administré pendant 36 mois, que le patient soit sous TAR ou non et indépendamment du degré d'immunosuppression, d'un antécédent de traitement antituberculeux ou d'une grossesse dans un milieu considéré comme à risque élevé de transmission de la tuberculose, tel que défini par les autorités nationales. <i>(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)</i> Source : Guide pratique de l'OMS sur la tuberculose. Module 1 : prévention – traitement préventif de la tuberculose 2020.
22	Dans les milieux à forte prévalence d'infection par VIH, tous les membres du foyer ou de l'entourage proche des personnes atteintes de tuberculose devraient bénéficier d'une prise en charge psychologique accompagnée d'un dépistage de l'infection par VIH. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Copiée (traduction française remaniée)	Dans les milieux où la prévalence de l'infection à VIH est élevée, tous les membres du foyer et tous les contacts proches de personnes atteintes de tuberculose doivent bénéficier d'un conseil et d'un dépistage de l'infection à VIH. <i>(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.

⁵² Chez les adolescents âgés de 13 ans et plus

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
23	Dans les milieux à faible prévalence d'infection par VIH, tous les membres du foyer ou de l'entourage proche des personnes atteintes de tuberculose qui ont des symptômes compatibles avec une tuberculose-maladie peuvent bénéficier d'une prise en charge psychologique accompagnée d'un dépistage de l'infection par VIH dans le cadre de leur évaluation clinique. <i>(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Copiée (traduction française remaniée)	Dans les milieux où la prévalence de l'infection à VIH est faible, un conseil et un dépistage de l'infection à VIH peuvent être proposés à tous les membres du foyer et tous les contacts proches de personnes atteintes de tuberculose dans le cadre de leur évaluation clinique. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.
24	Tous les sujets contacts appartenant au foyer d'un premier cas se trouvant être une personne vivant avec le VIH devraient bénéficier d'une prise en charge psychologique accompagnée d'un dépistage de l'infection par VIH. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.	Copiée (traduction française remaniée)	Tous les contacts domestiques d'un cas index se trouvant être une personne vivant avec le VIH doivent bénéficier d'un conseil et d'un dépistage de l'infection à VIH. <i>(Recommandation forte, très faible niveau de preuve)</i> Source : Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
25	Pour un enfant de plus de 12 mois vivant avec le VIH qui, d'après un dépistage basé sur les symptômes, est peu susceptible d'avoir contracté la tuberculose-maladie et qui n'a pas été en contact avec une personne infectée par la tuberculose : il doit être proposé une thérapie préventive par isoniazide sur 6 mois (à raison de 10 mg/kg par jour, soit dans une fourchette de 7 à 15 mg/kg, pour une dose maximale de 300 mg/jour) dans le cadre d'une combinaison complète de services de prévention et de soins de l'infection par VIH lorsqu'il vit dans un milieu à forte prévalence de tuberculose ; <i>(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)</i> Il peut être proposé une thérapie préventive par isoniazide sur 6 mois (à raison de 10 mg/kg par jour, soit dans une fourchette de 7 à 15 mg/kg, pour une dose maximale de 300 mg/jour) dans le cadre d'une combinaison complète de services de prévention et de soins de l'infection par VIH lorsqu'il vit dans un milieu à prévalence de tuberculose moyenne ou faible. <i>(Recommandation avec réserve, qualité médiocre des bases factuelles)</i> Source : Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization, 2011 Cette recommandation a été mise à jour par rapport à la publication intitulée 2011 Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, en s'appuyant sur des bases factuelles plus récentes.	Mise à jour	Les adultes et les adolescents vivant avec le VIH et pour lesquels une tuberculose-maladie est peu probable doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de soins de l'infection à VIH. Un traitement doit aussi être administré aux patients sous TAR, aux femmes enceintes et à ceux qui ont reçu auparavant un traitement antituberculeux, indépendamment de leur degré d'immunosuppression et même si aucun test de dépistage d'une infection tuberculeuse n'est disponible. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve élevé pour les estimations de l'effet)</i> Les nourrissons âgés de moins de 12 mois vivant avec le VIH qui se trouvent en contact avec une personne tuberculeuse et pour lesquels une tuberculose-maladie est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, doivent recevoir un traitement préventif de la tuberculose. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)</i> Pour les enfants âgés de 12 mois ou plus, vivant avec le VIH, et pour lesquels on considère qu'une tuberculose-maladie est peu probable selon une évaluation clinique appropriée ou conformément aux lignes directrices nationales, il convient de proposer un traitement préventif de la tuberculose dans le cadre d'un ensemble complet de mesures préventives et de soins de l'infection à VIH si ces enfants vivent dans un milieu où la transmission de la tuberculose est élevée, qu'ils aient ou non été en contact avec un patient tuberculeux. <i>(Recommandation forte, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)</i> Tous les enfants vivant avec le VIH qui ont terminé avec succès un traitement contre une tuberculose-maladie peuvent recevoir un traitement préventif de la tuberculose. <i>(Recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet)</i> Source : Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 1 : prévention – traitement préventif de la tuberculose 2020.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
26	Les enfants suspects – ou effectivement atteints – de tuberculose pulmonaire ou d'adénopathie tuberculeuse périphérique qui vivent dans un milieu à forte prévalence d'infection par VIH (ou qui sont eux-mêmes séropositifs) ne devraient pas recevoir de traitement intermittent (consistant en une administration de doses à un rythme bihebdomadaire ou trihebdomadaire). <i>(Recommandation forte, qualité médiocre à moyenne des bases factuelles se rapportant à l'administration d'un traitement intermittent chez l'enfant)</i> Source : Rapid advice : treatment of tuberculosis in children. 2010.	Mise à jour	Chez tous les patients atteints de tuberculose pulmonaire pharmacosensible, il n'est pas recommandé d'utiliser une posologie avec une prise des médicaments trois fois par semaine, que ce soit au cours de la phase intensive ou d'entretien du traitement ; la fréquence d'administration recommandée reste la prise quotidienne. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)</i> Source : WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4 : treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update.
27	Les enfants suspects ou effectivement atteints de méningite tuberculeuse imputable à des bacilles multirésistants peuvent être traités à la fluoroquinolone dans le cadre d'un programme de prise en charge des formes multirésistantes de tuberculose qui a fait la preuve de son efficacité et moyennant un schéma thérapeutique convenant au traitement de la tuberculose multirésistante. La décision de traitement sera du ressort d'un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. <i>(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)</i> Source : Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010.	Mise à jour	Chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de TB-MR/RR, il est possible d'utiliser un schéma thérapeutique entièrement oral contenant de la bédaquiline. (NOUVEAU) <i>Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve</i> Cette recommandation s'applique aux recommandations actuelles de l'OMS sur les schémas thérapeutiques courts et sur les schémas thérapeutiques longs contenant de la bédaquiline, et complète ces recommandations : • Un schéma thérapeutique court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR-RR) confirmée qui remplissent les conditions requises et qui n'ont pas été exposés au traitement par antituberculeux de deuxième intention pendant plus de 1 mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)</i> • La bédaquiline doit être incluse dans les schémas thérapeutiques longs pour le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) chez les patients âgés de 18 ans ou plus. <i>(Recommandation forte, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet)</i>

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
			• La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas longs pour le traitement de la TB-MR chez les patients âgés de 6 à 17 ans. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet).</i> Chez les enfants âgés de moins de 3 ans atteints de TB-MR/RR, le délamanide peut être utilisé dans les schémas thérapeutiques longs. (NOUVEAU) <i>Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve</i> Cette recommandation complète les recommandations actuelles de l'OMS sur les schémas thérapeutiques longs contenant du délamanide : • Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients âgés de 3 ans et plus atteints de TB-MR/RR recevant des schémas thérapeutiques longs <i>(Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré pour les estimations de l'effet).</i> Source : Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022. Chez les patients atteints de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/RR) qui reçoivent un schéma thérapeutique long, les trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B doivent être inclus afin de débiter le traitement avec au moins quatre antituberculeux susceptibles d'être efficaces, et qu'au moins trois médicaments soient inclus pour le reste du traitement si la bédaquiline est arrêtée. Si seulement un ou deux médicaments du groupe A sont utilisés, les deux médicaments du groupe B doivent être inclus. Si le schéma thérapeutique ne peut pas être composé de médicaments des seuls groupes A et B, des médicaments du groupe C sont ajoutés pour le compléter. <i>(Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve pour les estimations de l'effet).</i> Des informations détaillées sur les groupes d'antituberculeux ainsi que des recommandations sur les différents médicaments à utiliser dans des schémas thérapeutiques longs se trouvent dans le document source ci-dessous. Source : Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : Traitement – Traitement de la tuberculose pharmacorésistante. 2020.

No.	Recommandation contenue dans le document <i>Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (deuxième édition) 2014 (2016 pour la traduction française), et lignes directrices sources</i>	Statut ⁴⁶	Recommandation actualisée et lignes directrices sources
28	Il appartient au Programme national de lutte contre la tuberculose de déclarer tout cas d'enfant traité pour la tuberculose en distinguant deux classes d'âge (de 0 à 4 ans et de 5 à 14 ans). <i>(Il n'a pas été déterminé de niveau pour cette recommandation : elle est fondée sur des pratiques cliniques validées)</i> Sources : Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006. Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – Révision 2013. 2014.	Copiée et déplacée dans le manuel opérationnel	Il s'agit d'un énoncé de bonnes pratiques qui sera intégré au manuel opérationnel, avec une révision des tranches d'âge pour la notification des cas. Les tranches d'âge pour la notification des cas de tuberculose chez les enfants et les adolescents ont été mises à jour et sont maintenant les suivantes : 0 à 4 ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans et 15 à 19 ans.
-	Nouvelle recommandation provisoire	Élaborée de novo	Chez les enfants qui ont une tuberculose pulmonaire présumée et qui se rendent dans un établissement de soins, le diagnostic de tuberculose pulmonaire peut être posé à l'aide d'algorithmes intégrés de décision thérapeutique. (NOUVEAU <i>Recommandation provisoire conditionnelle, très faible niveau de preuve</i>) Source : Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022.
-	Nouvelle recommandation	Élaborée de novo	Dans les milieux où la charge de tuberculose est élevée, il est possible d'avoir recours à des services antituberculeux décentralisés pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et/ou qui sont exposés à la tuberculose. (NOUVEAU <i>Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve</i>) Des services intégrés centrés sur la famille peuvent être utilisés en complément des services habituels de prévention et de soins de la tuberculose pour les enfants et les adolescents qui ont des signes et des symptômes de tuberculose et/ou exposés à la tuberculose. (NOUVEAU <i>Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve</i>) Source : Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. 2022.



Pour de plus amples informations, veuillez contacter :

Programme mondial de lutte contre la tuberculose

Organisation mondiale de la Santé

20, Avenue Appia – CH-1211 Genève 27 – Suisse

Site Web : www.who.int/tb



**Organisation
mondiale de la Santé**

9789240058200



9 789240 058200