

---

# **Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux**

**2<sup>ème</sup> édition**



**Organisation  
mondiale de la Santé**

---

# **Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose**

**2<sup>ème</sup> édition**

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose – 2ème éd.

1.Tuberculose – diagnostic. 2.Tuberculose – thérapie. 3.Tuberculose – prévention et contrôle.  
4.Enfant. 5.Tuberculose multirésistante. 6.Programmes nationaux de santé. 7.Directives.  
I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 254874 7

(Classification NLM : WF 200)

#### © Organisation mondiale de la Santé 2016

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS ([www.who.int](http://www.who.int)) ou peuvent être achetées auprès des éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé 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'Organisation mondiale de la Santé, 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'Organisation mondiale de la Santé 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'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé par le service de production des documents de l'OMS, Genève, Suisse

Conception de Jean Claude Fattier

WHO/HTM/TB/2014.03

# CONTENTS

Préface .....	v
Déclarations afférentes aux risques de conflits d'intérêts .....	vii
Remerciements .....	ix
Abréviations et sigles .....	xiv
Définitions et distinctions .....	xvi
Résumé d'orientation .....	1
<b>1. Introduction.....</b>	<b>11</b>
1.1 Objectifs du chapitre .....	11
1.2 La finalité de lignes directrices pour la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant.....	11
1.3 Audience visée .....	11
1.4 En quoi la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent diffère-t-elle chez l'adulte ? .....	12
1.5 Aspects éthiques .....	12
1.6 La charge que représente la tuberculose chez les enfants .....	13
<b>2. Méthodologie.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objectifs du chapitre .....	15
2.2 La procédure suivie pour la réactualisation de l'édition 2006 .....	15
2.3 Date d'expiration .....	19
<b>3. Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant.....</b>	<b>21</b>
3.1 Objectifs du chapitre .....	21
3.2 Introduction au diagnostic de la tuberculose chez l'enfant .....	21
3.3 Progrès récents des diagnostics .....	22
3.4 Approche recommandée du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant ..	26
<b>4. Le traitement de la tuberculose chez l'enfant .....</b>	<b>33</b>
4.1 Objectifs du chapitre .....	33
4.2 Principes de traitement de l'enfant .....	33
4.3 Posologies demandées .....	33
4.4 Schémas thérapeutiques recommandés.....	35
4.5 Considérations relatives à la mise en oeuvre .....	38
<b>5. La prévention de la tuberculose chez l'enfant.....</b>	<b>43</b>
5.1 Objectifs du chapitre .....	43
5.2 La vaccination par le BCG .....	43

5.3	Identification et prise en charge des sujets contacts .....	45
5.4	La lutte contre l'infection tuberculeuse .....	50
<b>6.</b>	<b>La prise en charge de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH ...</b>	<b>55</b>
6.1	Objectifs du chapitre .....	55
6.2	Introduction .....	55
6.3	La démarche diagnostique .....	55
6.4	Prévention de la tuberculose.....	56
6.5	Le traitement de la tuberculose (chez l'enfant vivant avec le VIH).....	59
<b>7.</b>	<b>Prise en charge d'une tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant....</b>	<b>66</b>
7.1	Objectifs du chapitre .....	66
7.2	Introduction .....	66
7.3	Le diagnostic.....	66
7.4	Prévention de la tuberculose maladie (tuberculose active) chez l'enfant .... ayant été en contact avec un cas de tuberculose pharmacorésistante ...	68
7.5	Traitement.....	68
7.6	Considérations relatives à la mise en oeuvre .....	70
<b>8.</b>	<b>Mise en oeuvre et prise en charge par le PNT, soins intégrés .....</b>	<b>77</b>
8.1	Objectifs du chapitre .....	77
8.2	Action au niveau mondial.....	77
8.3	Etapas suivants au niveau national .....	77
8.4	Soins intégrés.....	80
8.5	Une approche intégrée centrée sur la famille pour aborder la tuberculose chez l'enfant .....	82
<b>9.</b>	<b>Suggestions de futures recherches .....</b>	<b>89</b>
9.1	Objectifs du chapitre .....	89
9.2	Suggestions de futures recherches.....	89

## **Annexes**

1.	Synthèse des bases factuelles et considérations sous-jacentes au recommandations.....	93
2.	Définitions des cas de tuberculose et des issues du traitement .....	111
3.	Administration, lecture et interprétation d'un test d'intradermoréaction à la tuberculine.....	117
4.	Procédures d'obtention d'échantillons cliniques pour examen d'expectations au microscope.....	121
5.	Lignes directrices provisoires pour le traitement de la tuberculose chez le jeune enfant (moins de 25 kg) en utilisant les associations à dose fixe ..... actuellement disponibles (RMP/INH/PZA 60/30/150) et les dosages correspondants par catégorie de poids.....	127

## PREFACE

La première édition de l'ouvrage intitulé *Guidance for national programmes on the management of tuberculosis in children* [paru en anglais et en russe seulement. Le titre correspondrait en français à «Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose»] a été publiée en 2006. Elle a entraîné l'élaboration de lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant ou une révision des lignes directrices existantes dans le cadre des programmes nationaux de nombreux pays où cette maladie sévit de manière endémique. Mais aujourd'hui, les nouvelles bases factuelles publiées et des recommandations elles aussi nouvelles ont rendu nécessaire de mettre à jour cette première édition, de 2006.

Comme la première, cette deuxième édition tend à ce que la révision des lignes directrices nationales et des autres normes en vigueur afférentes à la lutte contre la tuberculose, dont la plupart comportent des aspects concernant les enfants, restent fondées sur des données à jour. On y a également inclus des recommandations s'appuyant sur les meilleures bases factuelles disponibles, qui sont susceptibles d'améliorer le traitement de la tuberculose chez l'enfant et la prise en charge des enfants dans les familles touchées par la tuberculose. On estimera certainement opportun, dans le cadre des programmes nationaux et régionaux de lutte contre la tuberculose, d'adapter ces recommandations en fonction des conditions locales.

Depuis 2006, les défis spécifiques que pose la tuberculose par rapport aux enfants bénéficient heureusement d'une attention croissante et, à l'échelle mondiale, on reconnaît mieux l'importance du phénomène en tant que problème de santé publique. Même si la plupart des enfants atteints de tuberculose ne sont pas nécessairement à l'origine d'une propagation importante de la maladie dans la population, la tuberculose reste une contributrice importante de la morbidité et de la mortalité maternelle et infantile.

Suite à la publication des lignes directrices de 2006, de nombreux pays se sont dotés de politiques et stratégies nationales de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. Sur le plan pratique, malheureusement, la mise en œuvre de ces stratégies n'a pas toujours suivi. Le défi qui se pose aujourd'hui est de résoudre ce hiatus entre parole et action en intensifiant les mesures de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans les pays où cette maladie sévit de manière endémique.

Cette deuxième édition comporte, par rapport à la première, un nombre important de changements ou d'ajouts, qui ont été mis en relief dans la partie «Résumé». Elle comporte également des chapitres distincts, consacrés à des questions qui, dans la première édition, n'étaient abordées que dans les annexes (la prise en charge de la tuberculose associée au VIH chez les enfants et les formes pharmacorésistantes de tuberculose chez l'enfant). Enfin, elle aborde de nouveaux aspects, comme l'importance des soins intégrés.

On s'est efforcé d'inclure la gestion de la tuberculose chez les adolescents chaque fois que cela était pertinent, puisqu'il est désormais avéré que les adolescents constituent un groupe vulnérable qui n'a pas été spécifiquement pris en compte dans les lignes directrices actuellement en vigueur concernant le traitement de la tuberculose.

La parution de la première édition des présentes lignes directrices avait précédé le processus d'élaboration de lignes directrices fondées sur des bases factuelles engagé par l'OMS. En

revanche, l'élaboration de cette deuxième édition s'est faite conformément aux principes résultant de ce processus. De nombreuses recommandations de l'OMS actuellement en vigueur, déjà publiées dans les documents d'orientation ayant trait à la prise en charge de la tuberculose et du VIH, sont mentionnées dans les présentes lignes directrices. Toute recommandation antérieure dont l'examen a donné lieu à des modifications sur le plan du détail ou encore sur celui de la portée et/ou de la qualité des bases factuelles, a été signalée.

Il y a un besoin urgent d'apporter une réponse au manque de données épidémiologiques concernant la tuberculose chez l'enfant dans les pays de forte endémie, d'une part, et d'étudier de manière plus approfondie en quoi, entre l'enfant et l'adulte, la réponse immunologique et pathologique du patient atteint de tuberculose diffère, d'autre part, afin de mettre au point et évaluer de meilleurs outils de prévention, de diagnostic et de traitement. Cela étant, on peut d'ores et déjà beaucoup faire pour réduire la charge de la tuberculose concernant les enfants.

## DÉCLARATIONS AFFÉRENTES AUX RISQUES DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Le groupe de travail sur l'élaboration des lignes directrices (ci-après désigné : «le groupe de travail») a été constitué pour conseiller l'OMS tout au long du processus d'élaboration des présentes lignes directrices. Les spécialistes siégeant dans ce groupe et les institutions pour lesquelles ils travaillent ont apporté, notamment par le temps qu'ils y ont consacré, leur contribution aux diverses discussions et autres activités nécessitées par ce processus de mise à jour. Le Groupe de révision externe, quant à lui, a fourni ses commentaires sur le projet de document.

Un formulaire de déclaration afférente aux risques de conflits d'intérêts a été rempli par chacun des membres du Groupe de travail et par chacun des membres du Groupe de révision externe, de même que par les membres des institutions académiques qui ont été associés aux discussions.

### MEMBRE DU GROUPE DE TRAVAIL

Six membres du groupe de travail ont fait état, comme exposé ci-dessous, de l'existence de liens d'intérêt potentiels les concernant :

Le Dr Susan Abdel-Rahman a signalé que son employeur bénéficie d'une aide à la recherche fournie par les *United States National Institutes for Health* (Instituts nationaux de santé des États-Unis) pour la mise au point de tests sur des prélèvements de sang séché destinés à l'observation des effets de médicaments de traitement de la tuberculose (2011-2013). Le Dr Abdel-Rahman indique en outre avoir établi des rapports techniques pour l'OMS sur l'évaluation des schémas posologiques actuels dans la lutte contre la tuberculose.

Le Dr Lisa Adams a déclaré que les collègues de son unité de recherche ont bénéficié d'un soutien de la part d'*Oxford Immunotec Inc.*, fabricant du test T-SPOT TB. Le Dr Adams a déclaré avoir été associée à l'étude mais n'avoir reçu aucune rémunération ni aucun soutien de la part de ces fonds de recherche. Le Dr Adams a également été associée au projet TB CARE II, ayant supervisé des examens systématiques d'intervention tendant à l'amélioration de l'administration d'une thérapie préventive par isoniazide (PTI) à des enfants ayant été exposés à la tuberculose et/ou séropositifs, en vue de partager ces constatations et de contribuer à l'élaboration de ces lignes directrices.

Le Dr Farhana Amanullah a déclaré avoir été employée par l'Indus Hospital et avoir bénéficié d'un soutien non pécuniaire (déplacements pris en charge) dans le cadre du partenariat Halte à la tuberculose (Stop TB).

Le Dr Stephen Graham a été conseiller technique auprès de l'OMS pour la préparation des lignes directrices et a bénéficié d'un soutien sous la forme d'émoluments pour ses prestations de services, qui lui ont été versés par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires. Le Dr Graham a également signalé qu'il prévoit de mener des recherches cliniques et opérationnelles sur la tuberculose chez l'enfant qui sont incluses dans l'échéancier de recherches prioritaires identifiées dans le présent document de lignes directrices.



Le Dr Suzanne Hill a déclaré avoir été employée par l'OMS au bénéfice d'une aide accordée par la fondation Gates pour la promotion de l'utilisation appropriée des médicaments chez l'enfant, y compris pour le traitement de la tuberculose (2008-2011).

Le professeur Cleotilde How signale avoir été associée à la révision et publication de la nouvelle édition d'un ouvrage sur la tuberculose chez l'enfant, prestation pour laquelle elle n'a pas perçu de rémunération.

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS a examiné ces déclarations préalablement à la réunion et a considéré qu'aucune d'entre elles ne révélait de conflit d'intérêts. Le groupe de travail a examiné ces déclarations avant de mener ses délibérations et a opiné de même.

Le Dr Robert Gie, Mme Cornelia Jervis, le Dr Dya Erti Mustikawati, le Dr Joshua Olusegun Obasanya, le Professeur Elizabeth Maleche Obimbo le Dr Alena Skrahina ont déclaré n'avoir aucun lien risquant de donner lieu à un conflit d'intérêts dans ce domaine.

## **SPÉCIALISTES OU CONSEILLERS TECHNIQUES**

Le professeur Peter Donald et Mme Nicole Wong, membres des établissements d'enseignement qui ont passé au crible les bases factuelles dont on a tiré les recommandations contenues dans ces lignes directrices, ont siégé dans le groupe de travail en qualité de «spécialistes ou conseillers techniques» et ont présenté leurs conclusions. Le professeur Donald a signalé avoir fourni des services de conseil pour l'élaboration d'un nouveau médicament pour le traitement de la tuberculose produit par Otsuka Pharmaceuticals. Mme Wong a déclaré ne pas avoir de liens risquant de donner lieu à des conflits d'intérêts. Ni l'un ni l'autre n'a participé à l'élaboration de recommandations ayant un rapport avec l'examen des bases factuelles auquel ils ont procédé.

Toutes les déclarations afférentes aux risques de conflits d'intérêts ont été déposées auprès du secrétariat du Programme mondial et peuvent être consultées sur demande.

## REMERCIEMENTS

Le présent document rassemble des lignes directrices élaborées par consensus par le Programme mondial de l'OMS avec la contribution du Sous groupe de la tuberculose chez l'enfant et du partenariat Halte à la tuberculose (Stop TB).

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS exprime sa reconnaissance à l'égard des membres énumérés ci-après du Groupe de travail chargé de l'élaboration des lignes directrices (désignés ci-après le "groupe de travail").

Stephen Graham (de l'Université de Melbourne (Australie) et de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris (France) a dirigé l'équipe chargée de compiler, faire la synthèse et évaluer les bases factuelles sur lesquelles se fondent les récentes recommandations dont on envisage la révision.

Suzanne Hill a présidé la réunion du groupe de travail et en a ordonné les débats.

Des avis spécialisés ayant trait au dosage des médicaments ont été fournis par le professeur Peter Donald (Université de Stellenbosch, Le Cap (Afrique du Sud) et le Dr Susan Abdel-Rahman (Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri, États-Unis).

Des informations, et notamment des informations en retour sur des questions spécifiques ont été fournies par les membres du personnel de l'OMS suivants: Annemieke Brands, Dennis Falzon, Haileyesus Getahun, Malgosia Grzemska, Lisa Hedman, Christian Lienhardt, Lisa Nelson, Martina Penazzato, Mario Raviglione, Charalampos Sismanidis, Fraser Wares, Karin Weyer et Patrick Zuber.

Des informations utiles ont également été fournies par les membres du Groupe de révision externe (dont la liste suit).

D'autres informations en retour et un soutien ont été apportés par le Comité de révision des lignes directrices de l'OMS (présidence : Charles Penn; secrétariat : Susan Norris).

Tara Kedia (stagiaire à l'OMS venant du New Hampshire (Etats-Unis)) et Nicole Wong (de Monash University, Melbourne (Australie)) ont fourni leur appui pour la préparation du document.

Natacha Barras a fourni son appui pour ce qui est du secrétariat.

La révision de ces orientations, y compris la réunion du Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices, a été financée par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) en exécution de l'accord de collaboration TB CARE I No. AID-OAA-A-10-00020. Leur teneur ne reflète pas nécessairement le point de vue de l' USAID ou du gouvernement des États-Unis.

## COMITÉ DE RÉDACTION

Le comité de rédaction était constitué du Dr Stephen Graham, du Dr Malgosia Grzemska, du Dr Suzanne Hill, de Mme Tara Kedia et de Mme Nicole Wong.

Mme Annemieke Brands, le Dr Stephen Graham et le Dr Malgosia Grzemska ont assuré la finalisation du document après sa révision par le Comité de révision des lignes directrices de l'OMS.

## GROUPE DE L'ÉLABORATION DES LIGNES DIRECTRICES

### **Dr Stephen Graham** (chef de l'équipe d'analyse systématique)

Président du sous-groupe Tuberculose de l'enfant, Université de Melbourne, Centre for International Child Health, Flemington Road, Parkville, Melbourne, Etat de Victoria (Australie).

### **Dr Suzanne Hill** (présidence, détermination des méthodes)

Présidente du Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Gouvernement de l'Australie, Department of Health and Ageing, Canberra, Territoire de la capitale australienne (Australie).

### **Dr Susan Abdel-Rahman**

Pharmacologue pédiatre, Children's Mercy Hospitals and Clinics, Kansas City, Missouri (États-Unis).

### **Dr Lisa V Adams**

Doyen associé pour la Santé globale; Coordinatrice pour l' Initiative Santé globale; Professeur de médecine assistant, Section of Infectious Disease and International Health, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire (États-Unis).

### **Dr Farhana Amanullah**

Directeur, Pediatric TB Program, Department of Pediatrics, Indus Hospital, Karachi (Pakistan).

### **Professeur Robert Gie**

Department of Paediatrics & Child Health, University of Stellenbosch, Faculté de médecine, Tygerberg (Afrique du Sud).

### **Professeur Cleotilde How**

Professeur, Department of Pharmacology & Toxicology, Université des Philippines, Collège de médecine, Manille (Philippines).

### **Ms Cornelia Jervis**

Takoma Park, Maryland (États-Unis).

### **Dr Dyah Erti Mustikawati**

Directeur du Programme national de lutte contre la tuberculose, Ministère de la santé, Djakarta (Indonésie).

### **Dr Joshua Olusegun Obasanya**

Coordinateur national du programme de lutte contre la tuberculose et la lèpre, Ministère fédéral de la santé, Abuja (Nigeria).

### **Professeur Elizabeth Maleche Obimbo**

Université de Nairobi, Département de pédiatrie, Nairobi (Kenya).

### **Dr Alena Skrahina**

Vice-directrice, directrice scientifique, Centre de pneumologie scientifique et pratique et de recherche sur la tuberculose, Institut biélorusse de pneumologie et de recherche sur la tuberculose, Minsk (Belarus).

## SPÉCIALISTES OU CONSEILLERS TECHNIQUES

### **Professeur Peter Donald**

Faculté de médecine, Université de Stellenbosch, Tygerberg (Afrique du Sud).

### **Ms Nicole Wong**

Carlton North, Melbourne, Etat de Victoria (Australie).

## **GROUPE DE RÉVISION EXTERNE**

### **Dr Lucia Alvarez Hernandez**

Coordinateur pour les normes concernant les soins anti-tuberculeux, maladies infectieuses de l'enfance, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (CENAVECE), District fédéral (Mexique).

### **Dr Mercedes Becarra**

Professeur assistant, Département Santé globale et médecine sociale, Harvard Medical School, Boston, Massachusset (États-Unis).

### **Dr Andrew Brent**

Chargé de cours en formation clinique pour les maladies infectieuses, Nuffield Department of Clinical Laboratory Sciences, Université d'Oxford (Angleterre).

### **Dr Andrea Cruz**

Co-directeur de recherche associé, médecine pédiatrique d'urgence, Texas Children's Hospital, Houston, Texas (États-Unis).

### **Dr Anne Detjen**

Consultant technique, Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires, Bureau pour l'Amérique du nord, New York (États-Unis).

### **Mme Penny Enarson**

Responsable de la division santé pulmonaire de l'enfant, Union internationale contre la tuberculose et les maladies pulmonaires, Paris (France).

### **Dr Anthony Enimil**

Chef de clinique pédiatrique, Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, (Ghana).

### **Dr Reuben Granich**

Conseiller principal en soins et traitements, ONUSIDA, Genève (Suisse).

### **Ms Kate Greenaway**

Catholic Relief Services, Baltimore, Maryland, (États-Unis).

### **Dr Walter Haas**

Chef de l'unité des affections respiratoires, département d'épidémiologie des maladies infectieuses, Institut Robert Koch, Berlin (Allemagne).

### **Dr Barbara Hauer**

Unité des affections respiratoires, département d'épidémiologie des maladies infectieuses, Institut Robert Koch, Berlin (Allemagne).

### **Dr Peter Helbling**

Médecin conseil, Département de l'intérieur, Office fédéral de la santé publique, Maladies transmissibles, Berne (Suisse).

### **Dr Cornelia Hennig**

Médecin conseil pour la tuberculose, Bureau de l'OMS au (Viet Nam).

### **Dr Beate Kampmann**

Imperial College, Londres (Royaume-Uni).

### **Dr Senait Kebede**

Pédiatre et conseiller principal, Addis Abeba (Ethiopie) et Atlanta, Géorgie (États-Unis).

### **Dr Ejaz Khan**

Chef du département de pédiatrie, Shifa International Hospital, Islamabad (Pakistan).

**Dr Daniel Kibuga**

Médecin conseil pour la tuberculose, Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville (Congo).

**Dr Anna Mandalakas**

Professeure associée en pédiatrie, Section of Retrovirology and Global Health, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas (États-Unis).

**Dr Ben Marais**

Deputy-Director, Sydney Institute for Emerging Infectious Diseases and Biosecurity (SEIB) & Associate Professeur, Department of Paediatrics and Child Health, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Nouvelle-Galle-du Sud (Australie).

**Dr Surbhi Modi**

Médecin conseil, Pediatric HIV Team, Maternal and Child Health Branch, Division of Global HIV/AIDS, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie, (États-Unis).

**Dr Lulu Mussa Muhu**

Médecin conseil, Recherche et développement, Département Santé maternelle, infantile, de l'enfant et de l'adolescent, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).

**Dr Kazadi Mwayabo**

Catholic Relief Services, Baltimore, Maryland (États-Unis).

**Dr Lisa Nelson**

Médecin conseil, Département VIH/sida, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).

**Mr Peter Ngo'la Owiti**

Executive Director, Wote Youth Development Projects, Makueni, (Kenya).

**Dr Sally-Ann Ohene**

Administrateur national pour la tuberculose, Bureau de l'OMS à Accra (Ghana).

**Dr Kosuke Okada**

Association japonaise contre la tuberculose, Tokyo (Japon).

**Dr Ikushi Onozaki**

Médecin conseil, Suivi et évaluation de la tuberculose, Programme mondial de lutte contre la tuberculose (OMS), Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).

**Dr Iveta Ozere**

Agence nationale de la tuberculose et des maladies respiratoires, Cekule, Riga (Lettonie).

**Dr Andreas Sandgren**

Unité des avis scientifiques, Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Stockholm (Suède).

**Dr Kunrath Seak**

Association japonaise contre la tuberculose, Phnom Penh (Cambodge).

**Ms Zacharoula Srimuangboon** (Hara Mihalea)

Regional Senior Technical Officer, ACSM/PPM, PATH, Bangkok (Thaïlande).

**Dr Jeffrey Starke**

Bayler College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas (États-Unis).

**Dr Marina Tadolini**

Consultante indépendante, Bologne (Italie).

**Dr Jamhoih (Jamie) Tonsing**

FHI 360, Phnom Penh (Cambodge).

**Dr Dilrabo Ulmasova**

Centre national DOTS , Tachkent (Ouzbékistan).

**Dr Nguyen Viet Nhung**

Programme national de lutte contre la tuberculose, Hanoi (Viet Nam).

## **GROUPE DIRECTEUR DE L'ÉLABORATION DES LIGNES DIRECTRICES**

**Ms Annemieke Brands**, GTB/TSC

**Dr Malgosia Grzemska**, GTB/TSC

**Ms Lisa Hedman**, EMP/MAR

**Dr Christian Lienhardt**, GTB/PSI

**Dr Charalampos Sismanidis**, GTB/TME

**Dr Fraser Wares**, GTB/LDR

## ABRÉVIATIONS ET SIGLES

ABC	abacavir
ARV	antiretroviral
Sida	syndrome d'immunodéficience acquise
T-ARV	thérapie antirétrovirale
AZT	zidovudine
BCG	bacille de Calmette et Guérin (vaccin)
TMP - SMX	prophylaxie au co-trimoxazole
RXP	radiographie pulmonaire
EMB	éthambutol
EFV	éfavirenz
INH	isoniazide
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
IGRA	test de détection de l'interféron-gamma
TPI	traitement préventif par isoniazide
BCG-IRIS	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé au BCG
LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir
MDR-TB	tuberculose multipharmacorésistante
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
PNT	programme national de lutte contre la tuberculose
NVP	névirapine
PTME	prévention de la transmission [du VIH] de la mère à l'enfant
DPP	dérivé protéinique purifiée [de tuberculine]
RMP	rifampicine
RTV	ritonavir
TB/VIH	tuberculose associée à une infection par VIH
TDF	fumarate de ténofovir disoproxil
3TC	lamivudine

TSH	hormone de stimulation de la thyroïde
OMS	Organisation mondiale de la Santé
XDR-TB	tuberculose ultra pharmacorésistante
PZA	pyrazinamide



## DÉFINITIONS ET DISTINCTIONS

*Note:* Les définitions ci-après s'appliquent à certains termes et expressions tels qu'employés dans les présentes lignes directrices. Ces termes ou expressions peuvent avoir un sens différent dans d'autres contextes.

### Adolescent

Individu de 10 à 18 ans.

### Contexte d'infection par VIH et prévalence de la résistance aux médicaments de traitement de la tuberculose

Les situations de prévalence élevée d'infection par VIH se définissent comme étant celles dans lesquelles cette prévalence est  $\geq 1\%$  chez les femmes adultes enceintes ou  $\geq 5\%$  chez les personnes atteintes de tuberculose. L'OMS n'a pas prévu de définir des valeurs basses, intermédiaires ou élevées de prévalence de la résistance à l'isoniazide: ce sera aux programmes nationaux de définir de telles valeurs pour le pays considéré.

### Enfant

Individu de 0 à 10 ans.

### Contact proche

Situation d'une personne qui, sans être membre du foyer du premier cas détecté, a été en présence de ce cas dans un espace clos - à l'occasion d'une réunion sociale, sur un lieu de travail, dans un local, etc. - pendant des périodes prolongées au cours des 3 mois ayant précédé l'épisode de traitement considéré.

### Contact

Situation de toute personne ayant été exposée à un premier cas détecté.

### Évaluation clinique des contacts

Processus systématique de dépistage de la tuberculose évolutive ou de diagnostic d'immunité chez les contacts. Il est procédé à une évaluation clinique si les résultats d'identification des contacts et la détermination des priorités font apparaître des risques de contamination par la tuberculose ou de déclenchement d'une de ses formes évolutives. Pour les besoins des présentes lignes directrices, la définition de l'évaluation clinique des contacts recouvre, au minimum, une évaluation plus poussée des symptômes compatibles avec la tuberculose. D'autres composantes peuvent inclure:

- un examen plus poussé des antécédents;
- un examen médical;
- une analyse microbiologique d'échantillons prélevés sur les sites suspects;
- des examens radiographiques; et
- des tests diagnostiques à caractère invasif.

Le déploiement de telles mesures dépendra des conditions cliniques et des ressources disponibles. En outre, en fonction des conditions épidémiologiques et

des ressources disponibles, un test d'intradermoréaction à la tuberculine ou un test par détection de la production d'interféron gamma (IGRA) pour la recherche de l'infection tuberculeuse latente peut faire partie de l'évaluation clinique.

### **Identification des sujets contacts [dans l'entourage du malade] et détermination de l'ordre de priorité de leur prise en charge**

Procédure systématique d'identification des sujets contacts ayant ou risquant fortement d'avoir contracté la tuberculose. Pour les besoins des présentes orientations, l'identification des sujets contacts et la détermination d'un ordre de priorité concernant leur prise en charge prévoit un interrogatoire du premier cas détecté visant à obtenir l'identité des personnes de son entourage ayant été à son contact et leur âge et à évaluer les risques que ces personnes encourent de développer la tuberculose, puis à déterminer (en règle générale sur la base de symptômes compatibles avec la tuberculose) les personnes pour lesquelles un examen clinique est indiqué.

### **Investigation des contacts**

Procédure systématique visant à identifier les cas précédemment non diagnostiqués de tuberculose parmi les personnes ayant été au contact d'un cas avéré. Dans certains contextes, l'objectif inclura le dépistage de la forme latente d'infection par tuberculose, de manière à identifier les candidats possibles à un traitement préventif. L'investigation des contacts comprend deux composantes - l'identification et attribution d'un rang de priorité, et l'évaluation clinique.

### **Sujet contact faisant partie de l'entourage**

Personne ayant séjourné dans le même espace clos que le cas avéré pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes diurnes fréquentes ou prolongées au cours des trois mois ayant précédé le début de l'épisode de traitement en cours.<sup>1</sup>

### **Cas avéré**

premier cas identifié d'un épisode nouveau ou récurrent de tuberculose affectant une personne de quelque âge que ce soit dans un foyer donné ou autre situation comparable comportant un risque de contamination d'autres personnes. Un cas avéré est un cas à partir duquel est centrée l'investigation des contacts possibles (mais il n'est pas nécessairement le cas initial).

### **Nourisson**

Enfant de moins d'un an.

### **Infection**

L'infection par *Mycobacterium tuberculosis* peut survenir après avoir été en contact avec une personne atteinte de la tuberculose active et signifie que la bactérie est présente dans l'organisme de la personne nouvellement infectée. Beaucoup de personnes sont infectées mais continuent à se porter normalement tandis que certaines développent la forme active de la maladie. Lorsqu'un individu a été infecté mais ne manifeste aucun signe ou symptôme de la maladie à l'observation clinique

<sup>1</sup> Note: Les définitions ci-après s'appliquent à certains termes et expressions tels qu'employés dans les présentes lignes directrices. Ces termes ou expressions peuvent avoir un sens différent dans d'autres contextes.

ou au dépistage à fins diagnostiques, on parle de forme «latente» de tuberculose ou d'infection tuberculeuse latente (ITL).

### **Nouveau-né**

Individu de moins de 28 jours.

### **Thérapie préventive**

Traitement proposé à des sujets contacts considérés comme risquant de développer la tuberculose suite à une exposition à une source possible d'infection, en vue de réduire ce risque. S'il est un fait que, selon l'usage, on parle de «thérapie préventive», il s'agit en l'occurrence d'un traitement de la forme latente de l'infection tuberculeuse.

### **Recherche des contacts en amont (enquête sur le contaminateur - recherche du cas source)**

Recherche des contacts menée parmi les membres de l'entourage d'enfants infectés par la tuberculose en vue d'identifier et le cas échéant traiter le cas source et d'identifier les autres personnes ayant pu être infectées.

### **Cas source**

Personne porteuse d'une infection tuberculeuse (présentant en général un frottis d'expectorations positif ou pour laquelle une culture est positive), qui transmet l'infection à une ou plusieurs personnes.

### **Définitions standard des cas types de tuberculose chez l'enfant**

La définition des cas est déterminée par: le siège anatomique de la maladie, l'historique des traitements antérieurs, la pharmacorésistance et la séropositivité. La classification utilisée pour les enfants aux fins de la déclaration est la même que pour toutes les autres classes d'âge. Les définitions concernant les cas sont énumérées à l'Annexe 2.

### **Résultats des traitements**

Les catégories de résultats des traitements utilisées aux fins de la déclaration et du signalement sont les mêmes pour les enfants que pour les autres groupes. Ces catégories sont énumérées et examinées de manière plus approfondie à l'Annexe 2.

### **«Tuberculose-maladie» (en fait: tuberculose active)**

Se réfère à la maladie qui se déclare chez un sujet infecté par *Mycobacterium tuberculosis*. Se caractérise par certains signes et symptômes cliniques, confirmés ou non par des examens biologiques ou radiologiques.

Note: Les qualificatifs "active" et "latente" sont sujets à controverse. Ils ne sont pas universellement acceptés en ce sens qu'ils impliquent une distinction nette alors qu'en fait, de l'infection à la maladie, la continuité est absolue, surtout chez les enfants. Toutefois, cette catégorisation est utile pour organiser une gestion appropriée, et elle est pratiquée en règle générale sur la base de la présence ou de l'absence de signes ou symptômes cliniques caractéristiques, des données biologiques et des examens radiologiques.

## RÉSUMÉ D'ORIENTATION

D'importants ajouts ou changements apportés récemment aux lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant ont rendu nécessaire de réviser la première édition de l'ouvrage publié par l'OMS en 2006 sous le titre *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*.

Comme pour les lignes directrices de 2006, ce document s'adresse aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, aux pédiatres et autres professionnels de la santé des pays à revenu intermédiaire ou modeste; il ne vise pas à fournir des recommandations aux pays à revenu élevé et à faible prévalence de tuberculose. Cette distinction est particulièrement importante par rapport à la démarche diagnostique et à la recherche des contacts.

Des lignes directrices cohérentes et d'actualité sont importantes pour l'élaboration et la mise en œuvre d'une politique et de pratiques d'amélioration de la prise en charge d'enfants atteints de tuberculose et d'enfants dont la famille est concernée par la tuberculose. On reconnaît de plus en plus l'importance qu'occupent les enfants dans l'expansion de la stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose lancée en 2006 et actuellement en cours de révision avec en ligne de mire les années postérieures à 2015.

Le présent résumé recense les recommandations de la deuxième édition des lignes directrices et met en relief les principaux changements opérés par rapport à l'édition 2006 (première édition)(ces changements étant signalés par la mention «nouveau» dans le résumé des recommandations figurant ci-après. Les chapitres qui font suite au résumé fournissent des précisions complètes sur les approches préconisées par l'OMS en ce qui concerne la prévention, le diagnostic et le traitement.

Il a été procédé à une réactualisation des recherches bibliographiques du domaine et, pour toutes les recommandations, des données nouvelles ont été intégrées dans les bases factuelles existantes. Dans le cadre de l'élaboration des présentes lignes directrices, le Groupe a émis des recommandations fortes, qui sont motivées par la qualité médiocre ou très médiocre des bases factuelles, du fait que les enfants sont rarement inclus dans les essais cliniques et qu'ils endurent une part disproportionnée de souffrance parce qu'en ce qui les concerne, le taux de dépistage et de traitement est plus faible. Même si peu de bases factuelles révèlent un profit direct pour les enfants, le Groupe est confiant que les données cliniques concernant les adultes peuvent sans danger être extrapolées aux enfants, et que le bénéfice sanitaire individuel et collectif d'un traitement des enfants atteints de tuberculose prévaut largement sur ses effets négatifs possibles. Les réflexions et les décisions du groupe concernant chacune des recommandations sont reproduites dans l'Annexe 1.

## RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

### Chapitre 3. Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

#### Le test Xpert MTB/RIF en tant qu'outil diagnostique de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine chez l'enfant

##### ■ **Recommandation 1** (nouveau)

**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 (tuberculose MR) ou une tuberculose associée à l'infection par VIH**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

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. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

##### ■ **Recommandation 2** (nouveau)

**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**

(Recommandation avec réserve, reconnaissant des implications majeures en termes de ressources, qualité très médiocre des bases factuelles)

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. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

#### Le test Xpert MTB/RIF en tant qu'outil diagnostique de la tuberculose extrapulmonaire chez l'enfant

##### ■ **Recommandation 3** (nouvelle)

**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.**

(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles)

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. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

■ **Recommandation 4 (nouvelle)**

**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 diagnostic initial à partir d'échantillons de liquide céphalorachidien chez l'enfant suspect de méningite tuberculeuse**

(Recommandation forte, considérant l'urgence d'un diagnostic rapide, qualité très médiocre des bases factuelles)

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.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.

■ **Recommandation 5 (nouvelle)**

**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 latente chez l'enfant ou pour l'élaboration du diagnostic chez l'enfant (y compris séropositif) présumé atteint de tuberculose-maladie**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles).

Source: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)

■ **Recommandation 6 (nouvelle)**

**Les tests diagnostiques sérologiques du commerce ne devraient pas être utilisés chez les enfants suspects de tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire active, qu'ils soient par ailleurs infectés par VIH ou non**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles concernant l'utilisation de tests diagnostiques sérologiques du commerce)

Source: *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement.* Genève, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5)

■ **Recommandation 7 (Cette recommandation reste inchangée par rapport à l'édition 2006.)**

**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**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles.)

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.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)

## Chapitre 4. Traitement de la tuberculose chez l'enfant

- **Recommandation 8** (mise à jour par rapport au document de 2010 intitulé «*Rapid advice [...]*», avec de nouvelles posologies en ce qui concerne l'isoniazide)

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)

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Sources:

1. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

2. Source de la posologie mise à jour pour l'isoniazide: Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazide, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised WHO recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:5560-5567.

- **Recommandation 9** (nouvelle)

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 VIH et/ou à faible prévalence de résistance à l'isoniazide <sup>1</sup> 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.

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

- **Recommandation 10** (nouvelle)

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 devraient être traités par quadrithérapie IREP (Isoniazide - Rifampicine - Éthambutol - Pyrazinamide) pendant 2 mois, suivie d'un traitement par deux médicaments associés

<sup>1</sup> Voir la partie « Définitions et distinctions ».

<sup>2</sup> Il s'agit des pays, régions ou zones dans lesquelles la prévalence de l'infection par VIH chez les femmes adultes enceintes est  $\geq 1\%$  ou, chez les patients atteints de tuberculose,  $\geq 5\%$ .

**(Isoniazide - Rifampicine) pendant quatre mois, suivant les posologies indiquées dans la recommandation 8**

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Recommandation 11 (nouvelle)**

**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.**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Recommandation 12 (nouvelle)**

**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)**

(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)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Recommandation 13 (nouvelle)**

**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*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Recommandation 14 (nouvelle)**

**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.**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Genève Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## Chapitre 5. Prévention de la tuberculose chez l'enfant

### *Vaccination par le BCG*

#### ■ **Recommandation 15** (nouvelle)

**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.**

(Ni le niveau de cette recommandation ni la qualité des bases factuelles n'ont été évalués)

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*

#### ■ **Recommandation 16** (nouvelle)

**Le vaccin par BCG ne doit pas être administré aux enfants infectés par VIH**

(Ni le niveau de cette recommandation ni la qualité des bases factuelles n'ont été évalués)

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*

#### ■ **Recommandation 17** (nouvelle)

**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 ne présentent pas les symptômes suggérant une telle infection**

(Ni le niveau de cette recommandation ni la qualité des bases factuelles n'ont été évalués)

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*

### *Identification et prise en charge des sujets contacts*

#### ■ **Recommandation 18** (nouvelle)

**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 présentant des symptômes suggérant une tuberculose,**

<sup>1</sup> Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) n'applique pas la méthodologie GRADE pour l'évaluation de la qualité des bases factuelles. En conséquence, les recommandations ayant trait au BCG n'ont pas été ainsi qualifiées.

- 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

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Recommandation 19** (nouvelle)

**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 cinq ans

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Recommandation 20** (nouvelle)

**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**

(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2012.9)

Traitement préventif à l'isoniazide (TPI)

■ **Recommandation 21** (nouvelle)

**Les enfants de moins de cinq 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 six mois (10 mg/kg par jour, de 7 à 15 mg/kg, pour une dose maximale de 300 mg/jour)**

(Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Recommandation 22** (nouvelle)

**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**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Recommandation 23** (nouvelle)

**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 présentent 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**

(Recommandation avec réserve, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Recommandation 24** (nouvelle)

**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**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

## **Chapitre 6. Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH**

■ **Recommandation 25** (nouvelle)

**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 six 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**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)

- **il peut être proposé une thérapie préventive par isoniazide sur six 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**

(Recommandation avec réserve, qualité médiocre des bases factuelles)

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.

■ **Recommandation 26** (nouvelle)

**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)**

(Recommandation forte, qualité médiocre à moyenne des bases factuelles se rapportant à l'administration d'un traitement intermittent chez l'enfant)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## Chapitre 7. Prise en charge des formes pharmacorésistantes de tuberculose chez l'enfant

■ **Recommandation 27** (nouvelle)

**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**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## Chapitre 8. Application et mise en oeuvre par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT); soins intégrés

*La déclaration des cas*

■ **Recommandation 28** (Cette recommandation n'a pas changé par rapport à l'édition 2006.)

**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)**

(Il n'a pas été déterminé de niveau pour cette recommandation: elle est fondée sur des pratiques cliniques validées)

Sources: *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371)

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

## PRINCIPAUX CHANGEMENTS PAR RAPPORT À LA PREMIÈRE ÉDITION (2006)

Tableau 1. Sommaire des principaux changements

Au **chapitre 3**, relatif au diagnostic de la tuberculose chez l'enfant, la deuxième édition aborde certains progrès récents dans le domaine du diagnostic, comme les techniques de culture rapide et les techniques génotypiques (de biologie moléculaire) (telles que la technique Xpert MTB/RIF), qui améliorent le dépistage de *Mycobacterium tuberculosis*, et l'application de ces techniques aux enfants. .

Le **chapitre 4**, relatif au traitement de la tuberculose chez l'enfant, inclut les nouveaux dosages recommandés depuis la révision en 2010 pour les trois médicaments utilisés le plus couramment dans le traitement en première ligne de la tuberculose chez l'enfant – l'isoniazide, la rifampicine et la pyrazinamide. Depuis 2006, de nouvelles bases factuelles font apparaître que des dosages plus élevés sont nécessaires pour parvenir aux concentrations thérapeutiques chez le jeune enfant. En 2012, le dosage pour l'isoniazide a été à nouveau révisé à l'issue d'un nouveau bilan des résultats des traitements d'enfants comparant les anciens dosages et les nouveaux.

Cette deuxième édition accorde une attention plus particulière à la prévention de la tuberculose chez l'enfant. Le **chapitre 5** aborde la vaccination par le BCG, l'investigation des contacts et l'enrayement de l'infection.

Les nouvelles bases factuelles ont incité à ajouter dans cette deuxième édition un chapitre (le **chapitre 6**) consacré à la prise en charge de la tuberculose chez les enfants séropositifs: chez les enfants qui vivent avec l'infection par VIH, les risques d'exposition à la tuberculose, d'infection par la tuberculose, de progression de la maladie et de morbidité ainsi que de mortalité liée à la tuberculose sont plus élevés.

Dans cette deuxième édition, une plus grande attention est accordée à la prise en charge des enfants atteints de tuberculose pharmacorésistante (**Chapitre 7**). L'OMS a publié des lignes directrices afférentes à la conception du diagnostic et du traitement d'une tuberculose pharmacorésistante sur la base de l'expérience faite avec les adultes ; leur version la plus récente a été mise à jour en 2011. Le chapitre 7 décrit le traitement des formes mono-, poly- et multi- résistantes de tuberculose.

S'agissant de l'application et de la prise en charge par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, le **chapitre 8** donne plus de détails sur les mesures à prendre au niveau mondial comme au niveau national. Il met en relief l'importance de la déclaration des cas, la nécessité de la formation et le rôle des soins intégrés.

Dans le cadre du processus de mise à jour des lignes directrices, il a été pris note des domaines dans lesquels actuellement les bases factuelles sont insuffisantes et la poursuite des recherches est nécessaire. Une synthèse des priorités en matière de recherche figure au **Chapitre 9**.

L'**Annexe 2** présente les définitions récemment révisées à utiliser pour la déclaration en ce qui concerne les cas de tuberculose et l'issue du traitement.

L'**Annexe 5** fournit des lignes directrices provisoires pour le traitement de la tuberculose chez le jeune enfant (masse pondérale inférieure à 25 kg) en utilisant les combinaisons à doses fixes actuellement disponibles (RMP/INH/PZA 60/30/150) et les dosages correspondants par catégorie de poids.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Ce chapitre expose la finalité de cette deuxième édition des Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, et il précise à quelle audience cette deuxième édition s'adresse. Il aborde la différence entre la tuberculose chez l'enfant ou l'adolescent et la tuberculose chez l'adulte et il propose aussi une estimation de la charge que représente la tuberculose touchant les enfants.

## 1.2 LA FINALITÉ DE LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT), les pédiatres et autres professionnels de la santé ont besoin de lignes directrices pour la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et pour la prise en charge des enfants vivant dans des familles affectées par la tuberculose. Les différences notables dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et chez l'adulte sont exposées dans la partie 1.4.

La première édition des lignes directrices, publiée en 2006, s'est avérée déterminante par l'aide qu'elle a fournie aux PNT intervenant dans des contextes de faible ou moyen revenu, pour l'élaboration de directives nationales afférentes à la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant ou pour la révision des directives existantes. Depuis 2006, l'OMS a publié de nombreuses recommandations concernant la prise en charge des enfants infectés par la tuberculose uniquement ou par la tuberculose et le VIH simultanément, et des enfants vivant dans des familles affectées par la tuberculose et le VIH ; cette deuxième édition procure une consolidation en un seul et même document de toutes les recommandations pertinentes.

Cette nouvelle édition a été conçue pour parvenir à une progression des résultats en termes de dépistage et de traitement, et aussi en termes de déclaration, par les PNT, des cas de tuberculose concernant des enfants.

## 1.3 AUDIENCE VISÉE

Le présent document a pour but de fournir des lignes directrices aux PNT, aux pédiatres et autres professionnels de la santé, y compris du secteur privé à but lucratif, de même qu'aux organismes non gouvernementaux et aux autres institutions de la société civile, sur la mise en œuvre et la gradation des activités de prévention, de soins et d'enrayement de la maladie. Les recommandations contenues dans cet ouvrage auront également des incidences déterminantes sur les orientations stratégiques et sur les activités des programmes de santé maternelle et infantile et des services assurant la prise en charge de l'infection par VIH. La diffusion de ce document sera assurée par les bureaux régionaux de l'OMS et par le sous-groupe de la tuberculose chez l'enfant.

Comme pour l'édition 2006, ce document s'adresse aux pays à revenu faible ou de niveau intermédiaire dans lesquels le niveau de la charge de tuberculose est moyen à élevé ; il n'a pas vocation à fournir des recommandations aux pays à revenu élevé présentant une faible prévalence de tuberculose. Cette distinction est particulièrement importante en ce qui concerne la démarche diagnostique et celle de l'investigation des contacts.

Les lignes directrices ont été conçues pour orienter l'élaboration ou la révision des directives nationales, de telle sorte que les enfants infectés par la tuberculose et ceux qui sont atteints par la maladie soient identifiés aussi tôt que possible et pris en charge de manière efficace,

en s'appuyant sur les meilleures bases factuelles disponibles. Elles devraient faciliter le déploiement et l'intensification de la politique et de l'action qui s'exerce actuellement dans ce domaine, notamment en ce qui concerne l'investigation des contacts et la thérapie préventive par isoniazide (TPI). Enfin, elles devraient contribuer à réduire l'écart entre politique et pratique.

#### **1.4 EN QUOI LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT DIFFÈRE-T-ELLE DE CHEZ L'ADULTE?**

Les enfants peuvent développer la tuberculose-maladie à tout âge mais, dans les pays où cette maladie sévit de manière endémique, plus souvent de l'âge d'un an à l'âge de quatre ans. La tuberculose pulmonaire est la forme la plus courante de tuberculose chez l'enfant. La tuberculose extra pulmonaire est, elle aussi, commune (30 à 40% des cas) et elle peut affecter un très vaste éventail de sièges. Les enfants qui développent la tuberculose-maladie le font en général dans l'année qui suit leur infection (1), ce qui explique pourquoi, dans une population considérée, la manifestation de la tuberculose chez les enfants est un indicateur de la transmission récente et actuelle de *M. tuberculosis* dans l'ensemble de cette population. Les nourrissons et les jeunes enfants (notamment ceux de moins de deux ans) sont davantage exposés au risque de développer une maladie grave, diffuse et caractérisée par une morbidité et une mortalité élevées. Chez les nourrissons, le délai entre infection et manifestation de la maladie peut être plus court que chez les enfants d'un certain âge, et sa forme de manifestation peut-être plus aiguë.

L'adolescence est liée à un risque accru de contracter la tuberculose, qui se manifeste alors en règle générale sous la forme de la maladie pulmonaire affectant les adultes, avec frottis expectoration positif. La tuberculose chez les adolescents est souvent infectieuse et, à ce titre, source de transmission.

Après exposition à un cas source originaire de l'infection, la plupart des enfants immunocompétents manifestent les symptômes non spécifiques d'une maladie chronique. La manifestation chez les nourrissons peut être plus aiguë, s'assimilant à celle d'une pneumonie aiguë sévère, à caractère récurrent ou persistant. Il faut suspecter la tuberculose en présence d'une réponse médiocre aux antibiotiques classiques appropriés. Dans de telles situations, il y a bien souvent un cas source identifiable - souvent la mère ou la personne qui s'occupe de l'enfant.

Les enfants atteints de tuberculose, en particulier les enfants d'un certain âge et les adolescents, peuvent être contagieux, encore que la plupart ne le soient pas. Il faut voir dans la tuberculose chez l'enfant moins un problème infectieux majeur que l'indicateur d'une transmission récente ou actuelle de *M. tuberculosis* dans la population concernée.

D'une manière générale, il n'a pas été accordé jusque-là d'attention spécifique aux adolescents – en tant que groupe à risque spécifique – dans les lignes directrices relatives au traitement de la tuberculose, alors que cela serait justifié. Il est reconnu que la tuberculose chez l'adolescent - seule ou associée à l'infection par VIH - est largement similaire à ses manifestations chez l'adulte, s'agissant par exemple de ses manifestations cliniques, du dosage des médicaments et de la prise en charge de la maladie. Mais les adolescents sont un groupe particulièrement vulnérable non pas simplement par rapport à la maladie : ils posent souvent plus de difficulté sur le plan psychologique et social, sur le plan de l'autonomie et sur celui de l'adhésion ou observance, et le transfert satisfaisant de leur prise en charge non plus par la médecine pédiatrique mais par celle des adultes en est d'autant plus délicat. Les adolescents affectés par la tuberculose développent souvent la maladie sous les mêmes formes que l'adulte et peuvent donc fort bien être contagieux.

## 1.5 ASPECTS ÉTHIQUES

Les enfants forment une partie de la population particulièrement vulnérable, et leurs droits doivent être respectés. Les aspects éthiques fondamentaux qui entrent en considération avec le déploiement des stratégies de lutte contre la tuberculose ou de recherche sont aussi importants et aussi pertinents en ce qui les concerne qu'en ce qui concerne les individus appartenant à n'importe quelle autre classe d'âge. Aux autorités publiques, il incombe d'assurer un accès universel à des moyens de diagnostic et de traitement de la tuberculose qui soient de haute qualité et aussi d'affronter les déterminants sociaux essentiellement responsables de la diffusion de la maladie. À la société dans son ensemble, il incombe de soutenir l'action de diagnostic et de traitement de la tuberculose, de rester vigilante sur la question de l'égalité d'accès aux soins de santé et, enfin, de soutenir l'action de prévention de la tuberculose et de dépistage des cas et ce, dans un climat exempt de toute stigmatisation comme de toute discrimination.

## 1.6 LA CHARGE QUE REPRÉSENTE LA TUBERCULOSE CHEZ LES ENFANTS

La plupart des cas de tuberculose chez l'enfant sont constatés dans les pays où cette maladie sévit de manière endémique, mais la valeur exacte de la charge que représente la tuberculose chez l'enfant est inconnue. En 2012, l'OMS estimait qu'à l'échelle mondiale, le nombre des cas de tuberculose chez l'enfant (de moins de 15 ans) s'établissait à 530 000, et celui des décès imputables à la tuberculose (d'enfants non infectés par VIH) à 74 000, chiffres représentant respectivement 6% et 8% des chiffres totaux correspondants (2).

## RÉFÉRENCES

1. Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8:392-402.
2. Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

---

En 2015, l'OMS estimait qu'à l'échelle mondiale, le nombre des cas de tuberculose chez l'enfant (de moins de 15 ans) s'établissait à au moins 1 million, et celui des décès imputables à la tuberculose à 210,000 (dont 40,000 enfants atteints du VIH). Rapport 2016 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Genève, Organisation mondiale de la Santé.



## 2. MÉTHODOLOGIE

### 2.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Cette deuxième édition des *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose* a été élaborée conformément aux procédures suivies par l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices à partir de bases factuelles. Depuis 2008, l'OMS a adopté la méthodologie GRADE («Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation»), qui permet d'attribuer une valeur à la qualité d'un ensemble de données, d'élaborer des recommandations et de disposer d'un retour d'informations sur celles-ci. L'OMS utilise la méthodologie GRADE parce que celle-ci incarne des normes internationalement reconnues d'élaboration transparente de recommandations (1). On décrit, dans le présent chapitre, le processus de réactualisation des lignes directrices et l'on y donne également des informations sur leur péremption dans le temps.

### 2.2 LA PROCÉDURE SUIVIE POUR LA RÉACTUALISATION DE L'ÉDITION 2006

À la demande des États Membres et des autres parties prenantes, s'appuyant sur le cadre procuré par l'édition de 2006, le Groupe de travail de l'OMS sur l'élaboration des lignes directrices (voir la partie «remerciements») a passé en revue toutes les recommandations existantes qui avaient un rapport avec la tuberculose chez l'enfant et il a également pris en considération toute une somme de documents de politique et de directives publiés récemment par l'OMS.

Le groupe de travail a également identifié comme prioritaires et examiné pour les inclure dans cette deuxième édition les aspects suivants:

- l'utilisation de nouveaux moyens de diagnostic tel que le test Xpert MTB/RIF chez les enfants;
- l'utilisation des tests de détection de l'interféron gamma (IGRA) pour le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant et de l'infection par tuberculose;
- les posologies révisées applicables aux enfants et les directives provisoires visant l'utilisation des formulations existantes de médicaments antituberculeux pour les enfants;
- la vaccination par le BCG dans les contextes d'infection endémique par VIH;
- l'investigation des contacts et les recommandations de traitement préventif intermittent (IPT) en ce qui concerne les enfants vivant avec le VIH;
- le traitement des formes multirésistantes de tuberculose (MDR-TB) chez l'enfant.

Les recommandations existantes contenues dans les publications détaillées ci-après, qui ont été approuvées par le Comité de révision des lignes directrices de l'OMS, ont été consultées au fil de ce processus (elles sont présentées par ordre chronologique de publication):

- *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. Geneva, World Health Organization, 2009.
- *Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months - 14 years)*. Geneva, World Health Organization, 2009.
- *Policy statement on HIV testing and counselling in health facilities for refugees, internally displaced persons and other persons of concern to UNHCR*. Geneva, Office of the United Nations High Commissioner for Refugees, 2009.

- *Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009.
- *Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.16).
- *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
- *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes,* 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
- *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5).
- *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.
- *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18).
- *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries.* Geneva, World Health Organization 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
- *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders.* Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)
- *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach.* Geneva, World Health Organization, 2013.
- *Définitions et cadre de notification pour la tuberculose - Révision 2013.* Genève. Organisation mondiale de la Santé (WHO/HTM/TB/2013.2)
- *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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.

Il convient de noter que bon nombre de ces lignes directrices concernent la lutte contre la tuberculose - seule ou associée à l'infection par VIH - dans le cadre des programmes de prise en charge de la tuberculose chez l'adulte. Les enfants sont implicitement inclus en ce sens que la question de la lutte contre la tuberculose - seule ou associée à l'infection par VIH - au sens le plus large possible revêt une importance capitale, mais il convient de noter que ce ne sont pas toutes les lignes directrices qui s'appliquent aux enfants. De surcroît, le manque de données concernant les enfants a pour effet que certaines recommandations visant les adultes et les adolescents incluent aussi les enfants avec cette réserve que les données de fait sont insuffisantes pour fonder une politique similaire en ce qui les concerne. Sur les conseils du comité, deux personnes source appartenant aux milieux scientifiques ont été retenues pour procéder à un passage en revue systématique de ce qui a été publié sur le

sujet depuis janvier 2010 ou bien après la date de publication des lignes directrices et autres documents de politique de l'OMS énumérés ci-dessus. Au moyen de PubMed et de MEDLINE, ils ont passé en revue les études pertinentes concernant les pays à revenus de niveau faible ou intermédiaire de toutes les régions de l'OMS ainsi que celles provenant de sources plus courantes. Les études pertinentes non postérieures à juillet 2012 ont été identifiées au moyen d'une combinaison de termes de recherche (tuberculose ; enfant; pédiatrie ; diagnostic ; IGRA; Xpert; techniques diagnostiques moléculaires ; prévention ; thérapeutique ; rifampine ou rifampicine; isoniazide; pyrazinamide; éthambutol; streptomycine; vaccin; BCG; VIH; antirétroviral; dépistage ; pharmacorésistant ; multirésistant). Ces termes de recherche ont été utilisés selon un certain éventail de combinaisons de sensibilité et de spécificité. Les listes de référence des études ainsi explorées ont elles aussi été passées en revue afin d'identifier toute nouvelle étude pouvant avoir un lien avec les recommandations.

Pour chaque recommandation, on a établi une synthèse de toutes nouvelles bases factuelles, puis un descriptif des avantages et des inconvénients, et de toutes les autres considérations pouvant avoir leur utilité dans son évaluation et sa notation.

Pour le passage en revue et les méta-analyses des démarches diagnostiques, on a utilisé QUADAS, s'agissant de l'évaluation de la qualité des bases factuelles récentes. Quant à la qualité des bases factuelles récentes issues des études d'évaluation de diagnostics, on a utilisé STARD et, pour les études cas-témoins et les études par cohorte, une version modifiée de la Newcastle-Ottawa Scale.

Il a été constitué un groupe de travail sur l'élaboration des lignes directrices (le «groupe de travail»), incluant le président du sous-groupe tuberculose de l'enfant du partenariat Halte à la tuberculose, des pédiatres, des directeurs de programme national de lutte contre la tuberculose, des pharmacologues, pour réaliser la synthèse et l'évaluation des bases factuelles sous-jacentes aux recommandations susceptibles de faire l'objet d'une révision. Les déclarations de conflit d'intérêts ont été recueillies et examinées avant de constituer le groupe de travail; il a également été clairement signifié que tout changement survenant pendant le processus d'élaboration des lignes directrices qui risquerait de constituer un conflit d'intérêts devrait être signalé au secrétariat.

Les membres du groupe de travail se sont rencontrés du 17 au 19 juillet 2012 sous la présidence d'un spécialiste en méthodologie dans le cadre d'une réunion conçue à cet effet. Chacun a présenté sa déclaration de risques de conflit d'intérêts et l'examen de ces déclarations n'a pas fait ressortir de risques de cette nature (voir la partie intitulée «Déclarations afférentes aux risques de conflits d'intérêts»).

Les résultats du processus de passage en revue systématique ont été présentés au cours de la réunion. Le groupe de travail a évalué tout élément de fait devenu accessible postérieurement à la publication de chaque recommandation. Cette évaluation s'est fondée sur la qualité de ces éléments de fait nouveaux, les valeurs pour les patients et les préférences de ceux-ci, les coûts, et enfin sur une appréciation des compromis acceptables entre avantages et inconvénients. Finalement, les recommandations ont été soit acceptées inchangées soit révisées.

Dans le cadre de ce processus de synthèse, le groupe de travail a été assisté de référents des institutions universitaires, qui n'avaient cependant pas le droit de vote. Le groupe est convenu qu'aucune question autre n'appelait un examen susceptible de donner lieu à l'élaboration de nouvelles recommandations.

La méthodologie GRADE a servi à évaluer la qualité des bases factuelles ainsi que le degré de force à attribuer aux recommandations.

Les données de fait et les considérations sous-jacentes à chaque recommandation révisée par le groupe de travail sont présentées dans l'annexe 1. Les recommandations ont été classées comme suit:

- *Recommandation forte* – les effets désirables d’une adhésion à la recommandation l’emportent incontestablement sur les effets secondaires. Dans la présente édition, les recommandations fortes sont formulées en employant les termes «doit/doivent» ou «ne doit pas/ne doivent pas», sans évoquer d’alternative.
- *Recommandation avec réserve* – les effets désirables d’une adhésion à la recommandation l’emportent probablement sur les effets secondaires mais les arbitrages entre le pour et le contre restent aléatoires. Les raisons d’une telle incertitude peuvent être:
  - le manque de bases factuelles de haute qualité à l’appui de la recommandation;
  - le caractère limité des bienfaits de l’application de la recommandation;
  - des coûts que les avantages ne justifient pas;
  - une estimation imprécise des avantages.

Le groupe a eu à se demander si les recommandations existantes, dont certaines sont fondées sur des données ayant trait à des adultes, pouvaient être extrapolées en toute confiance aux enfants. Dans certains cas, le groupe a fait cette extrapolation avec une certaine confiance, en particulier lorsque l’on disposait de données directement applicables aux enfants. Dans d’autres cas, le groupe a estimé que de plus amples études étaient nécessaires avant de pouvoir confirmer une recommandation forte. Lorsque que les bases factuelles se sont avérées faibles ou déficientes, des directions de recherche ont été suggérées pour l’avenir (voir chapitre 9).

S’appuyant sur les nouvelles bases factuelles, le groupe de travail a modifié les recommandations existantes dans les domaines suivants:

- - le traitement préventif par isoniazide (TPI) chez les enfants vivant avec le VIH; et,
- - une plage posologique plus faible concernant l’isoniazide.

Les bases factuelles les plus récentes concernant l’utilisation de diagnostics moléculaires rapides de la tuberculose chez l’enfant ont été revues en mai 2013 par un groupe d’experts distinct.

Les autres recommandations existantes ont été soit approuvées dans leur intégralité soit modifiées pour tenir spécifiquement compte des enfants.

Le projet de cette deuxième édition est passé par un processus exhaustif de revue par les pairs. Des experts du monde entier (on a veillé à un certain équilibre en termes de répartition géographique et de parité hommes femmes) spécialistes de cette question ont effectué une lecture critique de l’ensemble du projet de lignes directrices et ont fait part de leurs réactions (voir partie «Remerciements»). Ces lecteurs critiques ont signalé les éclaircissements qui pourraient être apportés au texte ; ils n’avaient pas autorité, cependant, pour modifier le texte des recommandations tel que rédigé par le groupe de travail à moins de présenter une somme d’éléments de fait que le groupe de travail n’aurait pas encore examinés et qui contrediraient la recommandation existante. En l’occurrence, cela ne s’est pas produit. Les commentaires et suggestions résultant de l’examen par les pairs ont été incorporées dans les lignes directrices révisées dans la mesure du possible.

Le groupe de travail a supervisé la rédaction de cette deuxième édition des lignes directrices et a assumé la responsabilité de leur finalisation.

## **2.3 DATE D'EXPIRATION**

L'OMS passera en revue et réactualisera les présentes lignes directrices dans un délai de trois à cinq ans ou à tout autre moment où cela s'avèrera nécessaire, lorsque de nouvelles bases factuelles, de nouveaux systèmes de traitement, de nouveaux tests diagnostiques ou de nouveaux vaccins seront apparus.

## **RÉFÉRENCES**

1. *WHO Handbook for Guideline Development* (Manuel de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices), Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012.

## 3. LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

### 3.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Le présent chapitre décrit dans leurs grandes lignes les techniques novatrices récentes de diagnostic et confirmation de la tuberculose et leur application chez l'enfant. Elles décrivent également la procédure recommandée de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant.

Le diagnostic de la tuberculose se réfère à la reconnaissance d'un cas actif de tuberculose-maladie, c'est-à-dire d'un patient ayant développé la maladie imputable à *M. tuberculosis*.

### 3.2 INTRODUCTION AU DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant repose sur une évaluation en profondeur de tous les éléments factuels dérivés d'une anamnèse de l'exposition, d'un examen clinique et des investigations pertinentes. La méthode proposée de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant (abordée en détail ci-dessous et présentée de manière synthétique dans l'encadré 1) se fonde sur des bases factuelles limitées (1-4), et, essentiellement, sur des avis d'experts.

#### Encadré 1. Conseils pour la démarche de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

- Anamnèse méthodique (comprenant la reconstitution des contacts ainsi que celle des symptômes cohérents avec la tuberculose)
- Examen clinique (incluant une évaluation de croissance)
- Test d'intradermoréaction à la tuberculine
- Radiographie des poumons (si les moyens le permettent)
- Confirmation par examen bactériologique chaque fois que cela est possible
- Investigations pertinentes pour la recherche d'une tuberculose pulmonaire ou d'une tuberculose extra pulmonaire
- Test de dépistage de l'infection par VIH

La plupart des enfants atteints de tuberculose ont une tuberculose pulmonaire. Même s'il n'est pas toujours faisable d'avoir une confirmation de la tuberculose par examen bactériologique, ceci doit être recherché chaque fois que possible, en recourant aux techniques d'examen microscopique, de culture rapide ou encore aux techniques génotypiques (de biologie moléculaire) telles que le test Xpert MTB/RIF, pratiquées sur des échantillons provenant du système respiratoire ou sur d'autres, comme indiqué dans la présentation clinique. Un essai de traitement par médication anti tuberculose n'est pas recommandé en tant que méthode de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant.

Les principaux facteurs de risques inhérents à la tuberculose chez l'enfant sont présentés dans l'encadré 2 (5).

#### Encadré 2. Principaux facteurs de risques inhérents à la tuberculose chez l'enfant :

- Contact du foyer ou de l'entourage proche avec un cas de tuberculose pulmonaire (frottis d'expectoration positif ou culture positif)
- Séropositive au VIH
- Enfant moins de 5 ans
- Malnutrition sévère

Les tests diagnostiques existants de la tuberculose chez l'enfant présentent des défauts, et l'éventail complet des tests - y compris la culture bactériologique et l'intradermoréaction à la tuberculine - sont souvent inaccessibles dans les contextes où surviennent la plupart des cas de tuberculose. L'élaboration de tests diagnostiques de la tuberculose chez l'enfant qui soient peu coûteux dans un contexte de faible niveau de ressources devrait être une priorité pour les chercheurs et pour les décideurs.

### **3.3 PROGRÈS RÉCENTS DES DIAGNOSTICS**

Depuis la publication, en 2006, de la première édition des présentes lignes directrices, de nouvelles approches de la confirmation de la tuberculose ont été mises au point et évaluées. Ces nouvelles approches recouvrent des techniques de culture plus rapide et des techniques génotypiques (moléculaires) qui améliorent le dépistage de *M. tuberculosis*. Par exemple, les techniques de culture en milieu liquide et de spectroscopie moléculaire permettant de détecter rapidement une tuberculose multirésistante ont été approuvées par l'OMS (6, 7), même si leur mise en œuvre se heurte aux contraintes inhérentes à leur coût et à leur complexité dans les environnements caractérisés par un faible niveau des ressources.

#### ***Le test Xpert MTB/RIF***

Le progrès dont on a le plus parlé récemment est celui qu'a permis d'accomplir le test Xpert MTB/RIF. Il s'agit d'un test en temps réel entièrement automatisé fondé sur l'ADN, qui permet de diagnostiquer en moins de deux heures à la fois la tuberculose et la résistance à la rifampicine.

Au terme d'une évaluation clinique réussie dans des environnements très divers chez des adultes atteints de tuberculose, l'OMS a avalisé le test Xpert MTB/RIF en 2010 et publié des recommandations en 2011. Toutefois, en 2011, les données publiées concernant l'efficacité du test Xpert MTB/RIF chez l'enfant étaient limitées, et la déclaration de politique de 2011 ne comportait pas de recommandations concernant l'utilisation de ce test à l'égard, spécifiquement, des enfants.

Des données encourageantes, ayant trait principalement à des échantillons de frottis d'expectorations, se font jour peu à peu, faisant apparaître un rendement et une sensibilité accrus par rapport aux examens microscopiques de frottis d'expectorations (8, 9, 10, 11), même si deux de ces études envisageaient également l'aspiration nasopharyngée (8) et le lavage gastrique (9). Malgré tout, la sensibilité du test Xpert MTB/RIF reste encore inférieure à la confirmation par culture et au diagnostic clinique. Il faudrait recueillir plus de données concernant les enfants, notamment plus d'évaluations d'échantillons autres que les frottis d'expectorations, plus une évaluation opérationnelle du rôle du test Xpert MTB/RIF dans l'évaluation diagnostique d'enfants suspects de tuberculose (voir Chapitre 9).

Considérant la somme de données supplémentaires sur le test Xpert MTB/RIF apparues depuis 2010, une remise à jour des orientations de politique actuelles de l'OMS se justifiait. L'OMS a donc ordonné trois revues systématiques axées sur la mise à jour et la révision de ces orientations, y compris en ce qui concerne l'utilité du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine de la tuberculose pulmonaire, de la tuberculose extra pulmonaire et de la tuberculose chez l'enfant. Il a également été procédé à une remise à jour des études publiées sur l'accessibilité financière et le rapport coût/efficacité du test Xpert MTB/RIF. En mai 2013, l'OMS a convoqué un groupe d'experts pour évaluer les données et formuler des recommandations (12). Les recommandations sur l'utilisation du test Xpert MTB/RIF chez l'enfant ont été approuvées en octobre 2013 par le Comité de révision des lignes directrices de l'OMS, et aucune nouvelle recherche de bases factuelles n'a été entreprise depuis lors.

Les recommandations sont regroupées en deux catégories : (i) le test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine chez l'enfant; et (ii) le test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire chez l'enfant. Cette technologie est recommandée notamment dans le cas d'enfants gravement malades, où un diagnostic rapide est crucial. Il est important de noter que des résultats négatifs du test Xpert MTB/RIF ne permettent pas d'exclure la tuberculose chez l'enfant et que, dans le cas de tels résultats, c'est sur le plan clinique que la décision doit être prise.

### **Le test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine chez l'enfant**

#### ■ **Recommandation 1**

**Il convient de recourir au test Xpert MTB/RIF plutôt qu'à l'examen microscopique classique ou au test de culture pour un diagnostic initial chez l'enfant suspecté de tuberculose multirésistante ou de tuberculose associée à une infection par VIH**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013*

#### ■ **Recommandation 2**

**On peut recourir au test Xpert MTB/RIF plutôt qu'à l'examen microscopique classique ou au test de culture pour un diagnostic initial chez tout enfant suspecté de tuberculose**

(Recommandation avec réserves, reconnaissant des implications majeures en termes de ressources, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

Remarques concernant les recommandations 1 et 2:

- a. Ces recommandations visent l'utilisation du test Xpert MTB/RIF sur des échantillons d'expectorations traités ou non.
- b. Ces recommandations concernent le lavage gastrique et les aspirats.
- c. Les enfants suspects de tuberculose pulmonaire pour lesquels on ne dispose que d'un seul résultat négatif au test Xpert MTB/RIF, et les enfants qu'un examen clinique classe comme fortement suspects de tuberculose doivent être traités même si un test Xpert MTB/RIF a donné un résultat négatif ou lorsqu'un tel test n'est pas disponible.



## ***Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary TB in children***

### ■ **Recommandation 3**

**Le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé en remplacement de la pratique habituelle (incluant les procédés classiques d'examen microscopique, de culture et/ou d'examen histopathologique) à partir d'échantillons autres que provenant du système respiratoire (ganglions lymphatiques et autres tissus) prélevés chez des enfants suspects de tuberculose extra pulmonaire**

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

### ■ **Recommandation 4**

**Le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé de préférence aux procédés classiques d'examen microscopique et de culture en tant que test diagnostic initial d'échantillons de fluide cérébrospinal prélevés sur des enfants suspects de méningite tuberculeuse**

(Recommandation forte , considérant l'urgence d'un diagnostic rapide, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

Remarques concernant les recommandations 3 et 4 :

- a. Les enfants suspects de tuberculose extrapulmonaire pour lesquels on ne dispose que d'un seul résultat négatif de test Xpert MTB/RIF doivent faire l'objet d'autres tests diagnostiques, et les enfants qu'un examen clinique classe comme fortement suspects de tuberculose doivent être traités même si un test Xpert MTB/RIF a donné un résultat négatif ou lorsqu'un tel test n'est pas disponible.
- b. Pour les échantillons de liquide cérébro-spinal, on doit utiliser de préférence le test Xpert MTB/RIF plutôt que les techniques de culture si le volume de l'échantillon est faible ou s'il n'est pas possible d'obtenir d'autres échantillons, afin de parvenir à un diagnostic rapide. Si le volume de matériaux disponibles est suffisant , on doit utiliser, pour un meilleur rendement, les méthodes de détermination de concentration.
- c. Le liquide pleural ne constitue pas un échantillon optimal pour la confirmation bactérienne de la tuberculose pleurale et ce, quelle que soit la méthode utilisée. La biopsie pleurale est l'échantillon privilégié. La sensibilité du test Xpert MTB/RIF sur le liquide pleural est très faible. Cela étant, tout résultat positif du test Xpert MTB/RIF sur le liquide pleural justifie un traitement ciblant la tuberculose pleurale, alors que les résultats négatifs du test Xpert MTB/RIF appellent d'autres tests.
- d. Ces recommandations ne concernent pas les excréments, l'urine ou le sang, puisque l'on ne dispose pas de données concernant l'utilité du test Xpert MTB/RIF sur de tels échantillons.

## Analyses de sang

On a mis au point un certain nombre de tests sanguins visant à mesurer la réaction immunitaire à l'infection par *M. tuberculosis*.

Les tests IGRA permettent de mesurer la réponse in vitro à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*. S'il est vrai que ces tests sont plus spécifiques que l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) (le BCG ne produit pas de résultats faux positifs), il n'a pas été constaté que leur performance serait meilleure que celle de l'IDR. Aujourd'hui, les bases factuelles militent en faveur des tests IGRA pour les enfants vivant dans des milieux où la tuberculose sévit de manière endémique ont été passées en revue dans le cadre du processus d'élaboration des présentes lignes directrices (Annexe 1) : elles présentent un caractère limité, sont de faible qualité, présentent des aspects contradictoires et enfin sont pratiquement inexistantes, s'agissant des études portant sur les nourrissons et les jeunes enfants. Néanmoins, les nouvelles bases factuelles publiées depuis 2011 ont incité le groupe de travail à revoir le degré de qualité de celles-ci de «très faible» à simplement «faible».

On ne doit pas utiliser les tests IGRA pour le diagnostic de la tuberculose-maladie. Un test IGRA positif, tout comme un test IDR positif, est simplement l'indicateur d'une infection et non la confirmation d'un diagnostic de tuberculose-maladie. De même, un résultat négatif d'un test IGRA, à l'instar d'un résultat négatif d'un test IDR, n'exclut pas la possibilité d'un diagnostic de tuberculose. De plus, les tests IGRA sont coûteux et techniquement difficiles à réaliser dans des contextes de ressources limitées, et avec eux les résultats indéterminés sont fréquents, surtout lorsque l'on a affaire à de jeunes enfants.

### Recommandation 5

**Les tests de détection de la production de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) (Les tests «IGRA») ne doivent pas se substituer aux tests d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) dans les pays à revenu faible ou moyen pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant ou pour l'investigation diagnostique plus approfondie chez des enfants (quelle que soit la situation de ceux-ci par rapport à l'infection par VIH) qui sont suspects de tuberculose dans de tels contextes.**

(Recommandation forte, faible qualité des bases factuelles)

Source: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)

Dans certains contextes, les tests de sérodiagnostic du commerce sont présentés comme étant des tests diagnostiques de la tuberculose. Pour les enfants comme pour les adultes, ces tests ne doivent pas être utilisés pour diagnostiquer la tuberculose.

En 2011, l'OMS a publié des recommandations contre l'utilisation des tests de sérodiagnostic du commerce, ces recommandations incluant des mesures spécifiques visant à décourager l'utilisation des tests IGRA, y compris sur les enfants, dans les pays à revenu faible ou moyen (voir Annexe 1) (13, 14).

### ■ Recommandation 6

**Les tests sérodiagnostiques du commerce ne doivent pas être utilisés chez les enfants suspects de tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire active, qu'ils soient par ailleurs infectés par VIH ou non**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles plaidant en faveur de l'utilisation des tests diagnostiques sérologiques du commerce)

Source: *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5).

## Le test VIH

Le test VIH est une étape très importante. Le test se pratique couramment sur place. Il est très largement disponible. Le diagnostic établissant qu'il y a - ou qu'il n'y a pas - infection par VIH a des implications évidentes au regard de la prise en charge de la tuberculose tout autant que du VIH (voir chapitre 6). Pouvoir exclure la co-infection tuberculose/VIH a aussi des implications importantes puisque cela rend souvent le diagnostic clinique de la tuberculose plus simple.

### ■ Recommandation 7

**Le test de dépistage systématique de l'infection par VIH devrait être proposé d'office pour tous les patients - adultes ou enfants - présumés atteints de tuberculose ou diagnostiqués comme tels**

(Recommandation forte, faible qualité des bases factuelles)

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*, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)

Le test de dépistage systématique de l'infection par VIH est à recommander d'office pour tous les enfants soumis à un dépistage de la tuberculose ou soignés pour cette maladie dans des contextes d'infection par VIH endémique et dans les populations plus particulièrement exposées à ce risque (voir annexe 1) (15, 16).

## 3.4 APPROCHE RECOMMANDÉE DU DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

***Anamnèse méthodique (incluant la recherche d'éventuels contacts avec des personnes ayant la tuberculose ainsi que des symptômes cohérents avec cette maladie)***

*Contacts*

On suspecte une exposition étroite à un premier cas de tuberculose lorsque le patient a cohabité ou partagé un espace de travail avec lui. Un premier cas présentant une tuberculose à frottis d'expectorations positif risque beaucoup plus de contaminer les personnes en contact avec lui qu'un premier cas à frottis d'expectorations négatif. Un contact dans l'entourage familial s'avère souvent être la source d'une infection chez les enfants de moins de cinq ans atteints de tuberculose. Les nourrissons et les enfants en bas âge sont plus susceptibles d'être contaminés de cette manière. Le contact avec la personne contaminée à l'origine est en règle générale récent car les enfants qui développent une tuberculose le font en règle générale dans l'année qui suit leur exposition et leur infection (5).

L'approche du dépistage et de la prise en charge des enfants ayant été en contact avec des personnes ayant la tuberculose est présentée de manière plus détaillée au chapitre 5. Les aspects suivants concernant les contacts revêtent une importance particulière pour le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant (5).

- Tous les enfants de 0 à 4 ans (quels que soient leurs symptômes) et les enfants âgés de 5 ans et plus qui manifestent les symptômes et qui ont été en contact étroit avec un cas avéré de tuberculose doivent être soumis à un dépistage de l'infection par tuberculose.
- Les enfants, quel que soit leur âge, vivant avec le VIH qui ont été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose doivent être soumis à un dépistage de l'infection par tuberculose.

- Lorsque l'on a diagnostiqué la tuberculose chez un enfant quel qu'il soit, il faut impérativement rechercher la personne par laquelle il a été contaminé (si cette source n'est pas déjà connue) ainsi que tout autre cas encore non diagnostiqué dans l'entourage familial.
- Lorsqu'un enfant présente une forme infectieuse de tuberculose, il faut impérativement rechercher les autres enfants ayant été en contact avec lui et les soumettre à un dépistage, comme dans tous les cas où la source de contamination est à frottis d'expectorations positif. Les enfants doivent être considérés comme contagieux dès lors qu'ils s'avèrent atteints de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations positif ou que l'examen radiographique révèle une tuberculose à lésions cavitaires (ce qui n'est pas rare chez les enfants un peu plus âgés et les adolescents).

### *Symptômes*

Dans la plupart des cas, les enfants manifestant une tuberculose symptomatique développent des symptômes chroniques sans rémission, c'est-à-dire des symptômes qui persistent plus de deux semaines sans amélioration soutenue ni résolution après traitement approprié incluant d'autres diagnostics potentiels (par exemple, des antibiotiques ciblant la pneumonie ; des antipaludiques pour la fièvre ; un soutien nutritionnel visant le retard de croissance). Ces symptômes les plus communs sont :

- la toux
- la fièvre
- la perturbation de l'alimentation/l'anorexie
- la perte de poids ou le retard de croissance
- la fatigue, le manque d'entrain, l'apathie

Outre les questionnements de rigueur sur la perte de poids ou le retard de croissance, il est important de consulter le diagramme de croissance de l'enfant s'il y en a un. D'autres symptômes, ou des symptômes supplémentaires seront présents avec diverses formes de tuberculose extra pulmonaire (c'est-à-dire de tuberculose affectant des organes autres que les bronches), en fonction du site touché par la maladie (par exemple, gonflement des ganglions lymphatiques, enflure du dos, convulsions).

La spécificité des symptômes pour le diagnostic de la tuberculose dépend du degré de précision de la définition des symptômes. Toutefois, aucune démarcation tranchée comme, par exemple, la durée des symptômes, n'a été validée, et le degré de précision dépendra du contexte. Des critères stricts de définition des symptômes engendrent une sensibilité et une spécificité plus faibles pour les sujets qui encourent les plus grands risques de maladies graves et d'issue négative, comme par exemple les nourrissons ou les enfants en bas âge (moins de trois ans), les enfants vivant avec le VIH ou encore les enfants gravement dénutris (1). Ce sont ces groupes qui posent les plus grandes difficultés pour le diagnostic clinique.

### ***L'examen clinique (incluant l'évaluation de la croissance)***

Au stade de l'examen clinique, il n'existe pas de caractéristiques spécifiques qui puissent confirmer que l'on est en présence d'une tuberculose pulmonaire. Certains signes cliniques, encore qu'ils soient peu courants, sont un indice fort de tuberculose extra pulmonaire. D'autres signes sont moins spécifiques mais leur apparition doit néanmoins inciter à procéder à une évaluation diagnostique visant la tuberculose. Les signes physiques importants sont les suivants :

- *Signes physiques faisant suspecter fortement une tuberculose extra pulmonaire :*
  - une gibbosité , surtout lorsqu'elle est d'origine récente (tuberculose osseuse touchant la colonne vertébrale);

- une adénopathie lymphatique cervicale avec augmentation de volume, non douloureuse, avec ou sans formation de fistules.
- *Signes physiques appelant une investigation pour exclure la tuberculose extra pulmonaire:*
  - méningite ne répondant pas à un traitement par antibiotiques, à manifestation initiale subaiguë et/ou avec élévation de la pression intracrânienne;
  - épanchement pleural;
  - épanchement péricardique;
  - abdomen distendu avec ascites;
  - gonflement non douloureux des ganglions lymphatiques, sans formation de fistules;
  - gonflement non douloureux des articulations.

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

### **Le test de réaction cutanée à la tuberculine**

Une réaction positive au test de réaction cutanée à la tuberculine signifie que le patient est ou a été infecté par *M. tuberculosis* mais ne signifie pas nécessairement qu'il est atteint de tuberculose. Il s'agit d'un test qui mesure la réponse immunitaire et non la présence/absence de bactéries. Ce test peut constituer un instrument utile dans l'évaluation d'un enfant suspect de tuberculose, surtout lorsqu'il n'y a pas d'antécédents avérés de contact, puisqu'une réaction positive au test indique que l'enfant a été infecté à un moment donné<sup>1</sup>. Ce test peut donc être utilisé à titre d'auxiliaire pour le diagnostic de la tuberculose chez les enfants présentant les signes et symptômes de la tuberculose et en conjonction avec d'autres tests diagnostiques. Le test de réaction cutanée à la tuberculine peut également servir pour le dépistage des enfants exposés à la tuberculose (par exemple, dans l'entourage familial), même s'il peut toujours être procédé à un dépistage des contacts et à leur prise en charge y compris lorsqu'on ne peut pas pratiquer de test (voir chapitre 5).

Il existe un grand nombre de méthodes de réalisation des tests de réaction cutanée à la tuberculine mais c'est le test de Mantoux qui reste recommandé. Ce test doit être standardisé dans chaque pays, en utilisant soit 5 doses de dérivés protéiniques purifiés de tuberculine (DPP-S), soit deux doses de tuberculine DPP RT23, l'une et l'autre produisant des réactions similaires chez les enfants infectés par *M. tuberculosis*. Les agents de santé doivent être formés pour pratiquer les tests de réaction cutanée et ensuite pour les lire (voir Annexe 3).

Un test de réaction cutanée à la tuberculine doit être considéré comme positif:

- chez les enfants immunodéprimés (y compris des enfants séropositifs et les enfants gravement dénutris, c'est-à-dire montrant les signes cliniques de marasme ou de kwashiorkor), s'il apparaît une induration supérieure à 5mm de diamètre;
- chez tous les autres enfants (qu'ils aient été ou non vaccinés par BCG), s'il apparaît une induration supérieure à 10 mm de diamètre.

Il peut y avoir des résultats de tests de réaction cutanée à la tuberculine qui soient des faux positifs ou bien des faux négatifs ; les causes possibles de ces phénomènes sont abordées à l'Annexe 3. Il est important de noter qu'un test de réaction cutanée négatif ne permet pas d'exclure la possibilité d'une infection par *M. tuberculosis* ni d'un diagnostic d'une tuberculose chez l'enfant.

<sup>1</sup> Toutefois, la vaccination préalable de l'enfant par BCG est une cause possible de résultat faux-positif au test de réaction cutanée à la tuberculine. Ce test peut également produire un résultat faux-positif entre autres chez l'enfant séropositif au VIH ou chez l'enfant atteint d'une forme grave de tuberculose, comme abordé plus amplement dans l'Annexe 3.

### **Confirmation par examen bactériologique chaque fois que possible**

Tout doit être entrepris pour confirmer un diagnostic de tuberculose chez un enfant par tous prélèvements possibles et tous moyens de laboratoire accessibles. Il convient d'effectuer des prélèvements appropriés d'échantillons sur les sites suspectés d'infection pour pouvoir procéder à des examens microscopiques et des cultures (et des examens histo-pathologiques pour la tuberculose extra pulmonaire, chaque fois que possible) même si cela dépend de la disponibilité de structures appropriées et de ressources. Les échantillons cliniques appropriés sont les crachats (expectorés ou induits) les aspirats gastriques et tous les autres prélèvements, en fonction du site présumé atteint par la maladie (biopsie des ganglions lymphatiques, par exemple). Il a été constaté qu'en cas de gonflement des ganglions lymphatiques, les ponctions au moyen d'aiguilles fines - à des fins de tests de coloration des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) ou de tests de culture et d'investigations histologiques - ont fait la preuve de leur utilité, avec sur le plan bactériologique des résultats élevés (16).

Chez les jeunes enfants, la tuberculose est en règle générale paucibacillaire. Ainsi, c'est plutôt par une culture qu'un examen microscopique que l'on obtiendra un diagnostic positif. En outre, la culture permet de différencier *M. Tuberculosis* des mycobactères non tuberculeux et de tester la sensibilité aux médicaments. La confirmation par un examen bactériologique est particulièrement importante en ce qui concerne les enfants qui :

- sont suspects d'être atteints d'une forme pharmacorésistante de tuberculose
- sont infectés par VIH
- ont développé une forme complexe ou grave de la tuberculose-maladie
- présentent un diagnostic incertain
- ont été traités précédemment.

Il convient de noter que la tuberculose chez les enfants âgés et les adolescents revêt souvent des formes similaires à celle de la maladie atteignant les adultes (c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas d'une forme paucibacillaire). Pour cette tranche d'âge, on dispose souvent de manière immédiate de frottis d'expectorations et ceux-ci s'avèrent souvent contenir des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR).

### **Tests de dépistage du VIH**

Les tests de dépistage systématique du VIH devraient être proposés pour tous les patients, y compris les enfants présumés atteints de tuberculose ou diagnostiqués comme tels (17). Le chapitre 6 contient de plus amples informations sur la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH.

### **Investigations pertinentes en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire et de tuberculose extra pulmonaire**

#### *En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire*

La radiographie du thorax est utile pour le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant. Dans la plupart des cas, les enfants atteints de tuberculose pulmonaire présentent, à l'examen radiographique, des changements suggérant la maladie, l'image la plus courante étant une opacification des poumons en même temps qu'un gonflement des ganglions lymphatiques hilaires et sous-carinaires. Un schéma miliaire d'opacification chez l'enfant présentant un test négatif au VIH suggère fortement une tuberculose.

Les adolescents atteints de tuberculose présentent à l'examen radiographique des changements similaires à ceux que l'on constate chez l'adulte, avec le plus couramment de larges effusions pleurales, des infiltrats apicaux et une formation de cavités. Les adolescents peuvent également développer la maladie principale avec une adénopathie hilare et un collapsus de certaines régions.

Des radiographies du thorax de bonne qualité (incluant si possible une vue de côté) sont essentiels pour une évaluation convenable; ces radiographies doivent être lues de préférence par un radiologue ou par un agent de santé spécialement formé pour cela. On a mis au point un guide pratique de l'interprétation des radiographies du thorax des enfants chez qui une tuberculose est suspectée (18).

#### *En cas de suspicion de tuberculose extra pulmonaire*

On trouvera au tableau 2 les investigations normalement conduites pour diagnostiquer les formes courantes de tuberculose extra pulmonaire. Dans la plupart de ces cas, on suspectera une tuberculose à partir d'une image clinique confirmée par des investigations histologiques ou d'autres investigations spéciales.

#### *Autres tests*

Les tests spécialisés, comme la tomodensitométrie du thorax et la bronchoscopie, ne sont pas recommandés pour le diagnostic ordinaire de la tuberculose chez l'enfant.

Dans certains pays on utilise des systèmes d'évaluation par score pour le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant. Or, ces systèmes ont rarement été évalués ou validés par rapport à un «étalon or» et, lorsqu'ils ont été évalués, ils se sont avérés fonctionner de manière médiocre et variable. Leur performance est particulièrement médiocre dans le cas d'enfants chez qui une tuberculose pulmonaire (soit la forme la plus courante de la maladie) est suspectée et qui sont également séropositifs. À ce stade, par conséquent, l'OMS ne peut émettre de recommandation concernant l'utilisation de systèmes d'évaluation par score pour le diagnostic de la tuberculose (4).

### **Tableau 2. Formes courantes de tuberculose extra pulmonaire chez l'enfant**

Note: tous les fluides (liquide céphalo-rachidien, liquide pleural, liquide ascitique, liquide synovial, épanchement péricardique) doivent, chaque fois que possible, faire l'objet d'analyses biochimiques (concentrations des protéines et du glucose), de numérations globulaires et de tests de coloration des bactéries acido-alcoolo-résistantes (BAAR).

Site	Approche pratique du diagnostic
Ganglions périphériques (notamment cervicaux)	Biopsie des ganglions lymphatiques par aspiration à l'aiguille fine
Tuberculose miliaire (par ex., à forme diffuse)	Radiographie du thorax et ponction lombaire (recherche de méningite)
Méningite tuberculeuse	Ponction lombaire (et imagerie, si possible)
effusion pleurale (enfants d'un certain âge et adolescents)	Radiographie du thorax, thoracentèse pour analyses biochimiques (concentrations des protéines et du glucose), numérations globulaires et cultures
Tuberculose de l'abdomen (p. ex. tuberculose péritonéale)	échographie abdominale (3) et ponction de liquide d'ascite
Tuberculose ostéo-articulaire	Radiographie des articulations et/ou des os, ponction de liquide articulaire ou biopsie synoviale
Péricardite tuberculeuse	Ultrasons et ponction péricardique

## RÉFÉRENCES

1. Marais BJ et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006, 118:e1350-1359.
2. Schaaf HS, Zumla A, eds. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference*. London, UK: Saunders Elsevier, 2009.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(4):348-361.
4. Graham SM. The use of diagnostic systems for tuberculosis in children. *Indian Journal of Pediatrics*, 2011, 78(3):334-339.
5. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
6. *Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary report of the Expert Group Meeting on the use of liquid culture media, Geneva, 26 March 2007*. Geneva, World Health Organization, 2007.
7. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008.
8. Zar HJ et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55(8):1088-1095.
9. Bates M et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(1):36-42.
10. Nicol MP et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(11):819-824.
11. Rachow A et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54:1388-1396.
12. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.
13. *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18).
14. *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5).
15. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007.
16. Wright CA, Warren RM, Marais BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(12):1467-1475.
17. *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 (WHO/HTM/TB/2012.1).
18. Gie R. *Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low-income countries*. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris, , 2003.



## 4. LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

### 4.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Le présent chapitre est centré sur les schémas thérapeutiques de première intention et les médicaments de première ligne pour le traitement de la tuberculose-maladie sensible aux médicaments. La prise en charge des formes pharmaco-résistantes de tuberculose chez l'enfant fait l'objet du chapitre 7.

### 4.2 PRINCIPES DE TRAITEMENT DE L'ENFANT

Les principes de traitement de la tuberculose chez l'enfant sont les mêmes que pour le traitement de la tuberculose chez l'adulte. Les principaux objectifs du traitement antituberculeux sont :

- de guérir le patient atteint de tuberculose;
- de prévenir le décès par tuberculose ou les effets tardifs de la maladie;
- de prévenir la rechute;
- de prévenir le développement et la transmission des formes pharmacorésistantes de tuberculose;
- d'enrayer la transmission de la tuberculose à autrui;
- de parvenir à l'ensemble de ces résultats en générant le moins possible de toxicité.

*Tous les enfants traités pour la tuberculose doivent être signalés et enregistrés auprès du Programme national de lutte contre la tuberculose.*

### 4.3 POSOLOGIES RECOMMANDÉES

#### ■ Recommandation 8

**Les posologies journalières suivantes concernant les médicaments antituberculeux devraient être retenues pour le traitement de la tuberculose chez l'enfant:**

<b>isoniazide (INH)</b>	<b>10 mg/kg (de 7 à 15 mg/kg); dose maximale 300 mg/jour</b>
<b>rifampicine (RMP)</b>	<b>15 mg/kg (de 10 à 20 mg/kg); dose maximale 600 mg/jour</b>
<b>pyrazinamide (PZA)</b>	<b>35 mg/kg (de 30 à 40 mg/kg)</b>
<b>éthambutol (EMB)</b>	<b>20 mg/kg (de 15 à 25 mg/kg)</b>

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

La jeunesse du patient a une influence dans le métabolisme des médicaments : un dosage spécifique - en mg/kg - d'un médicament administré à un jeune enfant (de moins de cinq ans) peut ne pas produire le même niveau de concentration dans le sang que chez un enfant

plus âgé ou un adulte. Ainsi, des dosages (en mg/kg) plus élevés sont nécessaires chez le jeune enfant pour parvenir à des concentrations considérées comme produisant une activité bactéricide effective (1).

Des études pharmacocinétiques montrent que les dosages révisés produiront des taux de concentration dans le sang plus élevés chez les jeunes enfants, y compris chez les moins de deux ans (1-3). L'examen systématique des bases factuelles montre également que les dosages révisés offrent un excellent profil de sécurité et ne révèlent pas de risque de toxicité associé (notamment pas de risque accru d'hépatotoxicité induite par l'isoniazide ou le pyrazinamide, ou de névrite optique induite par l'éthambutol (4, 5).

Le groupe de travail a étudié des données pharmacocinétiques récentes<sup>1</sup>, qui font apparaître que les taux sériques obtenus chez les nourissons et enfants de moins de deux ans en appliquant les posologies susmentionnées étaient plus élevés que ceux obtenus chez des enfants de la même tranche d'âge auxquels étaient appliquées les posologies recommandées antérieurement. Il s'agit de bases pharmacocinétiques factuelles les plus récentes qui plaident en faveur des valeurs révisées (1).

Le groupe de travail a ensuite étudié les plages de valeurs concernant l'isoniazide, dans lesquelles les valeurs minimales de la plage des doses recommandées (6) correspondent à celles de la dose effectivement recommandée pour l'isoniazide (10 mg/kg). Considérant les difficultés de mise en oeuvre que cette posologie présente, le groupe de travail a étudié les données pharmacocinétiques récentes relatives à l'administration d'isoniazide chez le jeune enfant, ainsi que les analyses récentes et les données existantes à ce sujet.

Le groupe de travail a pris acte des difficultés posées par l'application des posologies recommandées en 2010, que ce soit avec les associations à dose fixe disponibles à ce moment-là ou avec les associations à dose fixe envisagées en pédiatrie pour l'avenir. La principale difficulté tenait à ce que la posologie recommandée pour l'isoniazide en 2010 (10mg/kg) correspondait à la limite inférieure de la plage (10 à 15 mg/kg). En recourant à une association à dose fixe de trois médicaments essentiels (la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide), il serait devenu impossible de prévoir pour de nombreux enfants un dosage de l'isoniazide dans la plage des 10 à 15 mg/kg qui n'entraînat pas un dosage excessif du pyrazinamide, au-delà de la plage recommandée (avec un accroissement simultané du risque d'hépatotoxicité) ou sans qu'il soit besoin de cachets supplémentaires d'isoniazide seul (ce qui en soi aurait imposé une contrainte supplémentaire en termes d'administration des cachets et de risques associés de dosage incorrect).

Il a été reconnu - et cela est étayé par des bases factuelles (1,3) - qu'un dosage minimum d'isoniazide à 7 mg/kg produira des taux de concentration sérique satisfaisants chez pratiquement tous les enfants. Même chez les enfants de moins de deux ans et/ou chez ceux qui sont des acétyleurs<sup>2</sup> rapides de l'isoniazide (les deux sous-groupes qui sont les plus susceptibles de ne pas atteindre les niveaux optima pour l'effet thérapeutique du médicament) réagiront bien à un tel dosage.

Le groupe de travail a donc recommandé d'étendre la plage posologique pour l'isoniazide de 10 à 15 mg/kg à 7 à 15 mg/kg, la valeur médiane de la plage s'établissant ainsi à 10 mg/kg.

Le tableau 3 présente les dosages et plages de dosage recommandés pour les médicaments de première ligne utilisés pour le traitement de la tuberculose. Ces recommandations sont indépendantes de la situation du patient par rapport à l'infection par VIH.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Publié après le document intitulé « Rapid advice : treatment of tuberculosis in children ».

<sup>2</sup> Les enfants qui sont des acétyleurs rapides de l'isoniazide métabolisent les médicaments antituberculeux plus rapidement et doivent donc recevoir des dosages (en mg/kg) plus élevés pour obtenir les concentrations propices à une action antituberculeuse.

<sup>3</sup> Toutefois, il peut se produire des interactions entre médicaments antituberculeux et antirétroviraux. Voir la partie du chapitre 6 consacrée aux thérapies antirétrovirales pour plus de détails sur l'adaptation individuelle du traitement à l'enfant infecté par VIH et par la tuberculose.

**Tableau 3. Doses journalières recommandées pour les médicaments de première ligne utilisés pour le traitement de la tuberculose chez l'enfant**

Médicament contre la tuberculose	Doses et plage de doses (en mg/kg de masse corporelle)	Dose maximale (en mg)
Isoniazid	10 (7-15) <sup>a</sup>	300
Rifampicin	15 (10-20)	600
Pyrazinamide	35 (30-40)	–
Éthambutol	20 (15–25)	–

<sup>a</sup> les valeurs les plus élevées de la plage de doses prévues pour l'isoniazide concernent les enfants les plus jeunes puisque, plus l'enfant est âgé, plus les posologies appropriées correspondent aux valeurs les moins élevées.

*Remarque:* plus la masse corporelle de l'enfant avoisine 25 kg, plus le clinicien est en mesure d'appliquer les posologies recommandées pour l'adulte, comme expliqué plus amplement à l'annexe 5.

#### 4.4 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES RECOMMANDÉS

##### ■ Recommandation 9

**Les enfants chez qui une tuberculose pulmonaire ou une tuberculose des ganglions lymphatiques est suspectée ou a été confirmée, qui vivent dans un milieu à faible prévalence d'infection par VIH ou de résistance à l'isoniazide<sup>1</sup> et qui sont séronégatifs au VIH peuvent être traités par trithérapie HRZ (associant isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) pendant deux mois, puis par bithérapie (associant isoniazide et rifampicine) pendant quatre mois, suivant les posologies indiquées dans la recommandation 8**

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Remarque a:* pour les nouveaux patients, le schéma thérapeutique doit inclure la rifampicine pendant six mois.

*Remarque b:* il convient de supprimer la phase d'entretien incluant l'éthambutol (6HE) mentionnée comme variante possible dans les Lignes directrices de 2006 (7).

*Remarque c:* chaque fois que cela est possible, la fréquence posologique optimale pour les nouveaux patients doit être journalière pendant toute la durée du traitement.

##### ■ Recommandation 10

**Les enfants chez qui une tuberculose pulmonaire ou une tuberculose des ganglions lymphatiques est suspectée ou a été confirmée et/ou les enfants atteints d'une maladie pulmonaire étendue, qui vivent dans un milieu à forte prévalence d'infection par VIH ou de résistance à l'isoniazide<sup>1</sup> doivent être traités par quadrithérapie HRZE (associant isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) pendant deux mois, puis par bithérapie (associant isoniazide et rifampicine) pendant quatre mois, selon les posologies indiquées dans la recommandation 8.**

<sup>1</sup> Veuillez-consulter la section "Définitions et Distinctions".

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Remarque:* les schémas thérapeutiques recommandés pour les adultes tiennent compte de la nécessité d'une quadrithérapie dans la phase d'attaque, notamment pour les adultes vivant dans des milieux à forte prévalence d'infection par VIH ou de résistance à l'isoniazide (8). L'une des principales raisons à cela est de réduire le risque de développer et transmettre des formes pharmacorésistantes de tuberculose, et ce changement a rendu nécessaire d'envisager les mêmes révisions en ce qui concerne les enfants (6).

### ■ **Recommandation 11**

**Les nourrissons de 0 à 3 mois chez qui une tuberculose pulmonaire ou une tuberculose des ganglions lymphatiques est suspectée ou a été confirmée doivent être traités en appliquant les schémas thérapeutiques standards décrits dans les recommandations 9 ou 10. Le traitement peut nécessiter un ajustement des doses pour s'adapter à la fois à la jeunesse du patient et au risque de toxicité du traitement chez les jeunes enfants . La décision d'ajuster les doses doit être prise par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant**

(Recommandation forte, faible qualité des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Remarque:* on dispose de très peu de données propres à déterminer en connaissance de cause les posologies pour les nouveau-nés, lesquels présentent certaines caractéristiques - notamment au cours de la première semaine de vie - qui sont susceptibles d'influer sur la métabolisation des médicaments. Le traitement des nouveau-nés peut nécessiter un ajustement des doses pour s'adapter à la fois à la jeunesse du patient et au risque de toxicité du traitement pour eux, et c'est donc à un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant qu'il appartient de décider de tels dosages. Lorsque de telles connaissances spécialisées ne sont pas disponibles et que la tuberculose a été diagnostiquée à coup sûr ou qu'elle est fortement suspectée, un traitement aligné sur le schéma thérapeutique standard peut être envisagé.

### ■ **Recommandation 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**

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles, pour un traitement par intermittence d'enfants vivant dans des milieux spécifiques)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Remarque:* les schémas thérapeutiques intermittents à rythme trihebdomadaire sont une variante envisageable dans les milieux où le VIH ne sévit pas de manière endémique, sous réserve que l'administration de chaque dose s'effectue sous surveillance directe, mais, autant que possible, on ne devrait pas y recourir pour traiter des enfants vivant dans des milieux à forte prévalence de VIH (ou dont l'infection par VIH est confirmée) ni des enfants atteints de tuberculose pulmonaire à un degré particulièrement étendu ou sous des formes particulièrement diffuses, comme la tuberculose miliaire (6, 8).

### ■ Recommandation 13

**La streptomycine ne doit pas être utilisée dans le cadre d'un schéma thérapeutique de première intention chez les enfants atteints de tuberculose pulmonaire ou de tuberculose des ganglions lymphatiques**

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

### ■ Recommandation 14

**Les enfants suspects de méningite tuberculeuse ou chez qui une telle affection est confirmée et les enfants suspects de tuberculose ostéo-articulaire ou chez qui une telle affection est confirmée doivent être traités par quadrithérapie IREP (isoniazide - rifampicine - éthambutol - pyrazinamide) pendant deux mois, suivie d'un traitement par deux médicaments associés (isoniazide - rifampicine) pendant 10 mois, soit pour une durée totale de 12 mois. Les doses recommandées pour le traitement de la méningite tuberculeuse sont les mêmes que pour la tuberculose pulmonaire.**

(Recommandation forte, faible qualité des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

Pour une compréhension plus aisée, le tableau 4 détaille tous les schémas thérapeutiques actuellement recommandés.

**Tableau 4. Schémas thérapeutiques recommandés pour les cas nouveaux de tuberculose chez l'enfant**

Catégorie de diagnostic de tuberculose	Traitements médicamenteux contre la tuberculose <sup>a</sup>	
	Phase d'attaque	Phase d'entretien
<i>Faible prévalence d'infection par VIH (et enfants séronégatifs par rapport au VIH) et milieux à faible résistance à l'isoniazide<sup>b</sup></i>		
Tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations négatif		
Tuberculose des ganglions lymphatiques intrathoraciques	2 INH-RMP PZA	4 INH-RMP
Lymphadénite tuberculeuse		
<i>Maladie pulmonaire extensive</i>		
Tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations positif	2 INH-RMP-PZA-EMB	4 INH-RMP
Formes sévères de tuberculose extra pulmonaire (autres que la méningite tuberculeuse /la tuberculose ostéo-articulaire)		
<i>Prévalence élevée d'infection par VIH ou de résistance à l'isoniazide, ou encore des deux phénomènes à la fois<sup>b</sup></i>		
Tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations positif		
Tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations négatif avec ou sans maladie parenchymateuse extensive	2 INH-RMP-PZA-EMB	4 INH-RMP
Toutes les formes de tuberculose extra pulmonaire, exceptées la méningite tuberculeuse et la tuberculose ostéo-articulaire		
<i>Toutes les régions</i>		
Méningite tuberculeuse et tuberculose ostéo-articulaire	2 INH-RMP-PZA-EMB <sup>c</sup>	10 INH-RMP
Tuberculose multipharmacorésistante (TB MR)	Traitements médicamenteux individualisés Chapitre 7	

<sup>a</sup> Le code standard des régimes de traitement antituberculeux utilise trois lettres pour chaque médicament antituberculeux : isoniazide (INH) ; rifampicine (RMP) ; pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB). Un régime comprend deux phases : la phase d'attaque et la phase d'entretien. Le chiffre accolé en tête pour chaque phase correspond à la durée de la phase en mois. Exemple : 2INH RMP PZA correspond à une phase de deux mois pour un traitement journalier (pas de chiffre accolé à la fin du code) par isoniazide, rifampicine et pyrazinamide.

<sup>b</sup> Voir « définitions et distinctions » à propos des définitions des prévalences faible ou élevée de VIH et de résistance à l'isoniazide.

<sup>c</sup> La décision concernant le régime de traitement pour un enfant atteint de méningite tuberculeuse doit être prise par un professionnel de santé expérimenté. Il est recommandé de traiter le patient en hospitalisation.

## 4.5 CONSIDÉRATIONS RELATIVES À LA MISE EN OEUVRE

### *Dosages et traitements médicamenteux révisés*

La récente révision (6) des recommandations relatives aux dosages et traitements médicamenteux de la tuberculose chez l'enfant, si elle s'appuie sur des bases factuelles, a néanmoins posé d'importantes difficultés sur le plan de la mise en oeuvre. Le principal problème tient au fait que les associations à dose fixe actuellement disponibles ne coïncident pas avec les nouveaux dosages, qui sont plus élevés. Les recommandations récentes prévoient un ratio de l'isoniazide (INH) à la rifampicine (RMP) de 2 à 3, soit 10mg/kg d'INH associés à 15 mg/kg de RMP, alors que les recommandations précédentes prévoyaient un ratio de l'isoniazide (INH) à la rifampicine (RMP) de 1 à 2, soit 5 mg/kg d'INH associés à 10 mg/kg de RMP. Les associations à dose fixe actuellement disponibles pour administration à des enfants présentent un ratio de 1 à 2 (p. ex. 30 mg d'INH et 60 mg de RMP), ou de 1 à 1 (p. ex. 60 mg d'INH et 60 mg de RMP). Ceci rend difficile de parvenir à des dosages d'isoniazide de 10 à 15 mg/kg (6) tout en restant dans la limite supérieure pour les dosages de rifampicine et de pyrazinamide - ce qui est absolument critique pour maintenir un niveau très bas d'hépatotoxicité.

On a tenté de résoudre ce problème de diverses manières. On est parvenu à s'accorder sur une composition plus appropriée, à l'avenir, des associations à dose fixe, dont la formulation en RMP, INH et PZA (pyrazinamide) présente un ratio de l'INH à la RMP de 2 à 3, mais il faudra probablement attendre plusieurs années avant qu'une telle formulation soit disponible. De plus, la plage des dosages recommandés pour l'isoniazide a été étendue de 7 à 15 mg/kg (voir recommandation 8 et tableau 3 ci-dessus). L'extension de la plage de dosages facilite à la fois l'utilisation transitoire des associations à dose fixe actuellement disponibles sans qu'il soit nécessaire de rajouter des comprimés supplémentaires d'isoniazide (Annexe 5) et l'utilisation à l'avenir d'une association à dose fixe plus appropriée, en garantissant simultanément des taux de concentration dans le sang adéquats, notamment chez les très jeunes enfants ou chez ceux qui sont des acétyleurs rapides de l'isoniazide, chez qui les taux de concentration dans le sang risquent d'être plus faibles (3).

### **Réponse au traitement et suivi**

Le traitement chez l'enfant produit généralement de bons résultats pourvu qu'ils soit entrepris rapidement et qu'il soit strictement observé jusqu'à son terme. Le risque de réactions indésirables graves chez l'enfant associées à l'administration des schémas thérapeutiques recommandés (5, 9) est très faible. La forme sévère d'une maladie diffuse telle que la méningite tuberculeuse est associée à une mortalité élevée ainsi qu'à une morbidité élevée chez les survivants.

Dans l'idéal, chaque enfant doit faire l'objet d'une évaluation selon au minimum les intervalles suivants: deux semaines après le commencement du traitement, à la fin de la phase d'attaque, puis tous les deux mois jusqu'à l'achèvement du traitement. L'évaluation doit comprendre au minimum: l'évaluation des symptômes; l'évaluation de l'adhésion au traitement; un questionnement sur toute réaction indésirable; la mesure du poids du patient. Les dosages doivent être réajustés pour tenir compte de toute prise de poids. L'observance du traitement doit être évaluée en consultant la carte de soins. Un prélèvement d'échantillons d'expectoration pour examen bactérioscopique doit être effectué à titre de suivi deux mois après le commencement du traitement pour tout enfant qui avait été diagnostiqué à frottis d'expectorations positif. Des radiographies thoraciques de suivi ne sont pas systématiquement nécessaires chez les enfants dont la santé s'améliore avec le traitement, notamment du fait que chez beaucoup d'enfants la réponse au traitement révélée par radiographie s'avère lente.

Un enfant qui ne répond pas à un traitement antituberculeux doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation et d'une nouvelle prise en charge. Il se peut que cette enfant soit atteint d'une forme pharmacorésistante de tuberculose, d'une maladie pulmonaire imputable à une autre cause, ou encore qu'il rencontre des problèmes quant à l'adhésion au traitement.

### **L'adhésion au traitement**

Les enfants, leurs parents, les autres membres de la famille et, d'une manière plus générale, les aidants doivent faire l'objet d'une information sur la tuberculose et l'importance qui s'attache à ce que le traitement soit mené jusqu'à son terme. Le soutien des parents et de l'entourage proche de l'enfant est vital pour parvenir à un résultat satisfaisant du traitement. Souvent, un agent de santé peut assurer l'administration du traitement ou la surveiller mais, lorsqu'un tel arrangement ne convient pas pour la famille, une personne (de préférence autre que l'un des parents de l'enfant ou un membre de son entourage immédiat) ayant bénéficié d'une formation appropriée peut assumer cette responsabilité. Tous les enfants doivent être traités gratuitement. Chaque fois que cela est possible, il convient d'utiliser, pour simplifier l'administration des médicaments ainsi que l'adhésion au traitement, des associations à dose fixe. Il est recommandé d'utiliser une carte de traitement du patient, qui sera l'instrument documentaire de contrôle de l'adhésion au traitement.

L'adhésion au traitement tout au long de sa durée et jusqu'à son terme constitue souvent un défi, notamment du fait que l'amélioration sur le plan clinique peut-être rapide : la plupart des enfants atteints de tuberculose commenceront à manifester les signes d'une telle amélioration au bout de deux à quatre semaines de traitement antituberculeux.

À l'évaluation intervenant deux mois après le commencement du traitement, l'éventualité d'une rupture du traitement doit être suspectée lorsque l'enfant soumis à un traitement antituberculeux:

- ne manifeste pas de régression des symptômes ou accuse même une aggravation de ceux-ci;
- accuse une perte continue de poids;
- présente un frottis d'expectorations positif

Une observance déficiente du traitement est une cause courante "d'échec " de celui-ci. Un échec du traitement suggère la possibilité d'une forme multipharmacorésistante de tuberculose et doit donner lieu à une évaluation minutieuse (Chapitre 7). Un échec du traitement peut également survenir plus couramment chez les enfants vivant avec le VIH (Chapitre 6).

### ***Problèmes de traitement spécifiques aux adolescents***

Le traitement de la tuberculose chez l'adolescent obéit aux mêmes principes que chez l'adulte (8). Pour ce qui est des prescriptions de dosages, des risques de contracter une forme de tuberculose multipharmacorésistante, et enfin de la tolérance aux médicaments, les adolescents présentent de grandes similitudes avec les adultes plutôt qu'avec les jeunes enfants. Il est donc recommandé que les adolescents et les enfants d'un certain âge (dès lors qu'ils ont atteint une masse corporelle de 25 kg) soient traités en appliquant les posologies prévues pour les adultes, comme on l'explique plus amplement à l'Annexe 5.

Avec les adolescents, le risque de mauvaise observance du traitement est particulièrement élevé, leur situation pouvant être exacerbée par les difficultés particulières que cette classe d'âge rencontre en termes d'accès aux services de santé pour enfants ou pour adultes dans la mesure où ils ne sont pas nettement perçus comme appartenant aux uns ou aux autres. Le traitement d'adolescents atteints de tuberculose exige une attention particulière à la question de l'adhésion au traitement. Associer les adolescents à leur propre prise en charge peut les inciter à devenir des participants actifs du processus de leur traitement. Par exemple, une activité de conseil individualisée et aussi étendue à la famille, associée à une mobilisation énergique des volontés en faveur des stratégies d'observance peut représenter pour l'adolescent une sorte d'autonomisation et le motiver ainsi à observer son traitement.

### ***Autres problèmes de prise en charge***

#### *Les corticostéroïdes*

Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour la prise en charge de certaines formes complexes de tuberculose, p. ex. la méningite tuberculeuse, les complications que constitue l'obstruction des voies respiratoires résultant du gonflement des ganglions lymphatiques, et la péricardite tuberculeuse. Les corticostéroïdes s'avèrent améliorer la survie et réduire la morbidité dans les cas de méningite tuberculeuse avancée ; à ce titre, leur administration est recommandée dans tous les cas de méningite tuberculeuse (10). C'est la prednisone qui est utilisée le plus couramment, selon un dosage de 2 mg/kg par jour, qui peut être porté à 4 mg/kg par jour chez les enfants les plus gravement atteints, avec un dosage maximum de 60 mg/jour pendant 4 semaines, après quoi le dosage doit être progressivement abaissé sur une à deux semaines, avant que le traitement ne soit complètement arrêté.



### *Supplémentation en pyridoxine*

L'isoniazide peut générer une déficience symptomatique en pyridoxine qui se manifeste comme une neuropathie, en particulier chez les enfants gravement dénutris et chez les enfants séropositifs au VIH qui sont soumis à une thérapie antirétrovirale (ARV). Une supplémentation en pyridoxine (à raison de 5 à 10 mg/jour) est recommandée dans le cas d'enfants séropositifs au VIH ou d'enfants dénutris qui sont soignés pour la tuberculose (7).

### *Soutien nutritionnel*

Une dénutrition prononcée est associée à une aggravation de la mortalité chez les patients - enfants ou adultes - atteints de tuberculose, si bien qu'au cours d'un traitement de la tuberculose la situation nutritionnelle de l'enfant doit être régulièrement évaluée. Tous les enfants chez qui on a diagnostiqué une tuberculose mais qui ne nécessitent pas de traitement pour un état de dénutrition aigu ont néanmoins besoin d'un soutien nutritionnel. Un tel soutien réside notamment dans un effort précoce de maintien de l'allaitement au sein (jusqu'à au moins 24 mois si possible) et en un apport nutritionnel adéquat à partir d'aliments disponibles localement à un prix acceptable. Une supplémentation énergétique est particulièrement importante pendant la phase d'attaque du traitement et le meilleur moyen d'assurer celle-ci sera de faire appel à un complément d'alimentation accessible à la famille, sous la forme de menus variés et équilibrés. Les nourrissons de moins de six mois qui suscitent des inquiétudes en termes de malnutrition ou de déficit de croissance justifient une prise en charge thérapeutique sur le plan de l'alimentation. Si cela n'est pas possible, il faut assurer un soutien aux mères allaitantes, de manière à optimiser l'allaitement. Une supplémentation nutritionnelle ne peut être administrée directement à un nourrisson de moins de six mois mais elle peut lui être fournie à travers sa mère qui l'allait (11-17).

### **La gestion des réactions négatives**

Les réactions négatives imputables aux médicaments antituberculeux sont beaucoup moins courantes chez les enfants que chez les adultes (9). Les réactions négatives les plus importantes sont l'apparition d'une hépatotoxicité, qui peut être causée par l'isoniazide, la rifampicine ou le pyrazinamide. Il n'est pas nécessaire de surveiller systématiquement les taux sériques d'enzymes hépatiques car une élévation modérée (moins de cinq fois les valeurs normales) et asymptomatique n'est pas une indication justifiant d'arrêter le traitement. Cela étant, l'apparition d'une douleur à la pression du foie, d'une hépatomégalie ou d'une jaunisse doit donner lieu promptement à une investigation des taux sériques d'enzymes hépatiques et à l'arrêt immédiat des médicaments potentiellement hépatotoxiques. Le patient doit être examiné pour rechercher d'autres causes d'hépatite et l'on ne doit pas tenter de recommencer à lui administrer ces médicaments tant que les fonctions hépatiques ne sont pas revenues à la normale. Un spécialiste expérimenté dans la gestion de l'hépatotoxicité induite par médicaments doit être associé à la prise en charge de tels cas. Les premiers signes de toxicité imputable à l'éthambutol doivent donner lieu chez l'enfant plus âgé à des tests de déficience de la discrimination des couleurs rouge/verte. La surveillance des névrites optiques peut être mise en place tôt lorsque cela est approprié.

## RÉFÉRENCES

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

## 5. LA PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

### 5.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Le présent chapitre est consacré aux approches de la prévention de la tuberculose chez l'enfant et à la prise en charge des enfants vivant dans des familles touchées par la tuberculose; on y traite également de la vaccination par le BCG, de l'investigation des contacts et de la prévention des infections.

### 5.2 LA VACCINATION PAR LE BCG

Le Bacille Calmette-Guérin (BCG) est un vaccin vivant atténué obtenu à partir de *Mycobacterium bovis*. Pour un certain nombre de raisons, l'efficacité de la protection contre la tuberculose procurée par le BCG varie considérablement d'un milieu à un autre (1).

#### ***La vaccination par le BCG dans les milieux où la tuberculose est fortement endémique***

##### ■ **Recommandation 15**

**Dans les milieux où la tuberculose sévit de manière fortement endémique ou dans ceux qui comportent un risque élevé d'exposition à la tuberculose, la vaccination par le BCG sous forme de dose unique devrait être administrée à tous les enfants en bas âge**

(Force de la recommandation et degré de qualité des bases factuelles non déterminés <sup>1</sup>)

Source: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196 (2)

La vaccination des nouveau-nés par le BCG assure une protection substantielle contre les formes les plus sévères de tuberculose diffuse, telles que la tuberculose milliaire ou la méningite tuberculeuse, auxquelles les enfants en bas âge et les jeunes enfants sont particulièrement vulnérables (3).

Rien ne prouve que la revaccination (rappel) par BCG assure une quelconque protection supplémentaire, si bien que celle-ci n'est pas recommandée (4).

#### ***BCG and HIV***

##### ■ **Recommandation 16**

**La vaccination par le BCG ne devrait pas être administrée à des enfants dont l'infection par VIH est confirmée**

(Force de la recommandation et degré de qualité des bases factuelles non déterminés<sup>1</sup>)

Source: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196 (2)

<sup>1</sup> Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) n'utilise pas la méthode GRADE pour l'évaluation de la qualité des bases factuelles ; par conséquent, les recommandations se rapportant à la vaccination par BCG ne font pas l'objet d'une évaluation de cette nature.

## ■ Recommandation 17

**La vaccination par le BCG ne devrait être administrée qu'après considération des facteurs locaux dans le cas des nourrissons dont le statut par rapport à l'infection par VIH est inconnu ou qui, nés de mères séropositives, ne manifestent pas de symptômes suggérant une infection par VIH**

(Force de la recommandation et degré de qualité des bases factuelles non déterminés <sup>1)</sup>)

Source: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196 (2)

La vaccination par le BCG ne doit pas être pratiquée chez les enfants dont la séropositivité par rapport au VIH est confirmée (5, 6) en raison du risque accru, signalé pour certains milieux, de contracter une forme grave et souvent fatale d'infection disséminée par le vaccin (7, 8).

Le diagnostic d'infection par le BCG est difficile et le traitement d'une telle infection est spécialisé: *M. bovis* présente une résistance intrinsèque au pyrazinamide, si bien que toutes les formes d'infection par le BCG doivent être traitées au moyen de doses plus élevées d'autres médicaments antituberculeux de première intention. Par exemple, certains spécialistes préconisent l'administration d'une dose journalière d'isoniazide pouvant aller jusqu'à 20 mg/kg (maximum 300 mg) et d'une dose journalière de rifampicine pouvant aller jusqu'à 20 mg/kg (maximum 600 mg) pendant au moins neuf mois, assortie d'une surveillance continue de la toxicité éventuelle de ces médicaments et de la réponse à la thérapie (9). Les enfants vivant avec le VIH chez qui on suspecte une infection par le BCG doivent être examinés par un spécialiste compétent pour leur prise en charge.

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

Toutefois, le BCG est administré de manière systématique aux nouveau-nés dans les milieux où la tuberculose est fortement endémique, et il est difficile de déterminer le statut de chacun d'eux par rapport à l'infection par VIH avant que le vaccin ne leur soit administré. Il est reconnu que l'application pratique de la présente recommandation est complexe et qu'elle dépend de facteurs inhérents au milieu considéré, notamment de l'accessibilité de services de prise en charge du VIH (10).

L'infection par VIH ne peut pas être déterminée de manière fiable à la naissance. Les nouveau-nés qui ont été exposés au VIH sans avoir été infectés seront plus vulnérables à une infection par tuberculose disséminée s'ils n'ont pas été vaccinés par le BCG. Par conséquent, dans les milieux où la tuberculose et le VIH sévissent de manière endémique, il faut continuer d'administrer le BCG aux nourrissons nés de mères séropositives mais qui ne présentent eux-mêmes aucun symptôme suggérant une infection par VIH.

Les facteurs suivants sont susceptibles d'être des déterminants importants dans la confrontation des risques et des avantages d'une telle approche (10, 11):

- la couverture et la réussite du programme de prévention (PTME) de la transmission du VIH de la mère à l'enfant;
- la possibilité de différer la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au VIH tant que leur statut au regard de cette infection n'a pas été déterminé;
- la disponibilité d'un diagnostic précoce de l'infection par VIH chez le nourrisson;
- la possibilité d'administrer tôt une thérapie antirétrovirale aux nourrissons séropositifs au VIH.

<sup>1</sup> Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) n'applique pas la méthodologie GRADE pour l'évaluation de la qualité des bases factuelles. En conséquence, les recommandations ayant trait au BCG n'ont pas été ainsi qualifiées.

### *Lignes directrices concernant la mise en oeuvre*

Les lignes directrices suivantes sont fournies dans le but de faciliter la prise de décision au niveau national ou local en ce qui concerne la vaccination par le BCG des nourrissons risquant d'avoir été infectés par VIH.

- En règle générale, les populations chez qui on relève une forte prévalence de l'infection par VIH sont également celles qui subissent les plus fortes charges de tuberculose ; dans ces populations, les enfants séronégatifs par rapport au VIH seront particulièrement bénéficiaires de la vaccination par le BCG.
- Les bienfaits de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques encourus pour les nourrissons nés de femmes dont le statut par rapport au VIH est inconnu. Ces nourrissons doivent être vaccinés.
- Les bienfaits de la vaccination par le BCG l'emportent en règle générale sur les risques encourus pour les nourrissons dont le statut par rapport à l'infection par VIH n'est pas connu et qui ne présentent pas de signes ou de symptômes avérés suggérant une infection par VIH bien qu'étant nés de mères séropositives. Ces nourrissons doivent être vaccinés après que l'on ait apprécié les facteurs locaux susmentionnés.
- Les risques inhérents à la vaccination par le BCG l'emportent sur les avantages dans le cas des nourrissons dont la séropositivité par rapport au VIH est confirmée, qu'ils présentent ou qu'ils ne présentent pas de signes ou de symptômes avérés suggérant une infection par VIH. Ces nourrissons ne doivent pas être vaccinés.
- Les risques inhérents à la vaccination par le BCG l'emportent en règle générale sur les avantages dans le cas des nourrissons dont le statut par rapport à l'infection par VIH n'est pas connu mais qui présentent des signes ou des symptômes avérés suggérant une infection par VIH et qui sont nés de mères séropositives. Ces nourrissons ne doivent pas être vaccinés. Toutefois, cette ligne directrice n'est applicable qu'à l'égard des enfants auxquels la vaccination par le BCG n'a pas été administrée au cours des premières semaines de vie, puisque les manifestations cliniques de l'infection par VIH ne se produisent en règle générale qu'à partir du troisième mois. Si le statut du nouveau-né par rapport à l'infection par VIH peut être déterminé au moyen de tests virologiques, le BCG peut être administré dès lors que l'infection par VIH a été exclue (8).

## **5.3 IDENTIFICATION ET PRISE EN CHARGE DES SUJETS CONTACTS**

### ***Finalités de l'identification et de la prise en charge des sujets contacts***

La finalité essentielle de l'identification et de la prise en charge des sujets contacts est double: c'est tout d'abord d'identifier parmi les personnes ayant été en contact avec un premier cas les sujets contacts de tous âges atteints de tuberculose active mais qui n'ont pas été diagnostiqués, et c'est ensuite de dispenser une thérapie préventive aux sujets contacts ne présentant pas les signes de tuberculose active mais qui sont susceptibles de développer la maladie suite à une infection récente. S'agissant des enfants ayant été en contact étroit avec un cas de tuberculose, cela inclut :

- tous les enfants de moins de cinq ans ; et,
- les enfants séropositifs par rapport au VIH, quel que soit leur âge.

### **■ Recommandation 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 présentant 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**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Le dépistage des sujets contacts est un processus selon lequel ce dépistage est activé ou intensifié ; il est recommandé par diverses institutions, y compris l'OMS (12-14). L'identification précoce des cas de maladie parmi les sujets contacts peut réduire à la fois la gravité de la maladie - et améliorer ainsi les résultats - et faire baisser les taux de transmission subséquente de la maladie. Si le premier cas détecté est un enfant , il est recommandé de chercher à découvrir le cas source probable dans le cadre du dépistage des sujets contacts.

Les jeunes enfants qui vivent en contact étroit avec un premier cas détecté de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations positif sont particulièrement exposés au risque d'infection par tuberculose et à la maladie. Le risque d'infection est d'autant plus grave que le contact a été étroit et prolongé (comme dans le cas du contact d'un nourrisson ou d'un enfant en bas âge avec sa mère ou une autre personne du foyer qui s'occupe de lui). Le risque de développer la maladie après avoir été infecté est beaucoup plus élevé chez les nourrissons et les enfants de moins de cinq ans (15). Lorsque la maladie se déclare effectivement, cela survient dans l'année qui suit l'infection mais, chez les nourrissons, ce délai peut être beaucoup plus court et ne correspondre qu'à quelques semaines seulement . Les enfants de tous les âges qui, dans leur foyer, sont en contact avec des premiers cas avérés de tuberculose multipharmacorésistante courent eux-mêmes un risque particulièrement élevé de contracter une tuberculose multipharmacorésistante, d'où l'importance qui s'attache à les soumettre sans délai à une évaluation et, si nécessaire, à un traitement (9). Se référer également à ce propos au chapitre 7, relatif à la prise en charge d'une tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant.

### ■ **Recommandation 19**

**Il est recommandé de procéder à l'investigation des sujets contacts au foyer et dans l'entourage proche du premier cas détecté dès lors que celui-ci présente l'une des caractéristiques suivantes:**

- **c'est un cas de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectorations positif;**
- **c'est un cas (suspecté ou confirmé) de tuberculose multi- ou ultra-pharmacorésistante;**
- **c'est une personne vivant avec le VIH;**
- **c'est un enfant de moins de cinq ans.**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

## ■ Recommandation 20

**On peut procéder à l'investigation des sujets contacts appartenant au foyer et à l'entourage proche de tout autre premier cas détecté de tuberculose pulmonaire, outre le type de premier cas détecté visé dans la Recommandation 19**

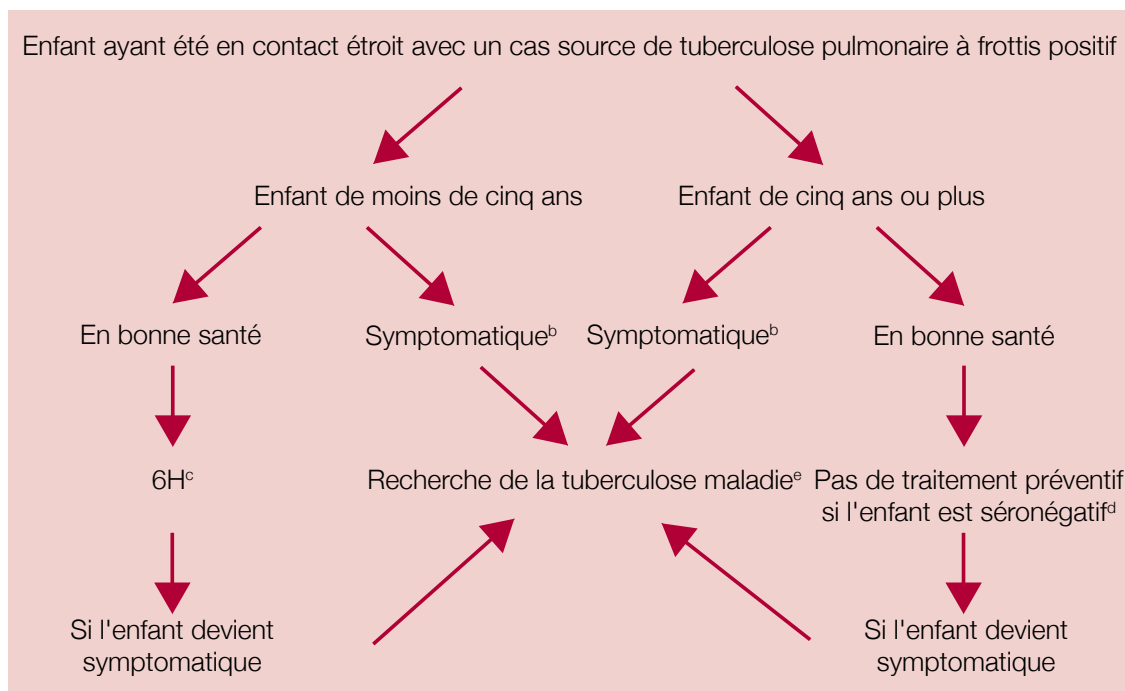
(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Dans un contexte de ressources contraintes, la priorité doit être accordée au dépistage des personnes ayant été au contact de cas de tuberculose à frottis d'expectorations positif car ce sont les cas qui sont les plus susceptibles de transmettre l'infection par exposition. Le programme national de lutte contre la tuberculose pourra décider, en fonction des ressources disponibles, d'inclure dans ce dépistage les personnes ayant été au contact de premiers cas avérés de tout type de tuberculose.

Dans certains contextes l'investigation des sujets contacts enfants comportera un test d'intradermoréaction à la tuberculine pour le dépistage de l'infection ainsi qu'une radiographie thoracique pour le dépistage de la maladie. Cela étant, l'évaluation systématique des sujets contacts exposés n'exige ni radiographie thoracique ni test d'intradermoréaction. Ces tests ont des limites et, au surplus, ils ne sont souvent pas immédiatement disponibles ou possibles à pratiquer dans les pays à revenu faible ou de niveau intermédiaire. En l'absence de tests d'intradermoréaction à la tuberculine ou de radiographies thoraciques, l'évaluation clinique à elle seule suffit pour déterminer si le patient est en bonne santé ou s'il manifeste des symptômes.

Figure 1. Méthode de dépistage des sujets-contacts de l'enfant basée sur les symptômes<sup>a</sup>



<sup>a</sup> comme discuté dans le chapitre 3, tous les enfants chez qui la tuberculose maladie a été diagnostiquée doivent être traités rapidement et leur cas être signalé au PNT.

<sup>b</sup> si la tuberculose maladie est suspectée, se reporter au chapitre 3.

<sup>c</sup> isoniazide 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) chaque jour pendant six mois.

<sup>d</sup> si l'enfant est séropositif au VIH, isoniazide chaque jour pendant six mois, quel que soit son âge.

<sup>e</sup> si la tuberculose maladie est diagnostiquée chez l'enfant, un traitement antituberculeux doit être mis en oeuvre et son cas doit être signalé au PNT. Si la tuberculose maladie est exclue, il convient d'examiner si l'enfant justifie un traitement d'immunothérapie préventive.

On présente dans la Figure 1 une approche algorithmique simple pouvant être appliquée dans n'importe quel contexte et ne requérant des informations que sur l'âge, le statut par rapport à l'infection par VIH et la présence ou l'absence de symptômes (16). Une approche reposant sur les symptômes signifie que le dépistage peut être effectué par des agents de santé à un niveau périphérique et que l'accès à une structure sanitaire du niveau du district n'est pas nécessaire. Seuls les sujets contacts symptomatiques devront être aiguillés vers une telle structure secondaire pour subir une évaluation plus approfondie. Les recherches menées récemment sur le dépistage des sujets contacts enfants basé sur la recherche des symptômes montrent que, dans les contextes marqués par une limitation des ressources, cette stratégie de gestion des contacts est sûre et qu'elle est plus faisable qu'un dépistage des sujets contacts basés sur des tests diagnostiques (17).

### ***Isoniazid preventive therapy***

#### ■ **Recommandation 21** (nouvelle)

**Les enfants de moins de cinq 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 six mois (10 mg/kg par jour, de 7 à 15 mg/kg, pour une dose maximale de 300 mg/jour)**

(Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Le traitement préventif est indiqué dans le cas d'un sujet contact asymptomatique ou chez qui la suspicion de tuberculose a été exclue, dans la mesure où il a moins de cinq ans ou qu'il s'agit d'un patient (quel que soit son âge) vivant avec le VIH. Le traitement préventif administré aux jeunes enfants infectés par la tuberculose mais n'ayant pas encore développé la forme active de la maladie atténuera considérablement la probabilité de la développer au cours de leur enfance (18).

Bien que ce traitement soit dit «préventif», il s'agit en fait d'un traitement de l'infection tuberculeuse latente. Le schéma thérapeutique préventif généralement recommandé consiste en une administration d'isoniazide à raison de 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) par jour pendant six mois, d'où l'appellation de traitement préventif par isoniazide (TPI). Des comprimés uniques dispersibles de 100 mg peuvent être obtenus auprès du Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments (GDF) (19).

Un suivi doit être assuré au moins tous les deux mois jusqu'à l'achèvement du traitement. Il n'y a pas de risque d'apparition d'une résistance à isoniazide chez l'enfant bénéficiant d'un traitement TPI, même en cas de diagnostic manqué d'une tuberculose active (20, 21,22).

### ***Suspicion d'infection par VIH chez un cas source et un sujet contact***

Dans les milieux à forte prévalence d'infection par VIH, les investigations concernant les sujets contacts pour la tuberculose peuvent constituer une opportunité précieuse pour dépister à la fois la tuberculose et le VIH. Il est toujours important de déterminer le statut du cas source par rapport à l'infection par VIH et de prévoir une démarche de dépistage du VIH avec l'accompagnement correspondant pour les sujets contacts. Dans de tels contextes, l'enfant d'une personne s'avérant un cas source est fortement susceptible d'avoir contracté l'infection par VIH en même temps que l'infection par *M. tuberculosis*. On trouvera de plus amples précisions à ce sujet au chapitre 6.



### ■ **Recommandation 22** (nouvelle)

**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'un dépistage de l'infection par VIH accompagné d'une prise en charge psychologique**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

### ■ **Recommandation 23** (nouvelle)

**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 présentent des symptômes compatibles avec une tuberculose-maladie peuvent bénéficier d'un dépistage de l'infection par VIH accompagné d'une prise en charge psychologique dans le cadre de leur évaluation clinique**

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

### ■ **Recommandation 24**

**Tous les sujets contacts appartenant au foyer d'un premier cas se trouvant être une personne vivant avec le VIH devraient bénéficier d'un dépistage de l'infection par VIH accompagné d'une prise en charge psychologique**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

Source: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

### **Considérations relatives à la mise en oeuvre, s'agissant de la prise en charge des sujets contacts enfants dans le cadre des Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT)**

Le dépistage et la prise en charge des personnes ayant été en contact étroit avec des cas de tuberculose sont recommandés par la plupart des PNT mais cela est rarement assuré dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où surviennent la plupart des cas de tuberculose chez l'enfant (23). Il n'est absolument pas nécessaire de créer une structure spéciale pour assurer le dépistage et la prise en charge : une telle fonction peut être assurée dans le cadre de la structure existante du PNT et avec le soutien existant des spécialistes. Une démarche de dépistage basé sur les symptômes permet d'organiser une prise en charge des sujets contacts dans la population, sans qu'il soit nécessaire de faire appel à des ressources supplémentaires.

Tous les PNT devraient établir des instructions relatives au déroulement des investigations des sujets contacts et à l'utilisation de ces investigations (12). Des protocoles et procédures normalisés doivent être mis au point et être appliqués. Ces protocoles contribueront à améliorer l'efficacité et l'uniformité de la procédure d'investigation des sujets contacts et permettront d'évaluer en continu le déroulement de ces investigations. Ces protocoles

devraient prévoir au minimum les priorités en matière d'investigation des sujets contacts et ils devraient décrire les rôles et responsabilités des agents de santé et fournir des instructions pour la collecte et l'enregistrement des données pertinentes.

La Figure 2 donne un exemple de registre de dépistage des sujets contacts. Des modèles de formulaires d'investigation des sujets contacts et de dépistage des sujets contacts d'un foyer sont disponibles dans d'autres Lignes directrices de l'OMS (12).

**Figure 2. Modèle de registre de dépistage des sujets contacts**

Nom	Age (en années)	Symptômes (Y/N)	status VIH	TPI (Y/N)	Traitement anti-tuberculeux (Y/N)	Issue du traitement

## 5.4 LA LUTTE CONTRE L'INFECTION TUBERCULEUSE

L'accès à des soins de santé fiables et l'accès à une clinique ou un hôpital sans craindre de contracter la tuberculose est un droit pour la population, et les agents de santé ont droit eux-même à un environnement de travail sûr. L'association de la tuberculose et du VIH et d'autre part, l'apparition de formes de tuberculose multi-, voire ultra- pharmacorésistantes confèrent une importance accrue à l'action de lutte contre l'infection par tuberculose.

Les mesures de lutte contre l'infection doivent être déployées dans le cadre d'une démarche conçue comme centrée sur le patient. Une action de sensibilisation de la population permettra d'obtenir le soutien de celle-ci en faveur de l'action de lutte contre la transmission de la tuberculose. Cette action de sensibilisation peut également contribuer à modifier dans le bon sens les comportements et attitudes et à lutter contre la stigmatisation inévitablement associée à l'identification d'individus potentiellement infectieux et à leur placement dans un environnement distinct et sûr. La population est appelée à jouer un rôle déterminant dans la prévention de la transmission de la tuberculose dans les lieux de concentration de public et dans les foyers.

L'ensemble de ces mesures crée un environnement favorable au dépistage des nouveaux cas et à leur prise en charge. Il faut pour cela un engagement durable au niveau politique, institutionnel et financier, ainsi qu'une mobilisation de tous les moyens d'action spécialisés qui sont susceptibles de promouvoir un déploiement efficace des mesures de lutte contre l'infection tuberculeuse dans le cadre des programmes généraux de prévention et de lutte contre les infections.

### **Lignes directrices relatives à la lutte contre l'infection tuberculeuse**

L'OMS a publié des lignes directrices relatives à la lutte contre les infections qui sont conçues pour prévenir la transmission de la tuberculose dans divers environnements possibles (24, 25). Ces lignes directrices traitent aussi bien de la maîtrise du risque de transmission de la tuberculose dans les structures de soins, dans les lieux de rassemblement du public ou encore dans les foyers que du déploiement prioritaire à l'échelle nationale de mesures propres à circonscrire l'infection tuberculeuse, en fonction de la charge de tuberculose, de l'infection par VIH et de la manifestation de formes de tuberculose multi- ou ultra-pharmacorésistantes.

Le tableau 5 énumère les mesures à déployer pour circonscrire de manière efficace l'infection tuberculeuse conformément à ce qui a été mis au point par le sous-groupe Maîtrise de l'infection tuberculeuse du Groupe de travail tuberculose/VIH en collaboration avec l'OMS. Les mesures actives de prévention et de lutte contre l'infection tuberculeuse peuvent mal-

heureusement se traduire par une aggravation de la stigmatisation, si bien que le déploiement simultané de campagnes de sensibilisation du public peut s'avérer déterminant pour stopper une telle stigmatisation ou discrimination.

**Table 5. Actions propres à circonscrire efficacement l'infection tuberculeuse : la sécurité sans la stigmatisation (24)**

- Associer les patients et la population aux campagnes de sensibilisation
- Élaborer, mettre en oeuvre et revoir périodiquement un plan d'action propre à circonscrire l'infection
- Instaurer des procédures de collecte des expectorations sans risques
- Promouvoir les principes et règles d'hygiène par rapport à la toux
- Repérer les personnes présumées infectées par la tuberculose en vue de leur prise en charge immédiate ou de leur confinement
- Assurer rapidement le diagnostic et le commencement du traitement
- Améliorer la ventilation des locaux
- Assurer la protection des agents de santé
- Développer les capacités et compétences
- Maintenir à l'observation les pratiques de lutte contre l'infection

De nombreux facteurs sont à l'origine d'une diffusion nosocomiale de la tuberculose dans des contextes à forte charge. Les facteurs par rapport auxquels il est le plus facile d'intervenir sont:

- l'inexistence de mesures administratives simples;
- la médiocrité de l'aération imputable à une conception inappropriée des locaux;
- une concentration démesurée de patients imputable à de longs délais d'attente, qui font que les services de consultation sont bondés, y compris dans les dispensaires.

Les autres facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la transmission nosocomiale de la tuberculose mais par rapport auxquels il est plus difficile d'intervenir sont:

- le défaut d'adhésion au traitement antituberculeux;
- la déficience des systèmes de santé;
- l'absence de gradation dans la mise en oeuvre des traitements antirétroviraux (T-ARV) ou des thérapies préventives par isoniazide (TPI);
- les pénuries de personnel;
- les lacunes du personnel des PNT en termes de formation ;
- une mauvaise compréhension de la part des patients;
- la pauvreté et les phénomènes de stigmatisation.

Dans les milieux où la tuberculose sévit de manière endémique, il s'ajoute au risque d'être en contact avec un cas infectieux de tuberculose dans son foyer celui de la transmission de la tuberculose aux enfants lorsque ceux-ci viennent dans un centre de santé. Le risque de développer la tuberculose après avoir été infecté est particulièrement élevé chez les nourrissons et les jeunes enfants de même que chez les enfants de tous âges qui vivent avec le VIH lorsqu'ils accompagnent leurs parents ou tuteurs aux consultations dans un centre de santé. Les personnes chez qui une tuberculose est suspectée ne devraient jamais côtoyer dans un lieu d'attente des enfants immunodéprimés, par exemple des nourrissons en attente de vaccination ou de contrôle de santé ou des enfants fréquentant des cliniques de lutte contre le VIH. Tous les enfants présentant une tuberculose active avec cavernes ou à frottis d'expectorations positif doivent être isolés. Le risque d'exposition est particulièrement élevé dans les structures de soins pour adultes atteints de tuberculose et/ou infectés par VIH. La tuberculose est la plus courante des infections opportunistes chez la femme adulte vivant avec le VIH en âge de procréer/d'avoir des enfants.

Les enfants ayant la tuberculose sont souvent considérés comme non infectieux et, par conséquent, comme non susceptibles de la transmettre. Toutefois, certains enfants la transmettent, si bien que l'action visant à circonscrire l'infection revêt toute son importance même dans les centres ou espaces de santé se consacrant uniquement à la prise en charge des enfants malades. De plus, il existe un risque élevé de cas non suspectés - donc non traités - de tuberculose active chez les adultes qui accompagnent ces enfants ou leur rendent visite (26, 27). La manifestation clinique de la tuberculose chez les enfants revêt des formes diverses et, souvent, elle se superpose à celles de la pneumonie, du VIH et de la dénutrition; par conséquent, les mesures propres à circonscrire l'infection sont pertinentes dans tous les centres de soins - ambulatoires ou en hospitalisation - où des enfants malades sont examinés.

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

- des espaces de soins aux nouveau-nés. On a signalé de nombreuses épidémies confirmées de tuberculose chez des nouveau-nés dont la source de contamination était l'une des mères ou un membre du personnel, qui a pu en contaminer un grand nombre au sein de l'unité même. Les nouveau-nés sont particulièrement vulnérables à une contamination soudaine par une maladie grave diffuse et au développement d'une telle maladie.
- Les centres de santé qui assurent des soins aux adultes, aux enfants d'un certain âge et aux adolescents atteints de tuberculose, qui sont souvent des milieux contaminant.
- Les centres de soins prénataux et de PTME.
- Les cliniques VIH.
- Les centres de soins pour enfants gravement dénutris.
- Les autres lieux de rassemblement tels que les centres de soins de l'enfance, les orphelinats, les prisons, les établissements scolaires. Pour les enfants d'un certain âge, cela inclut les pensionnats. Les enfants en âge d'être scolarisés présentant un frottis d'expectorations positif ne doivent pas fréquenter leur établissement tant qu'ils ne sont pas considérés comme ne présentant qu'un risque très faible de contamination.
- Les enfants appartenant à des populations mobiles ou à des populations déplacées, notamment dans les camps pour migrant, y compris les camps improvisés - et souvent bondés - de réfugiés, dans les lieux d'hébergement temporaire, etc.

Les recommandations concernant l'action visant à circonscrire l'infection qui sont exposées dans le document intitulé *WHO policy on TB infection control in health care facilities, congregate settings and households* (25) ne se réfèrent pas spécifiquement à la situation des enfants mais sont néanmoins pertinentes en ce qui les concerne.

## RÉFÉRENCES

1. Colditz GA et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995, 96:29–35.
2. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193–196.
3. Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, 367:1173-1180.
4. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiological Record*, 1995, 32:229-231.
5. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29–30 November 2006. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:22.
6. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3-4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.
7. Hesseling AC et al. Disseminated bacilli Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009, 87:505–511.
8. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196.
9. Becerra MC et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:115-119.
10. Azzopardi P et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13:1331-1344.
11. Hesseling AC et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:1376-1379.
12. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
13. Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2002.
14. *International standards for tuberculosis care*, 2nd ed. The Hague, Netherlands: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
15. Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8: 392-402.
16. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
17. Kruk A et al. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*, 2008, 121:1646-1652.
18. Smieja MJ et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, 2:CD001363.
19. Stop TB Partnership. *Product information*. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56>, accessed 7 October 2013).
20. *Product information*. Geneva, Stop TB Partnership, Global Drug Facility, Procurement and Supply; available at: <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56>.

21. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744-751.
22. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051-1055.
23. Hill PC et al. Closing the policy-practice gap in the management of child contacts of tuberculosis cases in developing countries. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1001105.
24. *Essential actions for effective TB infection control: safety without stigma*. Geneva, World Health Organization, 2008 ([http://www.stoptb.org/wg/tb\\_hiv/assets/documents/TBHIV%20Infection%20Control%20Fact%20Sheet.pdf](http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/TBHIV%20Infection%20Control%20Fact%20Sheet.pdf), accessed 14 October 2013).
25. *Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
26. Muñoz FM et al. Tuberculosis among adult visitors of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2002, 23(10):568-572.
27. Cruz AT et al. Tuberculosis among families of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2011, 32(2):188-190.

## 6. LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT VIVANT AVEC LE VIH

### 6.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Le présent chapitre expose comment prévenir la tuberculose chez les enfants vivant avec le VIH et comment traiter la tuberculose chez ces enfants.

### 6.2 INTRODUCTION

Les enfants vivant avec une infection par VIH courent des risques plus élevés par rapport à l'exposition à la tuberculose, à la contamination par cette maladie, au développement de la maladie et, d'une manière générale, à la morbidité et à la mortalité qui y est associée. Ces risques sont fonction du degré de leur immuno-dépression. Tous les enfants vivant avec une infection par VIH dans des milieux où la tuberculose sévit de manière endémique doivent donc être suivis régulièrement pour un dépistage de la tuberculose par évaluation clinique à chacune de leurs visites dans un centre de santé ou à chacun de leurs contacts avec un agent de santé. Cette évaluation doit tendre à identifier parmi eux ceux qui sont susceptibles d'avoir développé une tuberculose active ("tuberculose-maladie"), qui auraient besoin d'un traitement antituberculeux, et ceux qui devraient commencer un traitement TPI. La suspicion de tuberculose active chez un enfant vivant avec le VIH est retenue dans un premier temps sur la base de la présence de symptômes cliniques. L'évaluation clinique peut être suivie d'investigations plus poussées, selon le cas (p. ex. d'une radiographie thoracique). Comme pour n'importe quel enfant suspect de tuberculose, on doit s'efforcer chaque fois que possible (1) de confirmer le diagnostic (par exemple, au moyen d'une culture ou d'un test Xpert MTB/RIF).

L'infection par VIH chez les enfants est particulièrement commune dans les contextes de forte prévalence d'infection par VIH prénatale et dans lesquels l'action de prévention de transmission de la mère à l'enfant (PTME) n'est pas très répandue. La prévalence de l'infection par VIH est donc particulièrement élevée chez les nourrissons et les jeunes enfants, qui représentent une classe d'âge particulièrement vulnérable à la tuberculose. Dans les régions où l'infection par tuberculose et VIH associés est endémique, la tuberculose est courante chez les enfants vivant avec le VIH et l'infection par VIH est courante chez les enfants atteints de tuberculose (1).

Il est recommandé que les tests de dépistage de l'infection par VIH soient proposés systématiquement pour tous les enfants chez qui une tuberculose est suspectée ou confirmée (1) – voir également Recommandation 7, Chapitre 3.

### 6.3 LA DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique de la tuberculose chez les enfants vivant avec le VIH est essentiellement la même que pour les enfants séronégatifs au VIH, telle que celle-ci est décrite au chapitre 3. Cette démarche peut poser des difficultés en ce qui concerne les enfants vivant avec le VIH pour les raisons suivantes (2):

- Les manifestations cliniques caractéristiques d'une tuberculose pulmonaire sont communes chez les enfants vivant avec le VIH mais ces manifestations peuvent être imputables à d'autres maladies et elles peuvent donc manquer de spécificité en vue d'un diagnostic de la tuberculose.
- La plupart des enfants vivant avec le VIH ont été contaminés par transmission de la mère à l'enfant. Par conséquent, l'âge de prévalence maximum pour le VIH correspond à celui des nourrissons et jeunes enfants (<5 ans), lesquels constituent la classe d'âge chez laquelle il est le plus difficile de confirmer la cause d'une maladie pulmonaire aiguë ou chronique, y compris d'une tuberculose.

- Le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) est moins sensible chez les enfants vivant avec le VIH que chez les enfants séronégatifs au VIH ; une induration >5 mm sera considérée comme positive chez l'enfant vivant avec le VIH.
- L'incidence des maladies pulmonaires aiguës et chroniques autres que la tuberculose est particulièrement élevée chez les enfants vivant avec le VIH.
- Les enfants vivant avec le VIH peuvent avoir contracté une maladie pulmonaire imputable à plus d'une cause (co-infection), ce qui peut masquer la réponse au traitement.
- À l'examen radiographique, les éléments en rapport avec la tuberculose se superposent à ceux qui sont en rapport avec une maladie pulmonaire liée au VIH.

Le Tableau 6 donne une présentation synthétique de l'incidence de l'infection par VIH sur la démarche diagnostique de la tuberculose chez l'enfant (2).

**Tableau 6. Incidence du VIH sur la démarche diagnostique recommandée pour la tuberculose chez les enfants**

Démarche recommandée pour le diagnostic de la tuberculose chez les enfants	Incidence de l'infection par VIH
Anamnèse méthodique, incluant une recherche des antécédents de contacts tuberculeux	Particulièrement importante, puisque le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) est particulièrement peu sensible pour le dépistage d'une infection tuberculeuse
Anamnèse méthodique des symptômes cohérents avec la tuberculose	Faible spécificité : superposition, à l'examen clinique, des symptômes de la tuberculose et du VIH
Examen clinique incluant une évaluation de la croissance	Faible spécificité : la dénutrition est commune avec la tuberculose comme avec le VIH
Texte d'intradermoréaction à la tuberculine	Sensibilité médiocre : la réaction positive au test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) décroît en fonction de l'aggravation de l'immunodépression
Confirmation par examen bactériologique chaque fois que possible	Importante, quel que soit le statut du patient par rapport au VIH
Investigations pertinentes en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire	éventail large de diagnostics possibles en raison de la possibilité d'une autre maladie liée au VIH
Résultats de l'examen radiographique du thorax	Faible spécificité : superposition avec une maladie pulmonaire liée au VIH

## 6.4 PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE

L'action déployée à l'échelle mondiale pour lutter contre la coépidémie de tuberculose et de VIH s'avérera bénéfique pour les enfants. On s'efforce notamment de développer les programmes de PTME, qui visent à faire reculer le nombre de nouveaux cas d'infection par VIH chez les jeunes enfants. Toutefois, de nouvelles stratégies spécifiques sont nécessaires. Au minimum, dans les milieux à forte prévalence d'infection par VIH, tous les enfants vivant avec le VIH devraient faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose et tous les enfants ayant la tuberculose (et les membres de leur famille) devraient être invités à subir un test de dépistage du VIH accompagné des activités de conseil correspondantes (1).

Chez tous les enfants vivant avec le VIH - sans considération d'âge - qui ont été au contact de cas infectieux de tuberculose dans leur foyer, il faut procéder à une évaluation pour la



recherche de la tuberculose et il faut soit leur administrer un traitement antituberculeux, soit leur administrer un traitement préventif si le dépistage révèle qu'ils sont peu susceptibles d'avoir une tuberculose active (voir chapitre 5).

Des approches novatrices sont nécessaires pour être sûr de parvenir à identifier les enfants co-infectés et, autant que possible, prévenir l'apparition de la maladie. Il faudrait pour cela parvenir à une intégration des services et des activités de collaboration tuberculose/VIH sous l'impulsion des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, des programmes nationaux d'action contre le VIH et des autres parties prenantes (1).

### **La vaccination par le BCG**

La vaccination par le BCG ne doit pas être pratiquée chez les nourrissons ou les enfants chez qui l'infection par VIH est confirmée, en raison des risques d'infections disséminées par le BCG (3). Cet aspect est examiné de manière plus détaillée au chapitre 5.

### **Dépistage axé sur les contacts**

Le dépistage et la prise en charge des enfants ayant été en contact avec un cas de tuberculose et qui vivent avec le VIH sont examinés dans le chapitre 5. Un enfant vivant avec le VIH qui a été en contact avec un cas de tuberculose infectieux est particulièrement exposé au risque de développer lui-même une tuberculose active (1, 4).

Les recommandations actuelles de l'OMS (4) tendent à ce que tous les sujets contacts appartenant au foyer d'un cas infectieux de tuberculose fassent l'objet d'un dépistage axé sur la recherche des symptômes de la tuberculose et, dès lors qu'une telle contamination est exclue, qu'un traitement préventif soit proposé pour :

- les enfants de moins de 5 ans séronégatifs par rapport au VIH; et,
- les sujets contacts, quel que soit leur âge, qui sont séropositifs au VIH.

Les recommandations concernant la prévention de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH n'ont pas changé depuis l'édition 2006 des Lignes directrices (5) et elles restent parfaitement cohérentes avec les lignes directrices récentes (6). Le dépistage basé sur les symptômes est recommandé car les enfants vivant avec le VIH qui ne présentent pas de symptômes suggestifs tels qu'un faible gain de poids, la fièvre ou une toux chronique sont peu susceptibles d'avoir la tuberculose maladie (1, 6-8). Les enfants vivant avec le VIH qui ont été en contact étroit avec un cas de tuberculose active mais qui ne manifestent pas de signes de tuberculose maladie doivent entreprendre un traitement préventif par isoniazide quel que soit leur âge. La posologie journalière recommandée pour un traitement préventif par isoniazide (TPI) est de 10 mg/kg (la plage étant de 7 à 15 mg/kg, avec un maximum de 300 mg/jour) pendant au moins six mois. Chez les personnes vivant avec le VIH, un TPI n'accroît pas le risque de développer une forme de tuberculose résistante à l'isoniazide : les inquiétudes concernant le risque d'apparition d'une résistance à l'isoniazide ne doivent pas faire obstacle à l'administration d'un TPI (2, 8, 9).

### **Prophylaxie primaire**

Des recommandations ont également été formulées en ce qui concerne le traitement préventif par isoniazide (TPI) des nourrissons et jeunes enfants vivant avec le VIH mais considérés comme peu susceptibles d'avoir contracté la tuberculose et n'ayant pas subi notoirement d'exposition à cette maladie ; il s'agit là de ce que l'on appelle prophylaxie primaire (6, 7, 10, 11).

## ■ Recommandation 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 six 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**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)

- **il peut être proposé une thérapie préventive par isoniazide sur six 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**

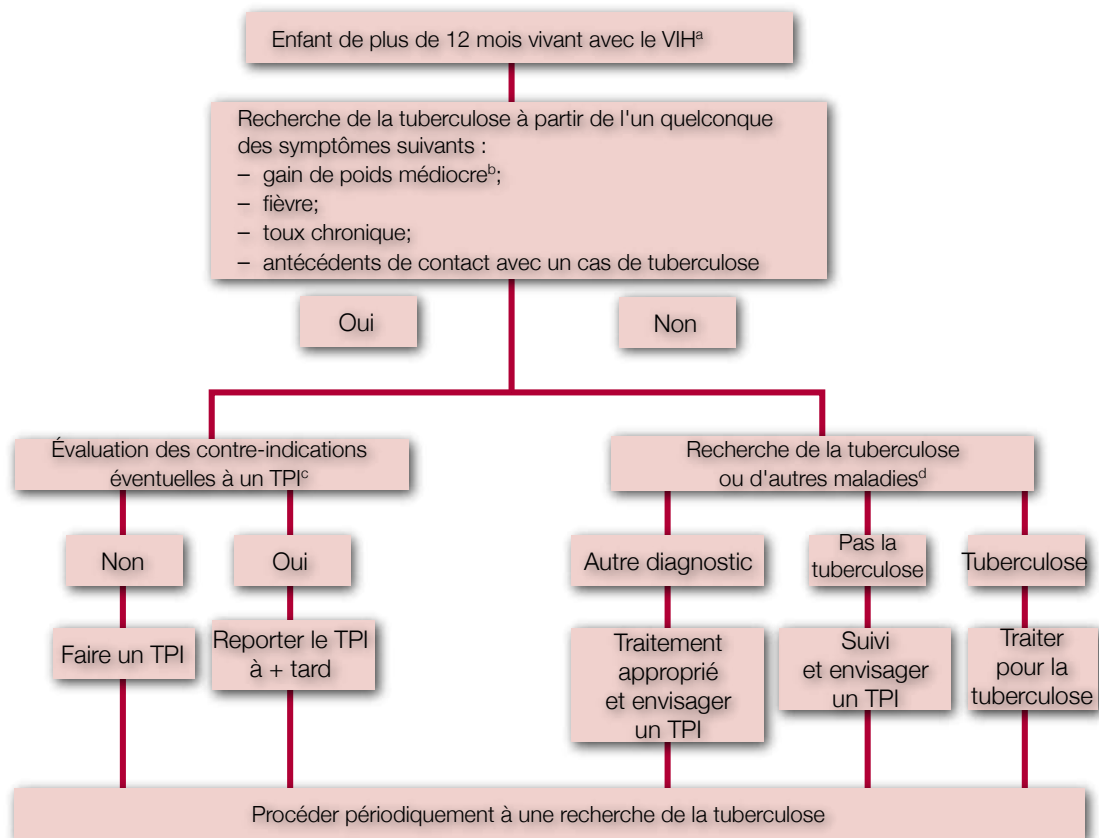
(Recommandation avec réserve, qualité médiocre des bases factuelles)

Source: *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2011 (6)

*Remarque a:* le groupe de travail a examiné les bases factuelles récentes (7, 10) qui n'avaient pas été publiées au moment de l'élaboration de la publication intitulée « *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings* » (6). Il a constaté que ce vaste essai aléatoire de caractère prospectif effectué sous contrôle ne faisait apparaître aucun bénéfice quelconque en termes de prophylaxie primaire.

*Remarque b:* en passant en revue l'essai initial qui avait été à la base des recommandations de 2011 (6) et qui avait révélé des avantages en termes de prophylaxie primaire, le groupe de travail a constaté que cet essai correspondait à un contexte épidémiologique qui pourrait ne pas être largement représentatif (il a été réalisé dans l'un des milieux à plus forte charge de tuberculose). En outre, le groupe de travail a relevé que le contexte épidémiologique de cet essai était antérieur à l'introduction des traitements antirétroviraux chez les enfants vivant avec le VIH, si bien qu'il ne pouvait pas être représentatif de la situation de 2013. Enfin, cette étude a été stoppée assez tôt, suite à une analyse intervenue en cours de processus. Il y avait également une difficulté reconnue d'interprétation de l'étude : le recul de mortalité signalé ne correspondait pas à une diminution des décès attribués principalement à la tuberculose.

Figure 3. Algorithme recommandé par l'OMS pour le dépistage de la tuberculose et l'engagement d'un TPI chez l'enfant de plus de 12 mois vivant avec le VIH (6)



- <sup>a</sup> Tous les enfants et les nourrissons de moins d'un an devraient recevoir un TPI si leurs antécédents révèlent un contact avec un cas de tuberculose infectieuse dans leur foyer.
- <sup>b</sup> Le gain de poids insuffisant se définit comme recouvrant: une perte de poids signalée, une très forte insuffisance pondérale (indice poids/âge inférieur à 3 écarts types (E.T.)), un déficit pondéral (indice poids/âge inférieur à 2 écarts types (E.T.)), une perte de poids notable (>5%) depuis la visite précédente, ou un aplatissement de la courbe de croissance.
- <sup>c</sup> Les contre-indications recouvrent: une hépatite active (aiguë ou chronique) et des symptômes de neuropathie périphérique. Des antécédents de tuberculose ne devraient pas constituer une contre-indication au commencement d'un TPI. Même s'il cela ne constitue pas un préalable au commencement d'un TPI, le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) peut être pratiqué à titre de contrôle d'admissibilité dans certains cadres.
- <sup>d</sup> Les investigations concernant la tuberculose doivent être menées conformément aux lignes directrices nationales existantes.

Ces constatations ont donné lieu à des discussions organisées dans le cadre d'une vidéoconférence entre le groupe de travail chargé des présentes lignes directrices et le groupe qui avait établi les lignes directrices de 2011, et les deux groupes de travail ont suggéré que la recommandation initiale, issue du document de 2011, soit scindée en deux recommandations distinctes, comme illustré ci-dessus.

Dans les milieux à forte prévalence de tuberculose, un TPI sur six mois peut apporter des bienfaits s'ajoutant à ceux d'un traitement antirétroviral en termes de protection contre la tuberculose. En revanche, dans les milieux à prévalence de tuberculose moyenne ou faible, on peut proposer un TPI, mais en tenant compte de ses implications en termes de ressources. Le groupe de travail a recommandé de pousser les recherches plus avant sur ce plan.

L'OMS recommande un dépistage basé sur les symptômes, qui est présenté dans ses grandes lignes à la Figure 3.

## 6.5 LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE (CHEZ L'ENFANT VIVANT AVEC LE VIH)

### ■ Recommandation 26

**Les enfants chez qui une tuberculose pulmonaire ou une adénopathie tuberculeuse périphérique est suspectée ou confirmée qui vivent dans des milieux à forte prévalence de VIH (ou chez qui l'infection par VIH est confirmée) ne doivent pas être traités en appliquant des schémas thérapeutiques intermittents (c'est-à-dire des doses bi- ou tri-hebdomadaires)**

(Recommandation forte, qualité faible à moyenne des bases factuelles contre le recours à un traitement intermittent chez l'enfant)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13) (12)

Les enfants qui vivent dans des milieux à forte prévalence de VIH doivent être traités par quadrithérapie HRZE pendant deux mois puis par une association de deux médicaments (isoniazide - rifampicine) pendant quatre mois selon les posologies spécifiées dans la Recommandation 8. Les enfants chez qui une tuberculose pulmonaire ou une adénopathie tuberculeuse périphérique est suspectée ou confirmée, qui vivent dans des contextes à forte prévalence de VIH (ou chez qui l'infection par VIH est confirmée) ne doivent pas être traités en appliquant des schémas thérapeutiques intermittents (c'est-à-dire des doses bi- ou tri-hebdomadaires) (voir Recommandation 26).

Tout enfant doit faire l'objet d'une évaluation deux semaines après le début du traitement antituberculeux puis être revu chaque mois dans le cadre d'un suivi clinique qui doit inclure une évaluation des symptômes, une mesure du poids, une évaluation de l'adhésion au traitement et un interrogatoire sur tout incident rencontré. La posologie des médicaments antituberculeux doit être réajustée pour tenir compte de tout gain de poids. La plupart des enfants vivant avec le VIH qui ont une tuberculose sensible aux médicaments et qui observent correctement leur traitement présentent une bonne réponse aux schémas thérapeutiques sur six mois. Les causes d'un échec éventuel du traitement seraient à rechercher dans l'inobservation du régime thérapeutique, une tuberculose pharmacorésistante ou des diagnostics divergents (diagnostic de tuberculose incorrect).

Tous les enfants vivant avec le VIH qui sont parvenus avec succès au terme de leur traitement antituberculeux doivent recevoir un traitement par isoniazide pendant six mois supplémentaires (6).

Par comparaison avec les enfants séronégatifs au VIH, la réponse au traitement antituberculeux et les résultats d'un tel traitement sont moins bons chez les enfants vivant avec le VIH. Avant que les traitements antirétroviraux ne soient disponibles, on enregistrait beaucoup de décès d'enfants séropositifs atteints de tuberculose au cours des deux premiers mois suivant le début du traitement antituberculeux. Du point de vue médical, les facteurs de risques concourant à une mauvaise réponse au traitement et à la mortalité sont la dénutrition, les co-infections, l'immunodépression sévère et une charge virale élevée.

Les autres thérapies recommandées chez les enfants séropositifs atteints de tuberculose parce qu'elles sont susceptibles d'améliorer les résultats du traitement antituberculeux recouvrent le traitement préventif au co-trimoxazole, l'engagement précoce d'un traitement antirétroviral (voir ci-dessous) et une supplémentation par pyridoxine accompagnée d'un soutien nutritionnel (voir détail au Chapitre 4).

Le cotrimoxazole est un agent antimicrobien à large spectre agissant contre un large éventail d'infections bactériennes et parasitiques secondaires chez les adultes et les enfants vivant

avec le VIH, pour qui un tel traitement est recommandé. Un traitement prophylactique quotidien par le cotrimoxazole améliore la survie chez les enfants vivant avec le VIH et réduit l'incidence des comorbidités. Un tel traitement réduit également le risque de co-infections telles que la pneumocystose chez les nourrissons exposés au VIH. C'est pourquoi cette prophylaxie est recommandée pour tous les nourrissons exposés au VIH et tous les enfants vivant avec le VIH, y compris ceux qui sont atteints de tuberculose (1), et elle doit être mise en oeuvre en tant que composante faisant partie intégrante de la combinaison de services associés au VIH (13).

Les indications incitant à mettre en place ou suspendre la prophylaxie par cotrimoxazole et celles qui ont trait à sa surveillance sont détaillées dans une publication de l'OMS de 2007 intitulée «Directives sur l'utilisation du cotrimoxazole pour la prophylaxie des infections liées au VIH chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Recommandations pour une approche de santé publique» (14).

### **Thérapie antirétrovirale**

La thérapie antirétrovirale (T-ARV) chez l'enfant vivant avec le VIH vise plusieurs objectifs: une amélioration sur les plans de la durée et de la qualité de vie; un recul de la morbidité et de la mortalité liées au VIH par un abaissement de l'incidence des infections opportunistes (dont la tuberculose); une réduction de la charge virale; la restauration et l'entretien des fonctions immunitaires, de la croissance et d'un développement normal. Une T-ARV améliore les résultats du traitement antituberculeux chez les enfants vivant avec le VIH.

L'OMS (13) recommande une T-ARV pour toutes les personnes diagnostiquées séropositives au VIH qui présentent un taux de CD4 égal ou inférieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, la priorité devant être accordée aux patients présentant une pathologie VIH sévère/avancée ou un taux de CD4 de 350 cellules/mm<sup>3</sup> ou moins. L'OMS recommande également une thérapie antirétrovirale pour les personnes présentant une tuberculose active ou les personnes co-infectées par le virus de l'hépatite B et atteintes d'une maladie hépatique grave, toutes les femmes vivant avec le VIH qui sont enceintes ou qui allaitent, tous les enfants de moins de cinq ans vivant avec le VIH et toutes les personnes vivant avec le VIH dans une relation de couple sérodiscordante, sans considération de leur taux de CD4.

Le traitement antituberculeux doit être engagé en premier, suivi d'une T-ARV aussi tôt que possible (dans les huit semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux). Pour les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm<sup>3</sup>, la T-ARV doit être assurée dans les deux semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux (13). Le tableau 7 résume les recommandations concernant le moment d'engager la thérapie antirétrovirale (T-ARV) chez des enfants.

Pour une T-ARV de première intention, le recours à des schémas thérapeutiques simplifiés et moins toxiques - sous forme de combinaisons à dose fixe chaque fois que possible - est recommandé comme étant l'approche la plus efficace et la plus commode. Les schémas thérapeutiques incluant comme «colonne vertébrale» un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) autre que la thymidine (le fumarate de ténofovir disoproxil ou l'abacavir (ABC) + la lamivudine (3TC)) et un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), l'éfavirenz (EFV), restent les meilleurs choix pour les adolescents et les enfants de plus de trois ans. Pour les enfants de moins de trois ans, un schéma thérapeutique basé sur un inhibiteur de protéases reste la solution privilégiée, en combinaison avec l'abacavir (ABC) ou la zidovudine (AZT) (13).

**Tableau 7. Synthèse des recommandations concernant le moment d'engager une T-ARV chez les enfants (13)**

Age	Moment d'engager le traitement
Nourrissons (<1 an)	Traiter tous les patients, sans considération de leur taux de CD4
1 an à <5 ans	Traiter tous les patients (les enfants de $\leq 2$ ans classés au stade OMS 3 ou 4 ou présentant un taux de CD4 $\leq 750$ cellules/mm <sup>3</sup> ou $<25\%$ à titre prioritaire)
5 ans et plus	Les enfants classés au stade OMS 3 ou 4 ou présentant un taux de CD4 $\leq 500$ cellules/mm <sup>3</sup> (CD4 $\leq 350$ cells/mm <sup>3</sup> à titre prioritaire)

Choisir des schémas thérapeutiques ARV qui soient compatibles avec un traitement antituberculeux est essentiel. Les interactions entre rifampicine et lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou nevirapine (NVP) signifient que, chez les enfants de moins de trois ans, les traitements associés sont un défi mais, récemment, une vaste série d'essais randomisés d'ARV chez des enfants a permis de dégager une première série d'éléments de fait sur l'efficacité d'un traitement nucléosidique triple qui, malgré le caractère limité des données dans le contexte des traitements antituberculeux associés, offre une option adaptée pour les enfants qui nécessitent un traitement antituberculeux alors qu'ils ont déjà commencé une T-ARV (13, 15).

Le tableau 8 ci-après présente une synthèse des schémas thérapeutiques recommandés d'ARV pour les enfants nécessitant un traitement antituberculeux (13).

L'OMS recommande également d'engager aussitôt que possible (dans les huit premières semaines) qui suivent le début d'un traitement antituberculeux une T-ARV chez tous les patients séropositifs au VIH qui présentent une forme de tuberculose pharmacorésistante nécessitant l'emploi de médicaments antituberculeux de deuxième intention, sans considération de leur taux de CD4 (13).

**Tableau 8. Synthèse des schémas thérapeutiques recommandés d'ARVa pour les enfants nécessitant un traitement antituberculeux**

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

- a abréviations utilisées : ABC abacavir ; AZT zidovudine ; EFV Efavirenz ; LPV/r lopinavir/ritonavir ; INNTI inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse ; INTI inhibiteur nucléosidique de transcriptase inverse ; RTV ritonavir ; 3TC lamivudine.
- b assurer un dosage optimisé de rifampicine sur la base des nouvelles directives de dosage (chapitre 4).
- c passer à un régime de traitement par antirétroviraux adapté à l'âge sur la base du traitement national ART de première ligne à la fin du traitement pour la tuberculose.
- d une combinaison triple INTI n'est recommandée que pour la durée du traitement pour la tuberculose ; un traitement PI ou INNTI adapté à l'âge doit être relancé à l'issue d'une thérapie à base de rifampicine. Selon les constatations résultant du test ARROW (15), ce traitement doit être considéré comme l'option préférentielle pour les enfants de moins de trois ans soumis à un traitement à base de LPV/r lorsqu'ils commencent un traitement contre la tuberculose. Cela doit également être considéré comme le traitement préférentiel pour les enfants de plus de trois ans ayant des antécédents d'échec de INNTI.
- e augmenter RTV jusqu'à atteindre le même dosage en mg que pour LPV, pour un ratio de 1 à 1.
- f passer à EFV doit être considéré comme l'option préférentielle (16) et l'EFV doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement contre la tuberculose pour permettre la simplification et l'harmonisation avec les régimes ARV pratiqués chez les enfants plus âgés.

## **Considérations concernant la mise en oeuvre**

### *Adhésion au traitement ARV*

Chez les enfants, l'adhésion au traitement pose des difficultés particulières. Le choix limité des formulations pédiatriques, la forte charge en pilules ou en volume de liquide, la grosseur des pilules, les modifications fréquentes de dose, les restrictions alimentaires, l'absence du principal proche, la difficulté d'avaler les pilules et les effets secondaires de celles-ci sont autant d'éléments qui rendent difficile l'adhésion au traitement. La réussite du traitement de l'enfant nécessite de l'engagement de la part du soignant responsable. Les parents et autres membres de la famille de l'enfant vivant avec le VIH peuvent être eux-mêmes des personnes vivant avec le VIH; une prise en charge déficiente de l'infection par VIH chez les membres de la famille peut entraîner une prise en charge déficiente de l'enfant (13).

### *Le syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire (IRIS)*

Connu parfois sous l'appellation de réaction paradoxale, le syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire (IRIS) est une détérioration temporaire de l'état du patient qui peut survenir dans les trois mois qui suivent la mise en place d'une T-ARV, le plus couramment dans le premier mois. Il résulte de la reconstitution de l'immunité à médiation cellulaire en réponse aux antigènes mycobactériens et il peut poser des difficultés quant à son diagnostic et sa prise en charge. Il peut également survenir avec l'amélioration de la situation nutritionnelle au cours du traitement antituberculeux. Il peut imiter une aggravation de la tuberculose active, avec de la fièvre et un gonflement des ganglions lymphatiques ou des tuberculomes. Les facteurs de risques favorisant l'IRIS sont notamment un taux très bas de CD4, une tuberculose étendue, le commencement trop précoce d'une T-ARV et des réponses immunologiques et virologiques rapide à un tel traitement. Bien que constituant une cause de morbidité importante, ni l'IRIS lié à la tuberculose ni l'IRIS lié au BCG ne sont associés à un risque de mortalité accru.

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

- une exacerbation de la tuberculose connue chez l'enfant vivant avec le VIH ayant débuté un traitement antituberculeux et un traitement ARV; ou
- le développement d'une tuberculose active chez un enfant ayant débuté une T-ARV.

Dans tous les cas, le traitement antituberculeux doit être poursuivi; l'adjonction de corticostéroïdes peut parfois s'avérer utile. En cas de doute, l'enfant doit être transféré au niveau de soins supérieur.



## RÉFÉRENCES

1. *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 (WHO/HTM/TB/2012.1).
2. *Graham SM et al. Pulmonary disease in HIV-infected African children*. Int J Tuberc Lung Dis, 2001; 5: 12-23.
3. *Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection*. Weekly Epidemiological Record, 2007, 82:193-196.
4. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
5. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
6. *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2011.
7. *Frigati LJ et al. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting*. Thorax, 2011, 66(6):496-501.
8. *Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis*. Emerging Infectious Diseases, 2006, 12:744-751.
9. *Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting*. AIDS, 2010, 24:1051-1055.
10. *Madhi SA et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children*. New England Journal of Medicine, 2011, 365(1):21-31.
11. *Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial*. British Medical Journal, 2006, 334:136.
12. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
13. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2013.
14. *Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.
15. *ARROW Trial Team. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomized factorial trial*. Lancet, 2013, 381:1391-1403.
16. *Van Dijk JH et al. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings*. PloS One, 2013, 8:e55111.

# 7. PRISE EN CHARGE D'UNE TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE CHEZ L'ENFANT

## 7.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Le présent chapitre traite de la tuberculose récidivante ou pharmacorésistante et des difficultés de diagnostic et de traitement d'une tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant.

## 7.2 INTRODUCTION

L'OMS a publié des lignes directrices sur la marche à suivre pour le diagnostic et le traitement d'une tuberculose pharmacorésistante sur la base de l'expérience recueillie chez les adultes ; la version la plus récente en a été mise à jour en 2011 (1,2). La qualité attribuée aux bases factuelles sur lesquelles reposaient toutes ces recommandations était très faible. Les données disponibles pour fonder en connaissance de cause les lignes directrices relatives spécifiquement à la prise en charge des enfants sont encore plus limitées, même si des orientations pragmatiques basées sur l'expérience clinique ont été publiées (3-6).

## 7.3 LE DIAGNOSTIC

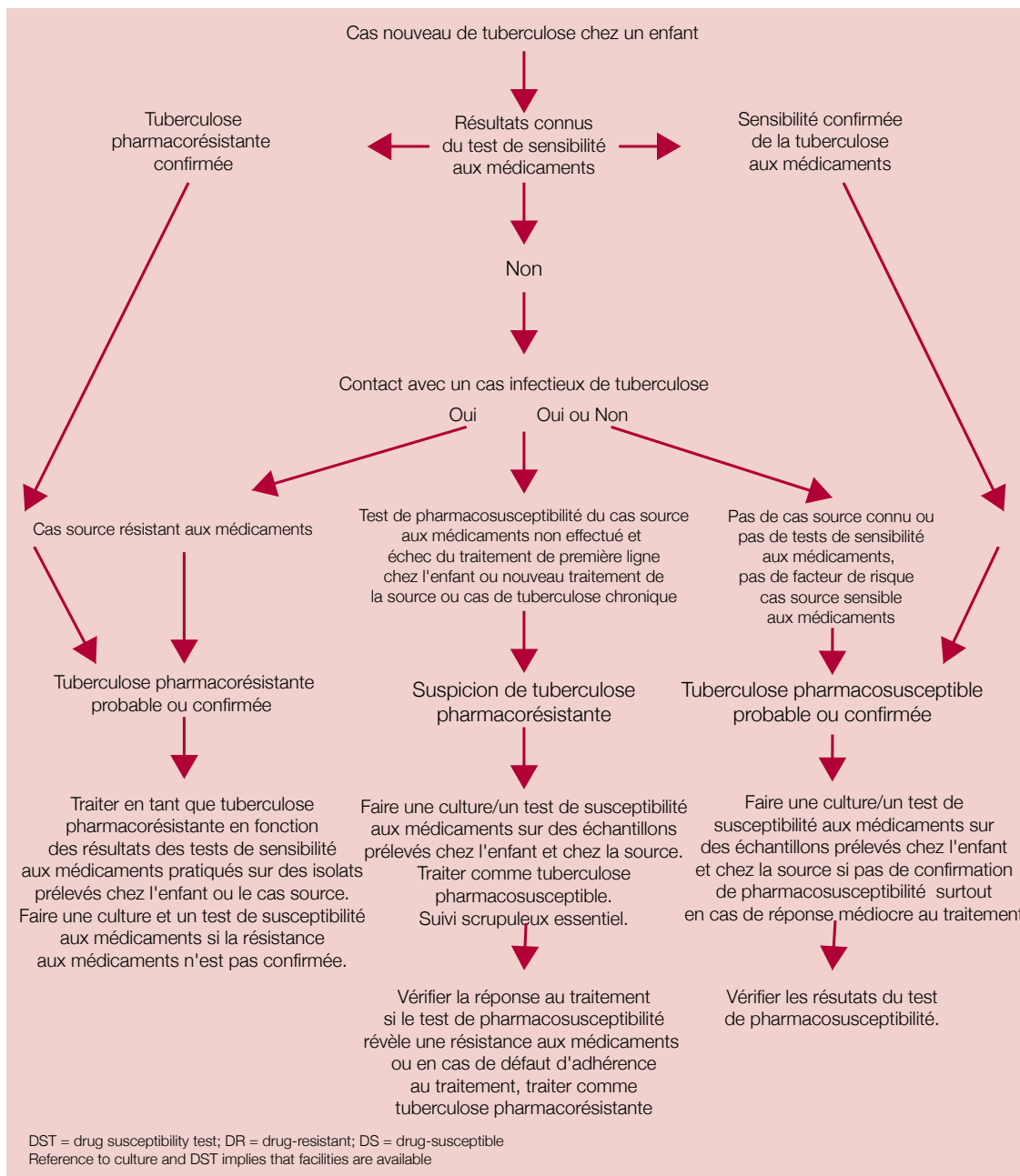
Il y a lieu de suspecter une tuberculose pharmacorésistante lorsque :

- il y a eu contact avec un cas avéré de tuberculose pharmacorésistante;
- il y a eu contact avec un cas suspecté de tuberculose pharmacorésistante, c'est-à-dire que le traitement du cas source a enregistré un échec, que le cas source a dû être traité à nouveau ou qu'il est mort récemment de tuberculose;
- l'enfant atteint de tuberculose ne répond pas à la thérapie de première intention malgré son adhésion au traitement;
- l'enfant traité précédemment pour la tuberculose présente une récurrence de la maladie.

Lorsque l'on soupçonne une tuberculose pharmacorésistante, tout doit être mis en oeuvre pour confirmer le diagnostic en recueillant des échantillons pour des cultures et des tests de sensibilité aux médicaments. Il est recommandé de réaliser au moment du diagnostic des tests rapides de sensibilité à l'isoniazide et à la rifampicine ou à la rifampicine seule plutôt que des tests classiques de sensibilité aux médicaments ou plutôt que de ne pas réaliser de tests du tout. Le recours à des tests moléculaires (l'hybridation inverse en ligne (LiPA) ou le test Xpert MTB/RIF) peut apporter la preuve d'une résistance dans un délai de quelques heures à un ou deux jours de la mise à l'épreuve de l'échantillon et il est approuvé par l'OMS (voir chapitre 3); le test classique de sensibilité aux médicaments, à l'inverse, peut prendre de un à trois mois pour produire ses résultats. Les tests rapides de sensibilité peuvent donc constituer un moyen d'un bon rapport coût-efficacité d'engager un traitement précoce, d'obtenir des taux de guérison meilleurs, d'enrayer l'apparition d'une pharmacorésistance supplémentaire et enfin d'abaisser les probabilités d'échec ou de récurrence. Dans tous les cas où une tuberculose pharmacorésistante se trouve confirmée, il faut effectuer en deuxième intention des tests de sensibilité aux médicaments de manière à exclure une tuberculose ultra pharmacorésistante (XDR-TB) et mettre en place un schéma thérapeutique efficace.

La Figure 4 présente un algorithme diagnostique conçu pour le diagnostic d'une tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant (4).

Figure 4. Algorithme pour le diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reproduit à partir de la référence 4 avec l'autorisation gracieuse de l'éditeur.

## **7.4 PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE MALADIE (TUBERCULOSE ACTIVE) CHEZ L'ENFANT AYANT ÉTÉ EN CONTACT AVEC UN CAS DE TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE**

A l'heure actuelle les lignes directrices de l'OMS ne recommandent pas de traitement préventif pour les personnes ayant été en contact avec des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante. Il n'a pas été mené d'essais cliniques susceptibles d'éclairer une telle politique mais des études par observation ont été signalées. La prise en charge des personnes ayant été en contact avec des cas de tuberculose pharmacorésistante, que ces cas soient des adultes ou des enfants, est un sujet de recherche important.

Les personnes ayant été en contact avec des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante qui développent elles-mêmes la tuberculose maladie (tuberculose active) développent en règle générale la forme pharmacorésistante de la maladie.

Tous les enfants ayant été en contact avec un cas de tuberculose infectieuse doivent être soumis à un dépistage de la tuberculose maladie (tuberculose active), notamment lorsqu'il s'agit d'enfants vivant avec le VIH ou d'enfants ayant été en contact dans leur famille avec un cas de tuberculose pharmacorésistante (7). Un suivi clinique attentif des enfants asymptomatiques est recommandé (tous les deux à trois mois au cours des six premiers mois puis à intervalles de six mois pendant au moins deux ans). Si une tuberculose active apparaît, il convient de mettre en place un traitement selon un schéma thérapeutique approprié à une tuberculose pharmacorésistante, sur la base du schéma de pharmacorésistance du cas source présumé.

Le personnel soignant doit être conscient du fait que les enfants les plus jeunes sont plus susceptibles d'évoluer vers une tuberculose active.

## **7.5 TRAITEMENT**

Le traitement d'une tuberculose multipharmacorésistante (MDR-TB) ou d'une tuberculose ultra pharmacorésistante (XDR-TB) chez l'enfant obéit aux mêmes principes et requiert les mêmes médicaments de deuxième intention que le traitement chez l'adulte ; cependant, les durées optimales des schémas thérapeutiques ne sont pas connues. La MDR-TB est associée à des résultats de traitement moins favorables et à une mortalité plus forte qu'une tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant (8, 9).

### ***Traitement de la tuberculose mono résistante***

Lorsque la mono résistance à l'isoniazide est avérée ou suspectée après que le traitement a été commencé ou lorsqu'il existe un contexte de forte prévalence de résistance à l'isoniazide,<sup>1</sup> l'adjonction d'éthambutol à l'isoniazide, la rifampicine et la pyrazinamide au cours de la phase d'attaque est recommandée (voir chapitre 4). Pour les patients présentant une forme plus étendue de la maladie, il y a lieu d'envisager l'adjonction d'une fluoroquinolone et de prolonger le traitement pendant au moins neuf mois. La mono résistance à la rifampicine doit être traitée par isoniazide, éthambutol et une fluoroquinolone pendant au moins 12 à 18 mois, avec l'adjonction de pyrazinamide pendant au moins les deux premiers mois (10).

### ***Traitement de la tuberculose polyrésistante***

La polyrésistance désigne la résistance à deux ou plusieurs médicaments de première intention mais non la résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine. Les schémas thérapeutiques suggérés sont disponibles (10).

### ***Traitement de la tuberculose multipharmacorésistante***

Les enfants atteints de tuberculose multipharmacorésistante sont traités d'une manière similaire aux adultes dans la même situation (2). Une différence sur le plan pratique réside dans le fait que la confirmation ainsi que les tests de sensibilité aux médicaments

<sup>1</sup> Veuillez-consulter la section "Définitions et Distinctions".

ne sont pas possibles, si bien qu'avec les enfants chez qui on suspecte une tuberculose multipharmacorésistante, le traitement est souvent empirique. Bien que les chiffres concernant les résultats chez les enfants soient limités, les données disponibles suggèrent que les résultats ne sont au moins pas plus mauvais que chez les adultes (10, 11).

La prise en charge doit respecter les principes suivants:

- Ne jamais ajouter un seul médicament à un schéma thérapeutique tenu en échec, cela risque de conduire à une amplification de la résistance.
- Tous les traitements doivent être administrés de manière journalière et sous observation directe.
- Traiter l'enfant conformément aux résultats des tests de sensibilité aux médicaments pratiqués chez le cas source probable, à moins de disposer des résultats d'une culture de *M. tuberculosis* et de tests de sensibilité aux médicaments à partir d'échantillons de l'enfant lui-même.
- Pratiquer à titre de traitement de deuxième intention une batterie de tests de sensibilité aux médicaments chez tous les cas de tuberculose multipharmacorésistante, de manière à exclure la résistance aux fluoroquinolones et/ou aux médicaments injectables de traitement de deuxième intention, étant donné que cela peut rendre d'autres médicaments nécessaires à un stade précoce de la thérapie.
- Administrer (uniquement au stade précoce de la maladie principale) au moins trois, mais de préférence quatre, médicaments avec lesquels le patient ou l'adulte constituant le cas source n'a jamais été traité ou auxquels leurs isolats sont sensibles.
- à chaque visite de suivi, les soignants doivent bénéficier de soutien et de conseils sur les effets défavorables, la durée du traitement et l'importance d'une bonne observance du traitement. En outre, il faut procéder à l'égard de l'enfant au minimum à :
  - une évaluation des symptômes;
  - une évaluation de l'observance du traitement;
  - un questionnaire sur les événements négatifs ; et
  - une mesure du poids.

Les dosages de médicaments doivent être ajustés pour tenir compte de tout gain de poids.

- La réponse au traitement doit donner lieu à un suivi clinique, radiographique et au moyen de cultures. Des examens microscopiques et des cultures des frottis d'expectorations doivent être effectuées chaque mois jusqu'à confirmation d'un diagnostic négatif à trois reprises consécutives, après quoi des cultures de suivi doivent être pratiquées tous les deux à trois mois.
- La surveillance clinique de toute manifestation d'effets contraires doit être assurée à chaque visite. Un profil d'effets secondaires des médicaments utilisés doit donner lieu à des investigations particulières.

Si l'un quelconque des médicaments décrits dans le tableau 9 peut être utilisé pour traiter les enfants atteints de tuberculose multipharmacorésistante, on ne dispose actuellement de données concernant leur innocuité chez les enfants qu'en ce qui concerne les fluoroquinolones, si bien que la recommandation de l'OMS relative au traitement de la tuberculose multirésistante chez l'enfant ne concerne que l'utilisation des fluoroquinolones. Des données concernant l'innocuité des autres médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose multipharmacorésistante chez l'enfant seraient nécessaires.

## ■ Recommandation 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**

(Recommandation forte, très faible qualité des bases factuelles)

Source: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13) (12).

## 7.6 CONSIDÉRATIONS RELATIVES À LA MISE EN OEUVRE

### ***L'élaboration d'un schéma thérapeutique pour le traitement d'une tuberculose multipharmacorésistante***

Les schémas thérapeutiques afférents au traitement de la tuberculose multipharmacorésistante chez l'enfant obéissent aux mêmes principes que chez l'adulte (2, 4). Avec une maladie pulmonaire extensive ou une maladie extra pulmonaire disséminée, le schéma thérapeutique doit inclure au minimum quatre à six médicaments, en fonction des susceptibilités exprimées par l'isolat, comme exposé dans la progression suivante (10):

- 1) utiliser **l'un quelconque des médicaments par voie orale de première intention du groupe 1** (voir Tableau 9) qui présentent une efficacité certaine ou quasi certaine, par exemple les médicaments pour lesquels les épreuves de sensibilité des isolats ont produit des résultats. Ces médicaments doivent être administrés pendant toute la durée du traitement.
- 2) Ajouter **un agent injectable du groupe 2**, choisi en fonction des résultats des épreuves de sensibilité et des antécédents de traitement. Cette agent sera normalement administré pendant une durée minimale de six mois et pendant quatre mois après que les cultures soient devenues négatives. Ce devrait être de préférence un aminoglycoside tel que l'amikacine. Ne pas utiliser la streptomycine (à moins qu'aucun autre médicament du groupe 2 ne soit disponible) en raison des taux élevés de résistance chez les souches de tuberculose résistante et d'une incidence plus forte de l'ototoxicité.
- 3) Ajouter **une fluoroquinolone du Groupe 3** en fonction des résultats des épreuves de sensibilité et des antécédents de traitement, pour toute la durée de la thérapie. La lévofloxacine et la moxifloxacine sont préférables à l'ofloxacine. Noter que la ciprofloxacine n'est pas recommandée.
- 4) **Des médicaments par voie orale de traitement de deuxième intention du Groupe 4** devraient être ajoutés pour la durée de la thérapie, jusqu'à ce que l'on parvienne à ce que l'isolat se révèle susceptible à quatre médicaments au moins du schéma thérapeutique. Les médicaments du groupe quatre doivent être choisis sur la base des antécédents de traitement, du profil d'effets secondaires et du coût. Les épreuves de sensibilité au médicament ne sont pas standardisées en ce qui concerne les médicaments du groupe 4.
- 5) S'il ne s'avère pas possible d'élaborer un schéma thérapeutique à partir de quatre médicaments efficaces appartenant aux groupes 1 à 4, il faut envisager d'ajouter, en concertation avec un spécialiste des tuberculoses multipharmacorésistantes, au moins **deux médicaments de troisième intention appartenant au groupe 5**. Les épreuves de sensibilité au médicament ne sont pas standardisées en ce qui concerne les médicaments du groupe 5.

Les groupes de médicaments utilisés pour traiter une tuberculose pharmacorésistante sont présentés de manière synthétique dans le tableau 9.

**Tableau 9. Présentation synthétique des groupes de médicaments utilisés pour traiter une tuberculose pharmacorésistante (4, 10)**

Groupe de médicaments	Nom du médicament	Dose journalière pour l'adulte, en mg/kg	Dose journalière maximale pour l'adulte (mg)	Dose pédiatrique, en mg/kg (dose max, en mg) <sup>a</sup>
Groupe 1: médicaments par voie orale de première intention <sup>b</sup>	Éthambutol	20-25	2 000	15
	Pyrazinamide	30-40	2 000	
Groupe 2: agents injectables <sup>c</sup>				
Aminoglycosides	Amikacin	15-20	1 000	15-22.5 (1000)
	Kanamycin	15-20	1 000	15-30 (1000)
Polypeptide cyclique	Capreomycin	15-20	1 000	15-30 (1000)
Groupe 3: fluoroquinolones	Ofloxacin	15-20	800	15-20 (800) 2x par jour
	Lévofloxacine	7.5-10	750	7.5-10 (750)
	Moxifloxacine	7.5-10	400	7.5-10 (400)
Groupe 4: médicaments par voie orale de deuxième intention <sup>d</sup>	Ethionamide (oroprophionamide)	15-20	1 000	15-20 (1000) 2x par jour
	Cycloserine (ou terizidone)	10-20	1 000	10-20 (1000) 1x/2x par jour
	acide p-aminosalicylique <sup>e</sup> (PAS; sachets de 4g)	150	12 000	150 (12 000) 2x/3x par jour
Groupe 5: médicaments de troisième intention, d'efficacité non déterminée (non recommandés par l'OMS dans le cadre d'une utilisation systématique sur les patients à tuberculose multipharmacorésistante) <sup>f</sup>	Isoniazide à forte dose <sup>g</sup>	15-20	400	
	Linézolide <sup>h</sup>	10-12, 2x par jour	300, 1x/2x par jour	
	Amoxicilline/clavulanate	15 amoxicilline 3x par jour		
	Clarithromycine	7.5-15, 2x par jour	500, 2x par jour	
	Thioacétazone <sup>i</sup>	3-4	150	
	Impénème/cilastatine	(only IV)		
	Clofazimine	3-5	300	

- a Pour les enfants, les dosages concernant tous les médicaments, y compris les fluoroquinolones, doivent se situer chaque fois que possible dans le haut de la fourchette recommandée, sauf pour l'éthambutol. L'éthambutol doit être dosé à 15 mg/kg, et non à 25 mg/kg comme on le fait parfois chez l'adulte atteint de tuberculose pharmacorésistante, étant donné que la surveillance de la névrite optique s'avère plus difficile chez l'enfant.
- b Les épreuves de sensibilité au médicament peuvent ne pas être fiables – utiliser un autre médicament si les épreuves de sensibilité n'ont pas été menées ou si elles n'ont pas donné de résultats probants.
- c Choisir un médicament dans chacun de ces groupes; l'amikacine sera préférée à la kanamycine pour les enfants. L'injection intramusculaire d'amikacine est très douloureuse; on doit lui préférer la perfusion par voie intraveineuse.
- d Choisir un ou plusieurs de ces médicaments pour constituer un total de quatre nouveaux médicaments
- e L'acide p-amino salicylique (y compris son sel) est administré dans un milieu acide (p. ex. Le yaourt ou le jus d'orange) pour être mieux absorbé.
- f Envisager l'utilisation de ces médicaments s'il n'y a pas assez de médicaments des autres groupes pour élaborer un schéma thérapeutique acceptable. Chaque médicament est considéré comme étant seulement la moitié d'un; par conséquent, deux médicaments de ce groupe comptent pour un seul médicament supplémentaire.
- g Chez l'adulte, l'isoniazide à forte dose se définit comme de 16 à 20 mg/kg par jour.
- h Le dosage du linézolide pour la tuberculose est incertain mais des doses plus faibles (300 mg deux fois par jour ou même 300 mg chaque jour chez l'adulte) entraînent moins d'effets secondaires et semblent être encore efficaces.
- i La thioacétazone ne doit pas être utilisée chez les personnes vivant avec le VIH en raison de ses effets secondaires potentiellement mortels.

Très peu de médicaments de deuxième intention sont produits selon des formulations à usage pédiatrique et leurs propriétés pharmacocinétiques chez l'enfant n'ont pas été pleinement étudiées. Cela signifie que le dosage optimal des médicaments de deuxième intention n'est pas connu et que les comprimés doivent être fractionnés, avec les risques d'inexactitude que cela comporte en termes de dosage et de taux de concentration dans le sang, qui risquent d'être soit infra-thérapeutiques, soit toxiques. Ces médicaments ont souvent un goût désagréable et peuvent provoquer des nausées et des diarrhées, effets qui peuvent avoir une incidence négative sur la quantité de médicaments effectivement absorbée. On utilise souvent des médicaments injectables par dose journalière au cours des premiers mois de traitement et la diversité des comprimés à prendre peut être considérable.

Selon l'expérience faite par un groupe multidisciplinaire de professionnels de la santé et d'épidémiologistes participant au «Projet sentinelle sur la tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant» (5,6) l'étalement de la prise de la dose journalière sur l'ensemble de la journée peut améliorer la tolérance mais complique la surveillance dans le cas d'un traitement sous surveillance directe (DOT). Les médicaments peuvent être mêlés à divers aliments ou boissons et, dans certaines situations, une alimentation par sonde nasogastrique ou par gastrostomie endoscopique percutanée peut être indiquée.

Le nombre de médicaments nécessaires pour traiter une tuberculose multipharmacorésistante chez l'enfant n'a pas été évalué de manière prospective. Certains spécialistes suggèrent que la forme précoce (paucibacillaire) de la maladie, par exemple la lymphadénopathie médiastinale or hilare, avec ou sans infiltrats pulmonaires limités, peut être traitée avec moins de médicaments et un traitement plus court (13, 14). Toutefois, une tuberculose pulmonaire étendue, avec ou sans cavités, et une tuberculose extra pulmonaire diffuse doivent être traitées au moyen de quatre médicaments ou plus (4).

### **Durée du traitement**

On dispose de peu de bases factuelles sur le traitement de la tuberculose multipharmacorésistante chez l'enfant. En conséquence, pour un tel traitement chez l'enfant, on se réfère en général aux lignes directrices de l'OMS relatives au traitement des patients adultes (2, 10). La durée du traitement dépend de l'extension prise par la maladie. Dans la plupart des cas, la phase d'attaque durera au moins huit mois et la durée totale du traitement sera d'au moins 10 mois (2). Tous les traitements doivent être administrés selon un rythme journalier et sous observation directe.

La durée optimale du traitement de la tuberculose multipharmacorésistante chez l'enfant n'est pas connue. Il peut se trouver que les enfants présentant une forme précoce et peu étendue de la maladie nécessitent un traitement d'une durée plus courte que l'adulte, mais il s'agit là d'un aspect qui justifierait des recherches (4, 11, 13, 14).

### **Effets secondaires**

Les effets secondaires surviennent moins fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte (4, 15). Lorsque le schéma thérapeutique est élaboré, les risques et les avantages de chaque médicament doivent être soigneusement pesés (Tableau 10). Les soignants doivent être conscients des incidences indésirables qui peuvent survenir et avoir pour instruction de les signaler immédiatement. Aucun médicament antituberculeux de deuxième intention n'est absolument contre-indiqué pour l'enfant. Les médicaments de ce groupe ne doivent pas être retirés du traitement de l'enfant à moins qu'une hypersensibilité ou une réaction indésirable insoluble n'ait été établie. En règle générale, les enfants qui ont reçu un traitement contre une tuberculose pharmacorésistante tolèrent bien aussi les médicaments de deuxième intention. La surveillance régulière du poids du patient est importante : les doses de médicaments doivent être périodiquement réajustées en fonction du gain de poids. Des tests audiométriques élémentaires ou de l'ouïe doivent être pratiqués tous les mois si l'enfant est traité au moyen de l'un quelconque des agents injectables du Groupe 2 (en particulier si des aminoglycosides sont administrés sur une période prolongée), puisqu'il existe un risque d'ototoxicité (4, 10). Cette précaution est particulièrement importante pour les patients à haut risque qui sont diabétiques, qui vivent avec le VIH ou qui présentent une insuffisance rénale (10).



### **Autres aspects de la prise en charge dans le cadre du traitement d'une tuberculose pharmacorésistante**

Les autres aspects de la prise en charge qui peuvent intervenir dans le cadre du traitement d'une tuberculose pharmacorésistante sont:

- Les enfants séropositifs au VIH présentant une tuberculose pharmacorésistante doivent également recevoir:
  - de la pyridoxine (5-10 mg/kg par jour);
  - un traitement préventif au cotrimoxazole;
  - une T-ARV, qui améliore sensiblement les résultats du traitement et doit être commencée aussi tôt que possible.
- L'utilisation de corticostéroïdes, comme pour une tuberculose sensible aux médicaments et pour le syndrome inflammatoire IRIS.
- Le soutien nutritionnel est particulièrement important pour les enfants atteints de tuberculose pharmacorésistante.
- Les mesures d'enrayement de l'infection sont cruciales pour prévenir la propagation d'une tuberculose pharmacorésistante.
- L'observance du traitement est déterminante pour prévenir l'apparition ultérieure de résistances.

**Tableau 10. Effets secondaires associés aux médicaments de première et deuxième intentions utilisés pour le traitement des enfants atteints de tuberculose multi- ou ultra- résistante<sup>a</sup>**

Médicament	Effets secondaires	Surveillance
<i>Group 1: médicaments par voie orale de première intention</i>		
Isoniazid	Hépatotoxicité	Jaunisse, enzymes hépatiques (taux anormal)
	Éruptions cutanées	Surveillance clinique d'autres effets secondaires éventuels
	Neuropathie périphérique (rare)	
	Psychose	
Pyrazinamide	Hépatotoxicité	Jaunisse, enzymes hépatiques (taux anormal)
	Arthralgie	Surveillance clinique des autres effets secondaires
	Éruptions cutanées	
Éthambutol	Névrite optique (rare)	Examen de la vue, si possible
<i>Group 2: agents injectables</i>		
	Ototoxicité (se manifeste initialement avec une fréquence élevée et peut persister après arrêt du médicament responsable)	Test de l'ouïe
Amikacine	Néphrotoxicité (insuffisance rénale et hypokaliémie sévère)	
Kanamycine		
Capréomycine		Taux de créatinine et de potassium

<i>Group 3: fluoroquinolones</i>		
	Troubles gastro-intestinaux	Surveillance clinique et signalement du soignant
Ofloxacine	Insomnie	
Lévofoxacine	Arthralgie	Acide urique sérique si administré avec pyrazinamide
Moxifloxacine		
<i>Group 4: médicaments par voie orale de deuxième intention</i>		
Thioamides	Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales et anorexie)	Surveillance clinique
Ethionamide	Hépatotoxicité	Jaunisse – taux sériques d’alanine aminotransférases et de bilirubine
Protionamide	Hypothyroïdisme	Taux sériques de thyroestimuline et de thyroxine libre (FT4)
Cycloserine	Psychose, convulsions, paraesthésies, dépression	Surveillance clinique
Terizidone		
<i>acide p-aminosalicylique (PAS)</i>	Troubles gastro-intestinaux (principalement diarrhées)	Surveillance clinique
	Hypothyroïdisme	Taux sériques de thyroestimuline et de thyroxine libre (FT4)
<i>Group 5: médicaments de troisième intention, efficacité indéterminée</i>		
Linézolide	Myélodépression	Formule sanguine complète
	Acidose lactique	Concentrations sériques de lactate
	Neuropathie périphérique	Surveillance clinique
	Pancréatite	Surveillance clinique

<sup>a</sup> Reproduit à partir de la référence 4 avec la permission gracieuse de l’éditeur.

### **Observance du traitement**

L’observance du traitement est critique tant pour le traitement anti-tuberculeux que pour la T-ARV. Dans l’un et l’autre schémas, certains médicaments ont un goût extrêmement désagréable et nombre d’entre eux peuvent entraîner des nausées et des vomissements. Le nombre de médicaments qui se prennent par voie orale est un facteur de complication supplémentaire. Si le traitement au domicile n’est pas possible, les médicaments injectables devraient être administrés quotidiennement au centre de soins cliniques local. Dans le traitement d’une tuberculose pharmacorésistante, le traitement sous observation directe est essentiel. Dans certains cas, l’hospitalisation jusqu’à l’achèvement du traitement par médicaments injectables est nécessaire. Les vomissements causés par les thioamides et l’acide p-aminosalicylique (PAS) peuvent souvent être surmontés en fractionnant initialement en deux prises la dose quotidienne ou en débutant par une dose plus faible avant de passer progressivement à la dose complète au bout d’une à deux semaines, mais l’administration de doses journalières uniques doit être rétablie dès que les vomissements cessent (4).

Les enfants doivent faire l’objet d’une surveillance pour trois raisons: déterminer leur réponse au traitement; identifier tôt tout effet indésirable; favoriser l’observance du traitement. Seddon et al. (5) ont suggéré un système de surveillance pouvant être adapté aux conditions locales, y compris quant aux ressources.

## RÉFÉRENCES

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

## 8. MISE EN OEUVRE ET PRISE EN CHARGE PAR LE PNT, SOINS INTÉGRÉS

### 8.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Le Chapitre 8 esquisse les responsabilités du PNT dans la mise en oeuvre de l'action de lutte contre la tuberculose chez l'enfant en application des directives nationales et conformément à la présente deuxième édition des Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Il aborde à grands traits les actions devant être entreprises aux niveaux national et mondial et examine l'importance d'une stratégie de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant qui soit intégrée et axée sur la famille.

### 8.2 ACTION AU NIVEAU MONDIAL

Au niveau mondial, la mise en oeuvre et l'évaluation des présentes lignes directrices mises à jour peuvent inclure les démarches suivantes :

- L'OMS et ses partenaires fournissent les instruments de formation et de suivi de la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et des sujets contacts enfants, et favorisent leur adoption et leur utilisation.
- L'OMS ajuste les indicateurs utiles pour recueillir des données nécessaires à l'évaluation de l'action concernant la tuberculose chez l'enfant, notamment de l'investigation des contacts et des résultats.
- L'OMS et ses partenaires facilitent l'accès aux instruments de diagnostic des enfants et favorisent leur adoption et leur utilisation.
- L'OMS et ses partenaires aident les pays à se doter de procédures d'étude de la résistance aux médicaments chez les nouveaux patients - y compris les enfants de tous âges et les adolescents.
- Le Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments («GDF») répond aux besoins en médicaments antituberculeux et en moyens de traitement préventif des enfants, communiquant ce faisant aux pays bénéficiaires les indications utiles pour passer des anciens dosages et schémas thérapeutiques aux nouveaux .
- L'OMS et ses partenaires aident les pays à assurer le financement, la planification, la mise en oeuvre et l'évaluation de ces activités.

### 8.3 ETAPES SUIVANTES AU NIVEAU NATIONAL

#### *Les mesures à prendre par le PNT au niveau national*

- Élaborer des directives nationales concernant la tuberculose chez l'enfant, que ce soit en tant que partie intégrante des directives du PNT ou en tant que directives distinctes, en veillant à ce qu'elles soient en cohérence avec la Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant et en en assurant en tant que de besoin les traductions appropriées.
- Constituer au sein du PNT un groupe de travail sur la tuberculose chez l'enfant dans lequel siègeront des représentants de la population, des spécialistes nationaux de la lutte contre la tuberculose chez l'enfant et des personnes représentant le PNT.

- Évaluer les données relatives à la surveillance afin de cibler les milieux qui justifient particulièrement le déploiement et l'évaluation d'activités spécifiques.
- Réunir les partenaires (y compris les associations professionnelles) afin:
  - d'analyser les moyens (du secteur public comme du secteur privé) de mettre en oeuvre les directives aux niveaux national et provincial;
  - d'identifier et évaluer les facteurs qui peuvent constituer une contrainte ou, au contraire, un élément favorable à la réussite de la mise en oeuvre;
  - d'élaborer une politique de niveau national (ou infra national) et obtenir un ralliement à celle-ci.
- Élaborer un plan pour la mise en oeuvre et l'évaluation, incluant :
  - Un plan de communication couvrant les interventions des responsables du ministère de la santé, des associations professionnelles et des donateurs, ce plan devant garantir que les messages adressés aux professionnels de la santé, aux partenaires dispensant des soins dans la population et au public soient cohérents.
  - La promotion de services assurant de manière collaborative la prise en charge de la tuberculose et du VIH et celle de l'intégration des soins dans les services de santé maternelle et infantile concernés.

### **Déclaration et enregistrement**

L'exactitude dans la déclaration et l'enregistrement des cas de tuberculose (et de VIH) chez l'enfant est d'une importance critique pour l'amélioration de la surveillance épidémiologique, la mesure de l'impact des interventions et la planification et l'organisation des services de pédiatrie. La déclaration et l'enregistrement ont également leur importance dans la définition des besoins en assistance technique et en approvisionnement en médicaments, et dans la détermination des ressources humaines nécessaires. En conséquence, tout cas de tuberculose chez un enfant doit être pris en compte dans la procédure systématique de déclaration et enregistrement suivie par le PNT.

### **■ Recommandation 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)**

(aucun degré spécifique n'est attribué à cette recommandation : elle est fondée sur les bonnes pratiques du domaine clinique)

Sources:

*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/ TB/2006.371)

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

*Remarque:* l'âge de l'enfant concerné revêt une importance particulière parce que l'OMS demande qu'en ce qui les concerne, deux classes d'âge soient respectées:

- de 0 à 4 ans (jusqu'à 4 ans et 11 mois)
- de 5 à 14 ans.

Les définitions adoptées en 2013 concernant les cas et leur issue sont décrites à l'annexe 2.

Il est essentiel de notifier au PNT tous les cas de tuberculose chez l'enfant qui ont été identifiés, de les enregistrer pour traitement et d'enregistrer aussi les résultats de leur traitement (1). Tous les enfants chez qui un traitement antituberculeux est mis en oeuvre doivent être enregistrés dans la base de données relative à la tuberculose. Toutes les rubriques prévues dans cette base de données doivent être remplies, notamment l'âge de l'enfant, le type de tuberculose, le statut de l'intéressé par rapport à l'infection par VIH et le recours à un traitement préventif au cotrimoxazole ou à une T-ARV si l'enfant est séropositif au VIH.

L'évaluation des résultats des traitements par analyse par cohorte est un indicateur valable de la qualité des programmes concernant les enfants soignés pour la tuberculose. Le tableau 11 fournit des exemples d'indicateurs à retenir dans les procédures systématiques de déclaration et d'enregistrement appliquées par les PNT et il examine leur importance dans le cadre de l'évaluation des performances du programme.

**Table 11. Examples of indicators in routine NTP recording and reporting**

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

Outre l'enregistrement dans la base de données locale relative au traitement de la tuberculose, il est important de tenir à jour les dossiers médicaux et de consigner dans les dossiers médicaux des enfants les informations relatives au dépistage de la tuberculose, aux résultats et aux traitements (préventifs ou curatifs).<sup>1</sup> Une telle façon de procéder améliore la continuité des soins ainsi que la communication entre services de santé. Il convient également d'inclure les enfants dans l'action de prise en charge intégrée de la tuberculose et du VIH. Il est important de créer et d'entretenir des liens entre l'une et l'autre spécialités au niveau des soins, du signalement et de la déclaration. Quant aux bases de données relatives aux traitements ARV, elles doivent inclure les informations concernant le dépistage de la tuberculose, le traitement préventif à l'isoniazide et le traitement préventif au cotrimoxazole.

L'utilisation d'un registre de dépistage des sujets contacts, comme suggéré au Chapitre 5, doit être encouragée. Les indicateurs de dépistage les plus importants sont le nombre d'enfants dépistés, les symptômes suggérant une tuberculose, l'âge et la situation des sujets contacts enfants par rapport à l'infection par VIH, le type de traitement reçu par chaque enfant (traitement préventif à l'isoniazide ou traitement antituberculeux). Le ratio des cas de tuberculose pulmonaire à frottis d'expectoration positif sur le nombre d'enfants séropositifs au VIH de  $\leq 5$  ans ayant été dépistés peut constituer un indicateur de l'efficacité de la recherche des sujets contacts.

<sup>1</sup> Le dossier médical officiel de l'enfant. Il contient les antécédents médicaux de l'enfant, l'état de ses vaccinations, les étapes repères de son développement et de sa croissance.

Les effets secondaires associés au BCG doivent également être signalés - dans la plupart des pays - auprès du Programme élargi de vaccination (PEV).

### **Formation et évaluation**

La formation et l'évaluation des agents de santé des secteurs public et privé seront axées sur les finalités suivantes : l'amélioration du dépistage des cas de tuberculose chez l'enfant dans la population ; l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de tuberculose ; le renforcement de la recherche des sujets contacts enfants et de l'application de traitements préventifs ; l'amélioration des pratiques de signalement et d'enregistrement visant à disposer de données toujours plus fiables pour le suivi des progrès.

La formation est un instrument déterminant pour tenter de combler le fossé qui existe actuellement entre les intentions et la pratique. L'OMS a mis au point et testé sur le terrain des instruments de formation et d'évaluation qui sont en cohérence avec les lignes directrices mises à jour et qui sont accessibles [en anglais] en ligne gratuitement à l'adresse : [www.who.int/tb/challenges/children/en/](http://www.who.int/tb/challenges/children/en/).

Les objectifs importants de la formation sont:

- l'amélioration du dépistage des cas de tuberculose chez l'enfant dans la population;
- l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de tuberculose;
- le renforcement de la recherche des sujets contacts enfants et de l'application de traitements préventifs ;
- de procurer aux PNT des données fiables sur la tuberculose chez l'enfant aux fins du suivi et de l'évaluation.

La formation doit être axée essentiellement sur trois scénarios communs:

- l'enfant chez qui une tuberculose active est suspectée;
- l'enfant soigné pour la tuberculose dans son cadre de vie habituel;
- l'enfant qui a été en contact étroit avec un cas de tuberculose.

Le PNT doit faciliter l'accès à la formation pour les audiences cibles ci-après pour favoriser leur contribution à l'action de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant:

- les agents de santé attachés aux structures de niveau primaire ou secondaire qui dispensent des soins aux enfants malades;
- les agents de santé qui s'occupent de la prise en charge des cas de tuberculose adultes dans leur cadre de vie habituelle;
- les agents de santé qui s'occupent de la prise en charge des mères et enfants vivant avec le VIH;
- les agents de santé de secteur, les volontaires et les groupes de soutien de traitement (qui s'occupent de la recherche des sujets contacts dans la population).

## **8.4 SOINS INTÉGRÉS**

Souvent, les enfants présentant une tuberculose ne sont pas pris en charge dans des services ayant spécifiquement vocation à s'occuper de la tuberculose mais plutôt dans des services de soins des enfants malades, notamment dans les services de soins maternels et infantiles ou dans les unités s'occupant du VIH. L'introduction du concept de soins intégrés a marqué une avancée décisive dans l'amélioration de la prévention et de la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant.

### **Rôles et responsabilités des agents de santé aux différents niveaux du système de santé**

Quel que soit leur niveau d'intervention, tous les professionnels de la santé (agents de santé primaire, cliniciens généralistes ou pédiatres des établissements de soins publics et

privés) peuvent avoir un rôle à jouer et des responsabilités à exercer pour garantir une prise en charge intégrale et coordonnée de tout enfant présentant une tuberculose ou de tout enfant ayant été en contact avec un cas de tuberculose. Ces professionnels de la santé doivent être conscients de la responsabilité qui leur incombe de veiller à ce que tous les enfants traités pour la tuberculose soient enregistrés auprès du PNT.

L'encadré 3 fournit des exemples des tâches incombant aux agents de santé aux différents niveaux de soins.

### **Encadré 3. Taches des agents de santé aux différents niveaux de soins**

#### ***Niveau des soins primaires***

- identifier les enfants présentant des symptômes ou des signes suggérant une tuberculose ainsi que les personnes ayant été au contact de cas sources nouvellement diagnostiqués (en général, des adultes à frottis d'expectoration positif ;
- aiguiller l'enfant malade sur le premier niveau de prise en charge des cas, selon ce qui est approprié ;
- suivant les directives du PNT, organisée de traitement ou la réorientation de l'enfant;
- identifier les enfants ayant été au contact d'un cas, qui ne présentent pas de signes de tuberculose maladie qui nécessitent un TPI ;
- organiser le suivi des enfants qui sont en cours de traitement pour la tuberculose ou en TPI;
- ré aiguiller en cas d'échec de traitement ;
- assurer le dépistage du VIH et les activités de conseil associées ;
- organiser le suivi des soins liés au VIH ;
- organiser les soins centrés sur la famille, y compris le soutien nutritionnel ;
- identifier le cas source et assurer un dépistage chez les personnes ayant été en contact étroit avec tout enfant diagnostiqué comme atteint de tuberculose ;
- assurer la déclaration de tous les cas d'enfants traités pour la tuberculose auprès du bureau de district du PNT

#### ***Premier niveau de prise en charge***

- faire un diagnostic de la tuberculose maladie ou de l'infection par *M. tuberculosis* ;
- commencer le traitement de la tuberculose et du VIH lorsque cela est indiqué ;
- identifier le cas source et assurer un dépistage chez les personnes ayant été en contact étroit avec tout enfant diagnostiqué comme atteint de tuberculose ;
- assurer la déclaration de tous les cas d'enfants traités pour la tuberculose auprès du bureau de district du PNT
- renvoyer l'enfant au niveau des soins primaires et/ou des soins de santé appropriée pour traitement courant et suivi ;
- assurer, en tant que de besoin, une prise en charge en milieu hospitalier incluant un soutien nutritionnel ;
- gérer les effets secondaires courants ;
- renvoyer l'enfant au niveau des soins secondaires en cas de tuberculose sévère ou compliquée ;
- renvoyer l'enfant au niveau des soins secondaires en cas de diagnostic incertain ;
- renvoyer l'enfant au niveau des soins secondaires en cas d'échec du traitement ;
- renvoyer l'enfant au niveau des soins secondaires en cas de suspicion de tuberculose pharmacorésistante ou multipharmacorésistante.

#### ***Deuxième niveau de prise en charge***

- diagnostiquer et gérer une tuberculose compliquée, y compris la plupart des cas de tuberculose diffuse, de méningite tuberculeuse ou de tuberculose multipharmacorésistante chez l'enfant ;
- identifier le cas source et soumettre à un dépistage les personnes ayant été en contact étroit avec un enfant diagnostiqué comme ayant la tuberculose ;
- notifier au PNT la prise en charge des cas de tuberculose compliquée ;
- assurer la déclaration de tous les enfants traités pour la tuberculose auprès du bureau de district du PNT ;
- renvoyer l'enfant au niveau des soins primaires ou secondaires et/ou des soins de santé appropriés pour traitement courant et suivi.



## **8.5 UNE APPROCHE INTÉGRÉE CENTRÉE SUR LA FAMILLE POUR ABORDER LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT**

### ***Tuberculose pendant la grossesse et prise en charge du nouveau-né dont la mère a une tuberculose active***

Pour une femme ayant été infectée précédemment, la grossesse, notamment au cours de son dernier trimestre ou en début de période post-partum, est associée à un risque accru de développer la tuberculose maladie. La charge que représente la tuberculose maternelle et la tuberculose chez la femme enceinte s'est considérablement accrue depuis le début de la pandémie de VIH (2): on diagnostique une tuberculose chez près de 2% des femmes enceintes séropositives au VIH, et cette maladie est l'une des principales causes de mortalité maternelle dans les environnements où la tuberculose associée au VIH sévissent de manière endémique.

Le nouveau-né dont la mère est atteinte de tuberculose, seule ou en association avec le VIH, encourt un risque accru, notamment (2-5):

- de contracter lui-même l'infection tuberculeuse et de faire une tuberculose ;
- de transmission du VIH de la mère à l'enfant;
- de naissance avant terme et d'insuffisance pondérale à la naissance;
- de mortalité périnatale et infantile
- d'être orphelin.

### ***Prise en charge de la tuberculose pendant la grossesse***

Les symptômes de la tuberculose maladie sont similaires chez la femme enceinte et chez celle qui ne l'est pas, la forme la plus courante de la tuberculose maladie étant alors la tuberculose pulmonaire. Dans 5 à 10% des cas, chez une femme enceinte, la tuberculose qui se déclare est une tuberculose à forme diffuse et cela présente un risque spécifique de tuberculose congénitale (2). Par conséquent, dans les régions où la tuberculose associée au VIH sévit de manière endémique, il faut guetter l'apparition du moindre symptôme de tuberculose chez toute femme enceinte, et il est non moins important de procéder à un test de dépistage du VIH chez toute femme enceinte suspecte de tuberculose.

L'apparition de la tuberculose chez la mère accroît le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant (3). Si l'on a diagnostiqué une tuberculose, le traitement de celle-ci doit être commencé rapidement, tant pour prévenir le risque de transmission que pour avoir de meilleures chances de réussite. Le traitement de la tuberculose chez la femme enceinte est identique à ce qu'il serait chez la femme non enceinte (à l'exception de la streptomycine, qui n'est pas recommandé en cas de grossesse) (6).

Une femme enceinte séropositive au VIH qui est atteinte de tuberculose doit recevoir un traitement antirétroviral (ARV) conformément aux lignes directrices de l'OMS (7).

### ***Tuberculose congénitale et néonatale***

La tuberculose congénitale est la tuberculose acquise in utero, par voie sanguine, par les vaisseaux ombilicaux ou bien, lors de l'accouchement, par aspiration ou ingestion de liquide amniotique ou de sécrétions vaginales infectées. La tuberculose congénitale apparaît au cours des trois premières semaines de vie et elle présente un taux de mortalité élevé.

La tuberculose néonatale est la tuberculose acquise après la naissance, par exposition à un cas infectieux de tuberculose - en règle générale, la mère, mais parfois une autre personne de l'entourage proche.

Il est souvent difficile de distinguer entre tuberculose congénitale et tuberculose néonatale mais, de toute façon, la prise en charge est la même pour l'une comme pour l'autre. Nous évoquerons donc ici les deux types sous le vocable de tuberculose néonatale. Le nouveau-né exposé à la tuberculose peut être symptomatique ou asymptomatique.

Les symptômes de la tuberculose néonatale sont généralement non spécifiques : ils incluent la léthargie, la fièvre, le manque d'appétit, le faible poids de naissance et l'insuffisance de gain de poids. Les signes cliniques sont eux aussi non spécifiques, pouvant inclure la détresse respiratoire, la pneumonie persistante, l'hépatosplénomégalie, l'adénopathie lymphatique, la distension abdominale avec ascites ou un tableau clinique de «septicémie néonatale» avec tuberculose diffuse.

Le diagnostic de la tuberculose doit être inclu dans le diagnostic différentiel des infections néonatales chroniques à réponse médiocre aux traitements antimicrobiens, celui des infections congénitales et celui de la pneumonie atypique. La principale clé d'un diagnostic de tuberculose néonatale ce sont les antécédents d'infection tuberculeuse ou d'infection par VIH chez la mère. Les points critiques dans les antécédents concernant la mère sont une pneumonie persistante, un traitement antérieur pour la tuberculose, une exposition à un premier cas détecté de tuberculose ou le commencement récent d'un traitement antituberculeux (8).

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

La tuberculose maladie doit être exclue chez le nouveau-né issu d'une mère chez qui une tuberculose est suspectée ou a été confirmée. La contagiosité de la mère et sa réceptivité aux médicaments doivent être déterminés. Il n'est pas nécessaire d'isoler le nouveau-né de la mère si celle-ci n'a pas (ou n'est pas suspecte d'avoir) une tuberculose multipharmacorésistante. Il n'y a pas lieu d'arrêter l'allaitement (3, 4). Dans le cadre du dépistage de la tuberculose maladie ou de l'infection tuberculeuse (tuberculose latente), le vaccin par BCG ne doit pas être administré à des nouveau-nés ayant été exposés à la tuberculose, la principale raison à cela étant que le BCG interfère avec l'interprétation du test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR), ce qui diminue l'efficacité de ce test pour le diagnostic de l'infection. En outre, comme expliqué au Chapitre 5, la vaccination par BCG ne doit pas être pratiquée si le nouveau-né ou le jeune enfant présente une séropositivité au VIH confirmée.

Le nouveau-né asymptomatique né d'une mère pouvant être ou étant effectivement atteinte d'une tuberculose infectieuse sensible aux médicaments doit faire l'objet d'un traitement journalier par isoniazide (10 mg/kg) pendant 6 mois tant que la tuberculose maladie n'a pas été exclue et doit faire l'objet d'un suivi régulier pour vérifier que la tuberculose maladie ne se développe pas.

Si, au bout de six mois, le nourrisson s'avère toujours asymptomatique, le traitement par isoniazide est arrêté et l'on pratique un test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). La pratique habituelle veut que la vaccination par BCG soit administrée deux semaines plus tard, si le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) reste négatif et que le bébé est séronégatif par rapport au VIH.

Si la mère n'est pas contagieuse, il convient de vérifier que le nourrisson n'a pas été infecté par la tuberculose. En l'absence d'indication d'une tuberculose active, le nourrisson doit continuer de faire l'objet d'un suivi régulier pour s'assurer qu'il ne développe pas la tuberculose maladie, et un traitement préventif par isoniazide doit être envisagé.

En cas de diagnostic confirmé de tuberculose, ou si le nourrisson développe les signes cliniques suggérant une tuberculose, le traitement doit être commencé, sous la supervision d'un spécialiste.

Les nouveau-nés issus de mères atteintes de tuberculose multi- ou ultra- pharmacorésistante doivent être orientés vers un spécialiste local de la prise en charge de ce problème complexe.

Les mesures de prévention de l'infection, comme le port d'un masque, sont alors de rigueur pour parer aux risques de transmission de la mère à l'enfant.

### ***Prise en charge du nouveau-né atteint de la tuberculose maladie***

Qu'il s'agisse d'une tuberculose congénitale ou d'une tuberculose néonatale, le traitement est le même, et celui-ci doit être administré par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant. La mère comme le nouveau-né doivent faire l'objet d'une investigation complète. Des radiographies du thorax doivent être réalisées et des échantillons doivent être prélevés sur les sites du corps humain appropriés pour confirmer le diagnostic de tuberculose chez le nouveau-né. Le traitement doit être commencé dès qu'il y a suspicion et alors que l'on est en attente d'une confirmation par les examens bactériologiques, car la tuberculose progresse rapidement chez le nouveau-né. On se conformera aux schémas thérapeutiques standards recommandés par l'OMS pour les formes de tuberculose sensibles aux médicaments et pour les formes résistantes aux médicaments – voir chapitres 4 et 7. Les posologies devront tenir compte du poids corporel du sujet et de son gain de poids, lequel peut être rapide chez les petits enfants. Les données pharmacocinétiques permettant de déterminer les dosages appropriés des médicaments antituberculeux à administrer à des nouveau-nés, en particulier des bébés nés avant terme, sont encore à l'heure actuelle très limitées.

Une réponse favorable au traitement se signalera par une amélioration de l'appétit, un gain de poids et des résultats visibles à la radiographie. L'allaitement est recommandé, sans considération du statut de la mère par rapport au VIH, le risque de transmission de la tuberculose par le lait lors de l'allaitement étant négligeable et, même si les médicaments antituberculeux les plus couramment utilisés sont excrétés en petites quantités dans le lait de la mère, aucun élément n'a montré que ceci pourrait induire chez le nourrisson une résistance aux médicaments. Il n'est pas conseillé d'isoler le bébé de sa mère, surtout dans les contextes à ressources limitées, ou le maintien de l'alimentation du bébé par allaitement peut être critique pour sa survie. Cependant, lorsque l'on suspecte une tuberculose chez la mère ou que cette tuberculose est confirmée et que le nouveau-né est très malade, il faut les faire sortir l'un et l'autre au plus vite du service de néonatalogie pour empêcher que l'infection ne se propage aux autres nouveau-nés.

### ***Intégration des soins maternels et infantiles ciblant l'association tuberculose/VIH***

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose devraient tendre à ce que la prévention, le diagnostic et le traitement de la tuberculose soient intégrés dans la politique générale de tous les services de soins maternels, infantiles et de la petite enfance, surtout dans les contextes à forte charge de tuberculose et de VIH (11). Le tableau 12 détaille les principales orientations suggérées pour faire face au problème de santé publique que représente la tuberculose maternelle, du nouveau-né et de l'enfant, à travers une intégration des services de prévention et de soins appropriés (11).

**Tableau 12. Orientations essentielles visant à face face au problème de santé publique que représente la tuberculose maternelle, du nouveau-né et du jeune enfant<sup>a</sup>**

**Un fonctionnement plus intégré des services d'obstétrique et de santé de l'enfant**

- Faire de la prévention, du diagnostic et du traitement de la tuberculose un élément central de la prise en charge de la grossesse et de la santé de l'enfant.
- La prévention, le diagnostic et le traitement de la tuberculose doivent constituer des interventions clé à tous les stades des soins obstétriques et néonataux, notamment dans les environnements à forte prévalence de VIH et de tuberculose.

**Des services de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant**

- Les femmes enceintes vivant avec le VIH doivent faire l'objet, à chacune de leurs entrevues avec des agents de santé, d'investigations faisant intervenir un algorithme de dépistage fondé sur les symptômes et, sur la base de ces résultats, être soumises s'il y a lieu à un TPI ou à des investigations plus poussées de la tuberculose.
- Faciliter le déploiement du système intégré de suivi des patients vivants avec le VIH (traitements pre-ARV et ARV), PTME et prise en charge de la tuberculose conformément à ce qui est recommandé par l'OMS, l'UNICEF et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, avec des indicateurs standardisés.
- Des services assurant une prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) permettent de renforcer la prévention de la tuberculose, la découverte des cas, le diagnostic et le traitement chez les enfants de moins de cinq ans.

**Planning familial et services s'occupant de la stérilité**

- Inclure une action de prévention, de diagnostic et de traitement dans les activités des services de planning familial et des services s'occupant de la stérilité.
- Mettre en place des mécanismes d'aiguillage efficaces vers les services de prise en charge de la tuberculose lorsque l'intégration n'est pas possible.

**La tuberculose et les services de prise en charge du VIH**

- Améliorer l'enregistrement et la déclaration des données concernant la tuberculose, ventilées par sexe et par âge.
- Encourager l'utilisation des systèmes informatiques d'enregistrement et de déclaration par cas, notamment des systèmes qui fonctionnent à partir d'un téléphone mobile ou d'un autre moyen de communication électronique adapté.

<sup>a</sup> Reproduit à partir de la référence 11 avec la permission gracieuse de l'éditeur.

**Soutien du patient et de la famille dans le cas d'un enfant atteint de tuberculose**

Lorsque la tuberculose est diagnostiquée chez un enfant, celui-ci doit être soumis à un test de dépistage du VIH (si son statut au regard de cette infection n'est pas connue). Dans de nombreux contextes, un diagnostic de tuberculose et/ou de VIH peut se traduire par une stigmatisation et une discrimination. L'impact d'une telle attitude vis-à-vis du cercle familial se surajoute à la charge que représente pour celui-ci le soin de l'enfant pendant la durée de sa maladie, éventuellement jusques et y compris à sa mort.

Le modèle de soins centré sur la famille - une approche qui privilégie le continuum de soins pour toute la famille plutôt que pour l'individu - présuppose une approche multidisciplinaire cherchant à répondre à tous les besoins de la famille. Les principes fondamentaux d'un tel continuum des soins (12) sont:

- l'intégration des soins avec la prévention, dans l'optique d'une prise en charge globale, inspirée d'un système holistique, de la tuberculose ou de la tuberculose associée au VIH;

- la non-discrimination et l'abstention de tout jugement comme règle absolue dans la démarche de prévention et de soins;
- le respect de la confidentialité et le respect des droits fondamentaux;
- des soins cliniques, des soins infirmiers et des soins à domicile qui sont axés sur le soulagement des symptômes de la tuberculose et du VIH et sur la prévention des infections opportunistes;
- des services de conseil et de soutien psychologique qui sont assurés;
- une mobilisation des ressources offertes par le milieu de vie habituel pour mettre en place une pratique de soins économe, complète, et globale dans sa vision;
- l'éducation, la supervision et le soutien du personnel de santé et des volontaires.

### ***L'enfant en tant que «premier cas détecté» de tuberculose ou de VIH***

Lorsque la tuberculose est diagnostiquée chez un enfant, on découvre souvent que d'autres membres de la famille sont eux aussi atteints et qu'ils peuvent devoir faire l'objet d'une plus ample évaluation. Quand un enfant est diagnostiqué séropositif au VIH, le père et les autres enfants nés de ses oeuvres risquent eux aussi d'être séropositifs. Lorsque l'on découvre qu'un enfant est atteint de tuberculose (ou de tuberculose associée au VIH), une recherche de la tuberculose (et du VIH) doit donc être entreprise chez les parents et chez le reste de leur progéniture.

### ***Soutien de la famille***

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

- ce que la famille sait elle-même sur la tuberculose;
- que la famille a reconnu que l'enfant a la tuberculose ( et le VIH);
- l'état de santé des parents et leur état psychologique;
- si les parents sont capables de fournir des soins médicaux à l'enfant;
- quelles sont les personnes qui peuvent fournir un soutien à la famille, leur âge et leur état de santé;
- si des personnes déterminées sont disposées à aider à soigner l'enfant et si elles sont capables de le faire;
- quels sont les services sociaux accessibles à la famille dans son milieu de vie.

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

- Le soutien psychologique des membres de la famille lorsqu'ils ont connaissance des résultats des tests montrant que leur enfant a la tuberculose. Il faut pour cela laisser à la famille le temps de poser toutes les questions qu'elle peut avoir à propos du diagnostic et de la prise en charge.
- Aider la famille à comprendre la situation de leur enfant par une information appropriée s'appuyant sur des éléments pédagogiques en ce qui concerne le traitement, notamment sur:
  - le traitement antituberculeux qui sera effectivement administré à l'enfant;
  - la fréquence et la durée du traitement;
  - les services de santé accessibles en ce qui concerne le traitement de la tuberculose (et du VIH);
  - ce qui est attendu de la famille sur le plan des soins continus;
  - la planification d'un programme de suivi clinique;

- les mesures simples d'enrayement de l'infection à mettre en oeuvre à la maison;
- les perspectives de reprise de la scolarité.
- Le soutien par rapport aux problèmes posés par les enfants plus âgés ou les adolescents ayant la tuberculose ou la tuberculose associée au VIH.
- L'aiguillage des autres membres de la famille aux fins du dépistage de la tuberculose, notamment des autres enfants du père et des autres personnes de l'entourage immédiat.
- La mise en oeuvre, au besoin, d'une thérapie préventive par isoniazide (TPI).
- L'orientation, au besoin, vers un traitement préventif au cotrimoxazole ou vers une T-ARV.
- Les conseils concernant les besoins nutritionnels du petit enfant ou du jeune enfant et les autres membres concernés de la famille.
- Il faut que les établissements de soins assurent l'orientation de la famille vers les services compétents, y compris en organisant les rendez-vous auprès de ces services, avant que la famille ne quitte les lieux.

### ***Soutien de la population***

La conception habituelle de la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant consiste en des soins spécialisés dispensés dans une structure de soins. Or, ce ne sont pas tous les patients atteints de tuberculose qui ont besoin d'être aiguillés sur un hôpital pour les investigations et les soins. La décentralisation et, en l'occurrence, la dispensation des soins dans le milieu de vie habituel, lorsque cela est approprié et que cela est faisable grâce à une intégration des services compétents pour la famille et l'enfant, présente les avantages suivants:

- Tous les membres de la famille qui ont besoin d'être soignés pour la tuberculose peuvent recevoir ces soins en même temps et sur le même lieu.
- En dispensant les soins au plus près du domicile, on économise du temps et de l'argent.
- Il y a continuité de soins entre le domicile du patient, le milieu de vie habituel et l'établissement de soins local.
- Le soutien de la part du milieu de vie habituel se trouve accru, ce qui peut constituer une incitation à une meilleure adhésion au traitement et peut être déterminant pour vaincre les résistances par rapport aux soins de longue durée, notamment sur le plan de la persévérance dans le traitement, ou encore en ce qui concerne les coûts de déplacement et les pertes de revenus afférentes à la maladie et aux visites pour soins (13).

Il est également important d'associer les établissements scolaires locaux, en fournissant à l'usage des enseignants et du personnel des autres catégories une information sur les besoins des enfants ayant une tuberculose éventuellement associée au VIH, sur la nécessité pour ces enfants de se rendre fréquemment dans un établissement de soins et enfin sur l'importance qui s'attache à ce qu'ils prennent régulièrement leurs médicaments. Une telle information peut contribuer à réduire la stigmatisation dans ce cadre. De plus, comme la possibilité d'aller à l'école n'est pas donnée à tous les enfants, on peut rechercher un soutien en faveur des enfants ayant la tuberculose et de leur famille auprès des organisations confessionnelles et autres cercles influents.

## RÉFÉRENCES

1. *Définitions et cadre de notification pour la tuberculose - Révision 2013*. Genève. Organisation mondiale de la santé (WHO/HTM/TB/2013.2).
2. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2009, 14:234-240.
3. Pillay T et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV co-infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8:59-69.
4. Gupta A et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Disease*, 2007, 45:241-249.
5. Gupta A et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:358-363.
6. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
7. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2013.
8. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Human Development*, 2008, 84(12):795-769.
9. Palacios E et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clinical Infectious Disease*, 2009, 48:1413-1419.
10. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/ TB/2006.371).
11. Getahun H et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *Journal of Infectious Diseases*, 2012, 205(Suppl. 2):S216-S217.
12. *Factsheets on HIV/AIDS for nurses and midwives. Fact sheet 13: Continuum of Care*. Geneva, World Health Organization, 2000 ([http://data.unaids.org/publications/External-Documents/who\\_factsheets\\_nurses-midwives\\_en.pdf](http://data.unaids.org/publications/External-Documents/who_factsheets_nurses-midwives_en.pdf), accessed 15 October 2013).
13. *Scale up of HIV-related prevention, diagnosis, care and treatment for infants and children: a programming framework*. Geneva, World Health Organization and UNICEF, 2008.

## 9. SUGGESTIONS DE FUTURES RECHERCHES

### 9.1 OBJECTIFS DU CHAPITRE

Bien que la tuberculose chez l'enfant soit une maladie commune, les questions touchant à ce domaine ont fait l'objet de peu de recherches. En fait, les enfants ne sont souvent pas pris en considération dans les recherches.

Au fil de l'élaboration de cette deuxième édition des Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, il est apparu clairement que les bases factuelles disponibles sont insuffisantes pour permettre la formulation de recommandations sur tous les aspects de la prise en charge de l'enfant atteint de tuberculose ou des enfants appartenant à une famille frappée par cette maladie. En conséquence, le comité directeur de l'élaboration des lignes directrices et le groupe de révision externe ont donc compilé une liste des priorités concernant les recherches qui pourraient donner lieu à des révisions ultérieures du présent document. Cette liste ne prétend pas être une liste exhaustive des recherches nécessaires mais elle est conçue en vue de compléter un échéancier de recherches sur la tuberculose chez l'enfant qui a été publié par l'OMS en 2007 puis en 2011 (1, 2). La Feuille de route concernant la tuberculose chez l'enfant met elle aussi en avant les priorités en matière de recherche (3).

Ce chapitre met en relief et résume les principales priorités identifiées par toutes les personnes ayant pris part au processus d'élaboration du présent ouvrage (voir la partie «Remerciements»).

### 9.2 SUGGESTIONS DE FUTURES RECHERCHES

#### ***Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant***

- L'utilisation des procédés diagnostiques nouveaux chez l'enfant, notamment le jeune enfant, l'enfant dénutris, l'enfant séropositif au VIH ou l'enfant atteint de tuberculose multipharmacorésistante.
- La détermination des stratégies les plus efficaces (et les plus économiques) de mise en oeuvre des procédés diagnostiques nouveaux ou actuels.
- Les méthodes efficaces de prélèvement d'échantillons, notamment d'échantillons autres que des voies respiratoires, pour l'évaluation diagnostique, aux fins de l'amélioration du rendement diagnostique.
- L'utilisation des diagnostics les plus récents pratiqués sur des échantillons autres que des voies respiratoires.
- L'évaluation et l'utilisation optimale des algorithmes de diagnostic dans différents contextes épidémiologiques.

#### ***Traitement de la tuberculose chez l'enfant***

- Essais pharmacocinétiques visant à déterminer les dosages optima des médicaments antituberculeux de deuxième intention et nouveaux, y compris chez l'enfant séropositif au VIH et en particulier chez l'enfant de moins de deux ans.
- Essais pharmacocinétiques visant à déterminer les dosages optima des médicaments antituberculeux chez le nouveau-né, y compris l'enfant né avant terme et le bébé au cours de la première semaine de vie.



- Essais cliniques visant à déterminer l'efficacité et la sûreté des nouveaux schémas thérapeutiques d'utilisation des antituberculeux chez l'enfant.
- Détermination de la durée optimale du traitement antituberculeux dans diverses formes de tuberculose, y compris chez l'enfant séropositif au VIH.
- Essais cliniques visant à déterminer les meilleurs schémas thérapeutiques et la meilleure durée de traitement chez l'enfant atteint d'une tuberculose pharmacorésistante, notamment d'une tuberculose résistante à l'isoniazide ou d'une tuberculose multipharmacorésistante.
- Évaluation des modes d'administration des traitements (p. ex. administration journalière par rapport à administration intermittente).
- L'inclusion d'adolescents dans les essais cliniques.
- L'inclusion d'enfants dans les essais de Phase 4 de nouveaux médicaments.

### ***Prévention de la tuberculose chez l'enfant***

#### ***BCG***

- Détermination du risque d'apparition de maladies liées au BCG chez l'enfant séropositif au VIH sous thérapie T-ARV.
- Études prospectives de l'incidence et de la prise en charge du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire lié au BCG (BCG-IRIS).

#### ***Dépistage et prise en charge des sujets contacts***

- Mise au point et évaluation de stratégies de traitement préventif chez les sujets contacts enfants de cas de tuberculose pharmacorésistante.
- Évaluation des instruments de dépistage basé sur les symptômes dans le dépistage des sujets contacts enfants (séropositifs et séronégatifs au VIH).
- Évaluation de la sûreté, de l'efficacité et de la durée optimale des nouveaux schémas de traitement préventif de l'enfant, y compris de leur rapport avantages/coûts.
- Identification des obstacles opérationnels des processus de recherche des sujets contacts en vue d'un déploiement à grande échelle de traitements préventifs à l'isoniazide (TPI).
- Identification des stratégies d'amélioration de l'adhésion de l'enfant à un traitement préventif.
- Détermination du risque d'apparition d'une maladie pharmacorésistante chez l'enfant qui reçoit un traitement préventif.

#### ***Lutte contre l'infection***

- Questions relevant spécifiquement de la pédiatrie ; prise en charge des sujets contacts dont les parents ou tuteurs présentent une tuberculose pharmacorésistante.
- Questions pratiques concernant la lutte contre l'infection, p. ex. durée de traitement requise pour la tuberculose répondant aux antibiotiques et pour la tuberculose résistante aux antibiotiques avant que le retour à l'école ne présente plus de risque de contamination.

### **Signalement et déclaration des enfants**

- Optimisation de l'utilisation des données concernant les résultats de traitement de la tuberculose recueillies systématiquement.
- Enregistrement et prise en charge des sujets contacts enfants.
- Obstacles, y compris ceux rencontrés dans le secteur privé, à la déclaration des cas concernant des enfants.
- Déclaration des cas de tuberculose pharmacorésistante concernant des enfants et déclaration de l'issue du traitement, y compris des effets secondaires de ce dernier.

### **Soins intégrés et amélioration de la qualité**

- Mise au point d'indicateurs de la qualité des soins.
- Investigations des obstacles à l'accès aux soins de santé et à des services intégrés.
- Mise au point et évaluation de modèles de soins intégrés, notamment pour la prise en charge de la tuberculose maternelle/infantile.
- Évaluation de l'accès des familles à un soutien intégré.
- Mise au point et évaluation de modèles d'intégration d'un soutien nutritionnel dans les programmes de prise en charge de la tuberculose et du VIH.
- Étude du rapport avantages/coûts d'un soutien nutritionnel intégré.

### **RÉFÉRENCES**

1. *A research agenda for childhood tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2007.
2. *Priorities in operational research to improve tuberculosis care and control*. Geneva, World Health Organization, 2011.
3. *Roadmap for childhood tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2013.

## ANNEX 1

# SYNTHÈSE DES BASES FACTUELLES ET CONSIDÉRATIONS SOUS-JACENTES AUX RECOMMANDATIONS

### INTRODUCTION

Grâce au Groupe de travail sur l'élaboration des lignes directrices (ci-après désigné "le groupe de travail"), l'OMS a pu mettre au point toute une série de recommandations afférentes à la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, dont certaines ont été conçues postérieurement à la publication de la première édition des Lignes directrices, en 2006.

La documentation existante sur les différents sujets abordés dans les recommandations a été passée en revue de manière systématique et les bases factuelles ont été synthétisées puis présentées en un tableau que l'on peut consulter sur le site web de l'OMS, à l'adresse suivante: [www.who.int/tb/challenges/children/en/](http://www.who.int/tb/challenges/children/en/).

Pour chaque recommandation, on trouve une synthèse de toute base factuelle récente, suivie d'un descriptif des avantages et des inconvénients et, enfin, des autres considérations qui sont entrées en ligne de compte lors de l'examen de la recommandation et pour sa classification (voir ci-après pour les définitions concernant le degré d'autorité de chaque recommandation).

Les bases factuelles nouvelles ont fait apparaître que les recommandations existantes étaient toujours valables.

Les décisions finales sont énumérées dans le résumé Résumé d'orientation. Le présente annexe fournit plus de précisions sur les bases factuelles prises en considérations et les discussions qui ont eu lieu lors de la session du groupe de travail de juillet 2012. Lorsque les bases factuelles s'avèrent lacunaires ou peu convaincantes, de nouvelles recherches sont suggérées (voir chapitre 9).

Dans le processus d'évaluation GRADE, la qualité d'un corpus de bases factuelles se définit selon la mesure dans laquelle on peut considérer que l'estimation des effets signalés dans la documentation coïnciderait effectivement avec les effets réels de l'intervention étudiée. La valeur d'une estimation de l'effet d'une intervention dépend du degré de confiance que l'on peut avoir dans cette estimation. Plus la qualité d'une base factuelle est élevée, plus il est plausible d'émettre une recommandation forte. Cela étant, la détermination de la force de la recommandation dépend également d'autres facteurs.

Dans les profils GRADE, on se réfère aux niveaux suivants pour l'évaluation de la qualité des bases factuelles:

<i>élevé</i>	des recherches plus poussées sont peu susceptibles d'entamer la confiance dans l'estimation des effets
<i>moyen</i>	des recherches plus poussées sont susceptibles d'avoir un effet important sur la confiance dans l'estimation des effets
<i>faible</i>	des recherches plus poussées auront probablement un effet important sur les estimations considérées et les modifieront probablement
<i>très faible</i>	toute estimation des effets est très incertaine

Les différents degrés d'autorité des recommandations (y compris de celles venant d'autres documents approuvés par le Comité de révision des lignes directrices) se définissent comme suit:

- forte* le groupe de travail est convaincu que les effets souhaitables d'une adhésion à la recommandation l'emportent sur ses effets indésirables
- avec réserves* le groupe de travail a conclu que les effets souhaitables d'une adhésion à la recommandation l'emportent sur ses effets indésirables mais que:
- les données étayant la recommandation sont maigres; ou
  - la recommandation n'est applicable qu'à un groupe, une population ou un cadre spécifiques; ou
  - des bases factuelles nouvelles pourraient se traduire par une modification du bilan risques/bénéfices; ou
  - les bénéfices pourraient ne pas justifier les contraintes sur le plan des coûts ou des ressources dans tous les contextes.

## **SYNTHÈSE DES BASES FACTUELLES ET DES CONSIDÉRATIONS SOUS-JACENTES À CHAQUE RECOMMANDATION**

### ***Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant (Chapitre 3)***

#### **Le test Xpert MTB/RIF**

##### **Source des recommandations**

*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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

##### **Synthèse des bases factuelles récentes**

Le groupe de travail a évalué les recommandations de l'OMS de 2011 ainsi que les bases factuelles plus récentes (publiées jusqu'en juillet 2012). Il a reconnu que le test Xpert MTB/RIF chez les enfants génère actuellement (et continuera de générer) des données nouvelles sur ses performances diagnostiques. Les données rendues publiques récemment ont été étudiées et elles sont encourageantes. Elles recouvrent quatre études comparant le test Xpert MTB/RIF à la culture en milieu liquide d'échantillons provenant des voies respiratoires. Toutes ces études étaient en rapport avec des contextes à forte charge de tuberculose et deux d'entre elles portaient sur la même population. Il n'y a eu pratiquement pas de données publiées sur l'utilisation d'échantillons prélevés chez des enfants sur des sites du corps autres que les voies respiratoires (même si, à la connaissance du groupe de travail, il existe de telles études en cours). Jusqu'à présent, les données concernant les enfants montrent que le test Xpert MTB/RIF présente une sensibilité beaucoup plus élevée que l'examen microscopique des expectorations. L'utilisation de deux prélèvements accroît encore la sensibilité, même si cela accroît également le coût du test. La sensibilité et la spécificité, par comparaison avec la mise en culture de *M. tuberculosis*, et la rapidité des résultats (qui est particulièrement cruciale lorsque l'on a affaire à une tuberculose pharmacorésistante ou une tuberculose associée au VIH) sont comparables à celles qui ont été signalées dans les études portant sur des adultes.

##### **Décision du groupe de travail**

Lorsqu'il a siégé (en juillet 2012), le groupe de travail avait connaissance du fait que l'OMS avait commandé trois procédures de révision systématique visant à revoir et mettre à jour les orientations politiques de 2011 relatives à l'utilité du test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine dans le traitement de la tuberculose

pulmonaire et extra pulmonaire chez l'enfant. En conséquence, il a recommandé que l'OMS utilise les recommandations les plus récentes telles qu'approuvées par le Comité de révision des lignes directrices de l'OMS en 2013.

En mai 2013, l'OMS a convoqué un groupe d'experts auquel elle a confié le soin de passer en revue le bilan de ces trois révisions systématiques, et c'est ainsi que les recommandations qui suivent ont été incluses dans l'Actualisation de la politique de 2013. (*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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*)<sup>1</sup>

### **Le test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et de la résistance à la rifampicine chez l'enfant**

#### **■ Recommandation 1**

**Il convient de recourir au test Xpert MTB/RIF plutôt qu'à l'examen microscopique classique ou au test de culture pour un diagnostic initial chez l'enfant suspecté de tuberculose multirésistante ou de tuberculose associée à une infection par VIH**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013*

#### **■ Recommandation 2**

**On peut recourir au test Xpert MTB/RIF plutôt qu'à l'examen microscopique classique ou au test de culture pour un diagnostic initial chez tout enfant suspecté de tuberculose**

(Recommandation avec réserves, reconnaissant des implications majeures en termes de ressources, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

Remarques concernant les recommandations 1 et 2:

- a. Ces recommandations visent l'utilisation du test Xpert MTB/RIF sur des échantillons d'expectorations traités ou non traités.
- b. Ces recommandations concernent le lavage gastrique et les aspirats.
- c. Les enfants suspects de tuberculose pulmonaire pour lesquels on ne dispose que d'un seul résultat négatif de test Xpert MTB/RIF, et les enfants qu'un examen clinique classe comme fortement suspects de tuberculose doivent être traités même si un test Xpert MTB/RIF a donné un résultat négatif ou lorsqu'un tel test n'est pas disponible.

<sup>1</sup> Veuillez-consulter référence 12, chapitre 3.

## Le test Xpert MTB/RIF pour le diagnostic de la tuberculose extra pulmonaire chez l'enfant

### ■ Recommandation 3

**Le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé en remplacement de la pratique habituelle (incluant les procédés classiques d'examen microscopique, de culture et/ou d'examen histopathologique) à partir d'échantillons autres que provenant du système respiratoire (ganglions lymphatiques et autres tissus) prélevés chez des enfants suspects de tuberculose extra pulmonaire**

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

### ■ Recommandation 4

**Le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé de préférence aux procédés classiques d'examen microscopique et de culture en tant que test diagnostic initial d'échantillons de fluide cérébrospinal prélevés sur des enfants suspects de méningite tuberculeuse**

(Recommandation forte , considérant l'urgence d'un diagnostic rapide, qualité très médiocre des bases factuelles)

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 extra pulmonaire chez l'adulte et chez l'enfant. Actualisation de la politique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.*

Remarques concernant les recommandations 3 et 4 :

- a. Les enfants suspects de tuberculose extrapulmonaire pour lesquels on ne dispose que d'un seul résultat négatif de test Xpert MTB/RIF doivent faire l'objet d'autres tests diagnostiques, et les enfants qu'un examen clinique classe comme fortement suspects de tuberculose doivent être traités même si un test Xpert MTB/RIF a donné un résultat négatif ou lorsqu'un tel test n'est pas disponible.
- b. Pour les échantillons de liquide cérébro-spinal, on doit utiliser de préférence le test Xpert MTB/RIF plutôt que les techniques de culture si le volume de l'échantillon est faible ou s'il n'est pas possible d'obtenir d'autres échantillons, afin de parvenir à un diagnostic rapide. Si le volume de matériaux disponibles est suffisant , on doit utiliser, pour un meilleur rendement, les méthodes de détermination de concentration.
- c. Le liquide pleural ne constitue pas un échantillon optimal pour la confirmation bactérienne de la tuberculose pleurale et ce, quelle que soit la méthode utilisée. La biopsie pleurale est l'échantillon privilégié. La sensibilité du test Xpert MTB/RIF sur le liquide pleural est très faible. Cela étant, tout résultat positif du test Xpert MTB/RIF sur le liquide pleural justifie un traitement ciblant la tuberculose pleurale, alors que les résultats négatifs du test Xpert MTB/RIF appellent d'autres tests.

- d. Ces recommandations ne concernent pas les excréments, l'urine ou le sang, puisque l'on ne dispose pas de données concernant l'utilité du test Xpert MTB/RIF sur de tels échantillons.

## Les tests de détection de l'interféron-gamma (IGRA)

### ■ Recommandation 5

**Dans les pays à revenu faible ou de niveau intermédiaire, les tests IGRA (tests de détection de l'interféron-gamma) ne devraient pas remplacer le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant ou pour l'élaboration du diagnostic chez l'enfant (y compris séropositif) présumé atteint de tuberculose-maladie.**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles).

Source: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)

### Synthèse des bases factuelles récentes

Le groupe de travail a étudié les données publiées récemment, y compris les études originales et les revues systématiques. Quatre revues systématiques publiées récemment incluaient des études portant sur l'évaluation des tests IGRA appliqués à l'enfant dans le contexte de l'infection tuberculeuse et de la tuberculose maladie. Le test de référence était le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). L'«étalon or» du point de vue du diagnostic de la tuberculose était la confirmation par culture de *M. tuberculosis*. Dans les études examinées, les confirmations par culture étaient peu nombreuses, et certaines études incluaient un diagnostic clinique de tuberculose «probable» pour comparaison. Une hétérogénéité marquée des méthodologies suivies d'une étude à l'autre a limité d'autant la comparabilité et l'interprétation des résultats. Les résultats indéterminés ont été particulièrement courants chez les jeunes enfants. La plupart de ces études ont été conduites dans des contextes caractérisés par un niveau de ressources élevé et une charge en tuberculose faible, et les données afférentes à des enfants infectés par VIH ou gravement dénutris étaient extrêmement limitées. Globalement, les tests IGRA offrent une précision comparable au test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) pour l'infection tuberculeuse et la tuberculose maladie chez l'enfant, avec des limitations méthodologiques reconnues quant à l'interprétation et à la comparaison.

Les études qui n'avaient pas été prises en considération dans ces revues systématiques parce qu'elles ont été publiées plus récemment se sont avérées faire l'objet des mêmes limitations inhérentes au caractère hétérogène des méthodologies suivies, au petit nombre de cas confirmés de maladie et au nombre élevé de résultats indéterminés.

La plus importante des études récentes, qui présente le plus haut degré de qualité, a été menée dans un contexte à forte charge de tuberculose ; elle révèle une faible sensibilité des tests IGRA commercialisés couramment, y compris dans les cas de tuberculose confirmés, et une sensibilité moins bonne que celle du test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). Immanquablement, il apparaît clairement qu'un résultat négatif du test IGRA, tout comme un résultat négatif du test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR), ne permet pas d'exclure une tuberculose maladie. Les conclusions concordantes issues du passage en revue des données concernant les enfants qui ont été publiées postérieurement aux premières recommandations ont été prises en considération, et le groupe de travail a convenu de requalifier de très faible à faible la qualité des bases factuelles.

### Autres considérations

A l'instar du test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR), le test IGRA est capable de révéler une infection mais ne constitue pas un test diagnostique de la maladie. Le test de référence est le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) - mais celui-ci présente lui aussi des limites.

Les tests IGRA sont coûteux et ils sont techniquement complexes, nécessitant des moyens de laboratoires sophistiqués. Même dans le contexte des recherches, il a été signalé que ces tests sont techniquement difficiles à mettre en oeuvre et que les résultats indéterminés sont courants. Des difficultés techniques ont été signalées par les membres du groupe de travail ayant une expérience dans l'utilisation des tests IGRA dans des environnements à ressources limitées, y compris dans un contexte de recherche.

On dispose de peu de données en ce qui concerne les enfants vivant dans un environnement où la tuberculose sévit de manière endémique, notamment de données concernant des populations clés sous l'angle des difficultés de diagnostic, à savoir les jeunes enfants, séropositifs au VIH et dénutris.

### Décision du groupe de travail

Le groupe de travail donne son aval, mais la qualité des bases factuelles a été requalifiée de très faible à faible en raison de constatations concordantes ressortant d'études récentes faisant apparaître que les tests IGRA présentent une sensibilité moins bonne que le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).

## Les tests sérodiagnostiques du commerce

### Source de la recommandation

*Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: Policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5)

**Il est [donc] recommandé que les tests sérodiagnostiques du commerce ne soient pas utilisés en ce qui concerne les enfants suspects de tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire active, que ceux-ci soient par ailleurs infectés par VIH ou non. La qualité des bases factuelles concernant les tests sérodiagnostiques du commerce s'est avérée très faible, et les risques l'emportent de loin sur tout bénéfice potentiel**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

### Synthèse des bases factuelles récentes

Le groupe de travail n'a pas eu connaissance de données récentes à étudier.

### Autres considérations

Néant

### Décision du groupe de travail

Le groupe de travail donne son aval. Il n'a pas été apporté d'autre modification à la recommandation que d'y inclure expressément les enfants. Celle-ci a donc été reformulée comme suit:

### ■ Recommandation 6

**Les tests sérodiagnostiques du commerce ne doivent pas être utilisés en ce qui concerne les enfants suspects de tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire active, que ceux-ci soient par ailleurs infectés par VIH ou non**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles en ce qui concerne l'utilisation des tests sérodiagnostiques du commerce.)



## Les tests de dépistage systématique du VIH

### Source de la recommandation

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 (WHO/HTM/TB/2012.1)

### Les tests de dépistage systématique du VIH devraient être proposés pour tous les patients présumés atteints de tuberculose ou diagnostiqués comme tels.

(Recommandation forte, faible qualité des bases factuelles)

### Synthèse des bases factuelles récentes

Il n'existe pas d'étude comparant l'intérêt de procéder à un dépistage systématique du VIH plutôt que de ne pas le faire dans les différents contextes endémiques. Il existe des données solides et cohérentes selon lesquelles la séropositivité [au VIH] influe sur le risque individuel de tuberculose maladie ou de mortalité liée à la tuberculose, comme sur la plupart des risques inhérents à la prise en charge de la tuberculose, et selon lesquelles cette séropositivité requiert une prise en charge du VIH. C'est donc un test extrêmement important à envisager dans la démarche diagnostique d'un enfant suspect de tuberculose.

### Autres considérations

Néant

### Décision du groupe de travail

Le groupe de travail donne son aval. Il n'a pas été apporté d'autre modification à la recommandation que d'y inclure expressément les enfants. Celle-ci a donc été reformulée comme suit :

### ■ Recommandation 7:

#### **Le test de dépistage systématique de l'infection par VIH devrait être proposé d'office pour tous les patients - adultes ou enfants - présumés atteints de tuberculose ou diagnostiqués comme tels**

(Recommandation forte, faible qualité des bases factuelles)

## Systèmes d'évaluation par score

### Source de la recommandation

L'OMS n'a pas formulé jusqu'à présent de recommandation concernant l'utilisation de systèmes d'évaluation par score dans le contexte de l'utilisation de tels systèmes à des fins diagnostiques. L'OMS n'a jamais établi non plus de système d'évaluation par score, même si des systèmes d'évaluation par score utilisés dans certains pays lui ont été attribués à tort.

### Considérations

Les limites des systèmes d'évaluation par score sont notoires et l'absence de validation de ces systèmes l'est aussi. Une récente évaluation de toute une série de ces systèmes a permis de constater que leurs performances varient considérablement et qu'elles sont en règle générale médiocres.

Le groupe de travail s'est donc demandé s'il n'y avait pas lieu d'émettre une recommandation tendant à ce que le système d'évaluation par score ne soit pas utilisé pour le diagnostic clinique de la tuberculose chez l'enfant, mais après en avoir délibéré, il a décidé de ne pas émettre de recommandation du tout.

## Décision du groupe de travail

Pas de recommandation.

### Traitement de la tuberculose chez l'enfant (Chapitre 4)

Depuis la publication des premières Lignes directrices, en 2006, les recommandations concernant le traitement de la tuberculose chez l'enfant ont été passées en revue et révisées. Plus précisément, les recommandations portant sur les dosages ont été révisées parce qu'il a été reconnu qu'il faut recourir à des doses plus élevées chez les jeunes enfants que chez les enfants plus âgés et les adultes pour parvenir aux concentrations sériques de médicament qui correspondent aux valeurs adéquates pour un effet optimal.

Les recommandations qui ont trait à ces révisions du traitement de la tuberculose chez l'enfant figurent dans la publication intitulée: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).

## La plage recommandée pour l'isoniazide

### Source de la recommandation

*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

- **Compte tenu du risque d'hépatotoxicité induite par le médicament, l'OMS recommande pour les médicaments antituberculeux les posologies suivantes dans le traitement de la tuberculose chez l'enfant:**

<b>isoniazide (INH)</b>	<b>10 mg/kg (plage de 10 à 15 mg/kg); dose maximale 300 mg/jour</b>
<b>rifampicine (RMP)</b>	<b>15 mg/kg (plage de 10 à 20 mg/kg); dose maximale 600 mg/jour</b>
<b>pyrazinamide (PZA)</b>	<b>35 mg/kg (30 à 40 mg/kg)</b>
<b>éthambutol (EMB)</b>	<b>20 mg/kg (15 à 25 mg/kg)</b>

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

### Synthèse des bases factuelles récentes

Le groupe de travail a examiné les données pharmacocinétiques récentes<sup>1</sup>, lesquelles font apparaître que les concentrations sériques que l'on obtient chez les nouveau-nés et les jeunes enfants de moins de deux ans en utilisant les posologies présentées ci-dessus (2010) s'avèrent supérieures aux concentrations que l'on obtenait avec les posologies antérieures chez les mêmes enfants. Ces constatations constituent donc les bases factuelles d'ordre pharmacocinétique les plus récentes qui plaident en faveur de la révision de ces posologies.

Le groupe de travail a ensuite examiné les plages de valeurs recommandées ci-dessus, notamment en ce qui concerne l'isoniazide, pour lequel la valeur la plus basse coïncide en fait avec la dose recommandée de 10 mg/kg. En raison de difficultés de mise en oeuvre avec la recommandation de 2012, le groupe de travail a étudié les données pharmacocinétiques récentes concernant l'utilisation d'isoniazide chez le jeune enfant et l'analyse des données existantes effectuée récemment.

Il a été reconnu - et cela est étayé par des bases factuelles (1,3) - qu'un dosage minimum d'isoniazide à 7 mg/kg produira des taux de concentration sérique satisfaisants chez

<sup>1</sup> Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:5560-5567.

pratiquement tous les enfants. Même chez les enfants de moins de deux ans et/ou chez ceux qui sont des acétyleurs<sup>2</sup> rapides de l'isoniazide (les deux sous-groupes qui sont les plus susceptibles de ne pas atteindre les niveaux optima pour l'effet thérapeutique du médicament) réagiront bien à un tel dosage.

Il a également été reconnu que chez près de la moitié de ces mêmes jeunes enfants, on ne parvenait pas aux taux de concentration sérique adéquats d'isoniazide avec l'administration de la dose recommandée précédemment (en 2006), qui était de 5 mg/kg.

### **Autres considérations**

Le groupe de travail a pris acte des difficultés posées par l'application des posologies recommandées en 2010, que ce soit avec les associations à dose fixe disponibles à ce moment-là ou avec les associations à dose fixe envisagées en pédiatrie pour l'avenir. La principale difficulté tenait à ce que la posologie recommandée pour l'isoniazide en 2010 (10mg/kg) correspondait à la limite inférieure de la plage (10 à 15 mg/kg). En recourant à une association à dose fixe de trois médicaments essentiels (la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide), il serait devenu impossible de prévoir pour de nombreux enfants un dosage de l'isoniazide dans la plage des 10 à 15 mg/kg qui n'entraînerait pas un dosage excessif du pyrazinamide, au-delà de la plage recommandée (avec un accroissement simultané du risque d'hépatotoxicité) ou sans qu'il soit besoin de cachets supplémentaires d'isoniazide seul (ce qui en soi aurait imposé une contrainte supplémentaire en termes d'administration des cachets et de risques associés de dosage incorrect).

Le groupe de travail a également noté que le libellé de la recommandation de 2010 visée ci-dessus pourrait faire croire que cette recommandation a été conçue uniquement sur la base du risque d'hépatotoxicité, alors que telle n'était pas l'intention. En fait, la recommandation de 2010 était motivée par le souci de parvenir au taux de concentration sérique adéquats chez l'enfant tout en garantissant qu'il n'y ait pas d'aggravation du risque d'hépatotoxicité induite par les médicaments, par rapport aux doses retenues dans les recommandations de 2006.

### **Décision du groupe de travail**

Le groupe de travail a donc recommandé de fixer le dosage pour l'isoniazide à 10 mg/kg, avec une plage plus étendue vers le bas et s'établissant désormais comme suit: de 7 à 15 mg/kg. Le libellé de la recommandation devra être modifié en conséquence, afin que le sens en soit clair.

La recommandation actuelle a donc été modifiée par le groupe de travail afin de se lire comme suit:

### **■ Recommandation 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)**

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

La plage recommandée pour l'isoniazide est applicable dans toutes les circonstances où il est recommandé d'administrer de l'isoniazide à l'enfant, notamment dans un certain nombre de recommandations contenues dans les présentes lignes directrices qui concernent le traitement de la tuberculose active ainsi que la thérapie préventive par isoniazide.

Les autres recommandations qui étaient contenues dans le document de 2010 intitulé *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children[...]* ont été examinées, et le groupe a constaté qu'il n'existe pas de données récentes concernant la streptomycine, les schémas thérapeutiques intermittents, ou encore la durée optimale de la thérapie, y compris pour la méningite tuberculeuse ou la tuberculose ostéo-articulaire.

Toutes les autres recommandations contenues dans le document susvisé de 2010 ont donc été avalisées par le groupe de travail, sans aucun changement.

### **Prévention de la tuberculose chez l'enfant (Chapitre 5)**

## **Vaccination par BCG dans les milieux à forte endémie de VIH**

### **Sources des recommandations**

Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiological Record*, 1995, 70:229-231;

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29–30 November 2006 Safety of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:3

Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3–4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.

- **L'OMS recommande à l'heure actuelle d'administrer une dose unique de vaccin par BCG à tous les nourrissons dans les zones où la tuberculose est fortement endémique, ainsi qu'à tous les nourrissons et jeunes enfants qui courent un risque particulier d'exposition à la tuberculose dans les pays où celle-ci est faiblement endémique**
- **Le vaccin par BCG est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées, et l'OMS ne recommande pas la vaccination par BCG chez les enfants dont la séropositivité au VIH est connue**

La décision au niveau national et au niveau local concernant la révision de la politique de vaccination par BCG et son application obéira en dernier ressort à une série de conditions locales déterminées incluant, par ordre de priorité:

- la prévalence de la tuberculose dans la population au sens large ;
- le potentiel d'exposition du nourrisson à la tuberculose;
- la prévalence de l'infection par VIH;
- l'extension et l'efficacité de l'action de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME);
- Les taux d'alimentation du nourrisson exclusivement/partiellement par allaitement;
- la capacité d'assurer un suivi des enfants vaccinés;
- la capacité d'effectuer un diagnostic virologique précoce chez le nourrisson.

Les lignes directrices suivantes sont fournies dans le but de faciliter la prise de décision au niveau national ou local en ce qui concerne la vaccination par le BCG des nourrissons risquant d'avoir été infectés par VIH:

- En règle générale, les populations chez qui on relève une forte prévalence de l'infection par VIH sont également celles qui subissent les plus fortes charges de tuberculose ; dans ces populations, les enfants séronégatifs par rapport au VIH seront particulièrement bénéficiaires de la vaccination par le BCG.
- Les bienfaits de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques encourus pour les nourrissons nés de femmes dont le statut par rapport au VIH est inconnu. Ces nourrissons doivent être vaccinés.
- Les bienfaits de la vaccination par le BCG l'emportent en règle générale sur les risques encourus pour les nourrissons dont le statut par rapport à l'infection par VIH n'est pas connu et qui ne présentent pas de signes ou de symptômes avérés suggérant une infection par VIH bien qu'étant nés de mères séropositives. Ces nourrissons doivent être vaccinés après que l'on ait apprécié les facteurs locaux susmentionnés.
- Les risques inhérents à la vaccination par le BCG l'emportent sur les avantages dans le cas des nourrissons dont la séropositivité par rapport au VIH est confirmée, qu'ils présentent ou qu'ils ne présentent pas de signes ou de symptômes avérés suggérant une infection par VIH. Ces nourrissons ne doivent pas être vaccinés.
- Les risques inhérents à la vaccination par le BCG l'emportent en règle générale sur les avantages dans le cas des nourrissons dont le statut par rapport à l'infection par VIH n'est pas connu mais qui présentent des signes ou des symptômes avérés suggérant une infection par VIH et qui sont nés de mères séropositives. Ces nourrissons ne doivent pas être vaccinés. Toutefois, cette ligne directrice n'est applicable qu'à l'égard des enfants auxquels la vaccination par le BCG n'a pas été administrée au cours des premières semaines de vie, puisque les manifestations cliniques de l'infection par VIH ne se produisent en règle générale qu'à partir du troisième mois. Si le statut du nouveau-né par rapport à l'infection par VIH peut être déterminé au moyen de tests virologiques, le BCG peut être administré dès lors que l'infection par VIH a été exclue (8).

Le groupe de travail a noté que ces recommandations ont été réexaminées en 2010 à la lumière de nouvelles données et qu'il a été conclu que ces nouvelles données ne fournissaient pas d'arguments incitant à modifier la politique définie pour l'heure, telle qu'exposée dans: Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3–4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.

Le groupe de travail a noté que l'application de la recommandation dépend de nombreuses circonstances qui sont différentes d'un environnement à l'autre, ce qui a été reconnu et a été traité de manière assez détaillée dans: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196. La teneur de ce document a été reproduite intégralement plus haut.

### **Synthèse des bases factuelles récentes**

Le groupe de travail a examiné les résultats d'un passage en revue systématique de tous les cas de maladie liée au BCG mentionnés dans la documentation publiée jusqu'en 2009. Depuis sa publication, il y a eu une nouvelle étude, laquelle n'a signalé l'occurrence d'aucun cas de maladie (localisée ou diffuse) liée aux BCG chez des nourrissons séropositifs au VIH ou exposés à cette infection. Cela étant, le nombre des participants recrutés pour cette étude était faible.

Le groupe de travail a pris en considération le risque observé de variation possible d'un environnement à un autre et d'une souche de BCG à une autre.

### **Autres considérations**

Le groupe de travail a également relevé que les données épidémiologiques ont changé depuis 2006 et qu'elle continue de le faire, et qu'ainsi la maladie liée au BCG est désormais

moins courante qu'elle ne l'était en 2006. Aujourd'hui, le déploiement de davantage de programmes de prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) se traduit par une baisse du nombre des nourrissons nés avec l'infection par VIH. De même, l'accès précoce des nourrissons séropositifs au VIH à une thérapie antirétrovirale (T-ARV) est devenu plus facile, ce qui réduit d'autant le risque de maladie liée au BCG.

Le groupe de travail a également pris note du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé au BCG (BCG-IRIS) chez le nourrisson séropositif au VIH que l'on soumet à une T-ARV, et que le risque d'issue fatale est moins élevé avec le BCG-IRIS qu'avec l'infection disséminée due au BCG.

Enfin, le groupe de travail a observé que le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) n'applique pas la méthodologie GRADE pour l'évaluation de la qualité des bases factuelles. En conséquence, les recommandations ayant trait au BCG n'ont pas été ainsi qualifiées.

### Décision du groupe de travail

Le groupe de travail n'a introduit aucun changement dans les recommandations ou leur application mais il en a suggéré un concernant la formulation:

#### ■ **Recommandation 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.**

#### ■ **Recommandation 16**

**Le vaccin par BCG ne doit pas être administré aux enfants infectés par VIH**

#### ■ **Recommandation 17**

**Le vaccin par BCG peut, après évaluation des facteurs locaux, être administré à des nourrissons nés de mères séropositives mais dont le propre statut VIH n'est pas connu et qui ne présentent pas les symptômes suggérant une telle infection**

## Identification et prise en charge des sujets contacts

### Source des recommandations

*Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries.* Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Le groupe de travail a examiné les huit recommandations publiées dans ce document récent, qui a trait aux enfants. Toutes ces recommandations récentes sont en cohérence avec les lignes directrices de 2006.

### Synthèse des bases factuelles récentes

Il n'y avait pas d'autres données à examiner qui auraient été susceptibles de modifier la qualité de bases factuelles ou l'autorité d'une recommandation.

### Autres considérations

Les Lignes directrices de 2006 ont introduit une procédure de dépistage basée sur les symptômes pour l'évaluation des sujets contacts enfants. C'est une procédure qui, depuis, a été adoptée pour la mise en oeuvre de la thérapie préventive à l'isoniazide (TPI) dans les

contextes de forte prévalence de VIH et qui a été évaluée dans de tels contextes. Cependant, il n'a encore été publié aucune étude prospective chez les enfants.

### **Décision du groupe de travail**

Il n'a pas été introduit de changement dans les recommandations mais leur libellé a été adapté de manière à ce qu'elles soient mieux axées sur les enfants pour les besoins des présentes Lignes directrices. Comme observé plus haut, la posologie recommandée pour l'isoniazide chez les enfants, y compris dans le cadre d'une TPI, est de 10 mg/kg, la plage retenue étant de 7 à 15 mg/kg. Ainsi, les recommandations ont désormais la teneur suivante:

#### **■ Recommandation 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 présentant 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

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

#### **■ Recommandation 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 cinq ans

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles)

#### **■ Recommandation 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**

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

#### **■ Recommandation 21 (nouvelle)**

**Les enfants de moins de cinq 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 six mois (10 mg/kg par jour, de 7 à 15 mg/kg, pour une dose maximale de 300 mg/jour)**

(Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles).

### ■ **Recommandation 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**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles).

### ■ **Recommandation 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 présentent 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**

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

### ■ **Recommandation 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**

(Recommandation forte, qualité très médiocre des bases factuelles).

## **Lutte contre l'infection tuberculeuse**

### **Source des recommandations**

*Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).

### **Autres considérations**

Il n'est pas fait spécifiquement mention des enfants dans les recommandations ayant trait à la lutte contre l'infection tuberculeuse mais ces recommandations sont pertinentes par rapport à toutes les catégories de patients traités pour cette infection.

Le groupe de travail a noté que ces recommandations tendent au renforcement des services de santé et au déploiement d'actions à divers niveaux de ces services, et que les principes de lutte contre l'infection exposés dans le présent document sont tous pertinents par rapport aux enfants.

Le groupe de travail a reconnu qu'il existe des milieux ou contextes, comme celui des soins néonataux, par exemple, où les risques encourus par les enfants sont très élevés.

### **Décision du groupe de travail**

Le groupe n'a pas formulé de recommandations spécifiques concernant les enfants.

### **Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH (Chapitre 6)**

## **Thérapie préventive par isoniazide chez l'enfant séropositif au VIH**

### **Source de la recommandation**

*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.



- **L'enfant de plus de 12 mois vivant avec le VIH qui, d'après un dépistage basé sur les symptômes, est peu susceptible d'avoir une tuberculose active et qui n'a pas été en contact avec une personne infectée par la tuberculose doit être soumis à une thérapie préventive par isoniazide sur six mois (à raison de 10mg/kg par jour) dans le cadre d'une combinaison complète de services de prévention et de soins de l'infection par VIH**

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

### **Synthèse des bases factuelles récentes**

Le groupe de travail a examiné des bases factuelles récentes qui n'étaient pas encore publiées au moment de l'élaboration de la présente recommandation et il a relevé qu'une vaste expérimentation prospective randomisée contrôlée (Madhi et al., 2012<sup>1</sup>) n'a révélé aucun bénéfice d'une prophylaxie primaire.

### **Autres considérations**

En passant en revue l'expérience initiale (Zar et al., 2006<sup>2</sup>), expérience qui avait fait apparaître un bénéfice, le groupe de travail a constaté que celle-ci avait été réalisée dans un contexte épidémiologique qui pourrait ne pas être largement représentatif (étant l'un des contextes à plus forte charge de tuberculose). En outre, le groupe de travail a relevé que le contexte épidémiologique de cette expérience était antérieur à l'introduction des traitements antirétroviraux chez les enfants vivant avec le VIH, si bien qu'il ne pouvait pas être représentatif de la situation de 2013. Enfin, cette étude a été stoppée assez tôt, suite à une analyse intervenue en cours de processus. Il y avait également une difficulté reconnue d'interprétation de l'expérience : le recul de mortalité signalé ne correspondait pas à une diminution des décès attribués principalement à la tuberculose.

Une publication récente (Frigati et al., 2011<sup>3</sup>) qui a été passée en revue consistait en une étude par observation de cohortes de survivants de l'expérience initiale dont le traitement avait commencé par une TPI, avant introduction progressive d'une T-ARV. La TPI a été signalée comme procurant un bénéfice supplémentaire par rapport à la T-ARV en termes de protection contre la tuberculose, mais la qualité des bases factuelles a été considérée comme médiocre en raison de fluctuations dans le temps de la conception de l'étude et d'autres facteurs parasites.

Ces constatations ont donné lieu à des discussions organisées dans le cadre d'une vidéoconférence entre le groupe de travail chargé des présentes lignes directrices et le groupe qui avait établi les lignes directrices de 2011 intitulées *Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*.

Lors de cette vidéoconférence entre les deux groupes, il a été convenu de scinder la recommandation entre les deux différents contextes (le contexte à forte prévalence de tuberculose et le contexte à prévalence de tuberculose moyenne ou faible).

Dans les contextes de forte prévalence de tuberculose, un TPI sur six mois peut apporter des bénéfices supplémentaires par rapport à la T-ARV en termes de protection contre la tuberculose. En revanche, dans les contextes de prévalence de tuberculose moyenne ou faible, un TPI peut être proposé, mais en tenant compte de ses implications en termes de ressources. Le groupe de travail a recommandé de pousser des recherches plus avant sur ce plan.

<sup>1</sup> Madhi SA et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(1):21-31.

<sup>2</sup> Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2006, 334:136.

<sup>3</sup> Frigati LJ et al. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*, 2011, 66(6):496-501.

### Décision du groupe de travail

Le groupe de travail a décidé de scinder la recommandation en deux recommandations distinctes correspondant chacune à l'un des deux contextes, comme suit:

#### ■ **Recommandation 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 six 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**

(Recommandation forte, qualité médiocre des bases factuelles)

- **il peut être proposé une thérapie préventive par isoniazide sur six 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**

(Recommandation avec réserves reconnaissant des implications majeures en termes de ressources, faible qualité des bases factuelles)

La qualité des bases factuelles a été requalifiée en «faible» en raison de divergences constatées au terme des deux expériences prospectives randomisées.

## **Utilisation optimale de la T-ARV avec un traitement antituberculeux chez l'enfant atteint de tuberculose associée au VIH**

### Sources des recommandations

*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Recommandations pour une approche de santé publique.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013.

Les recommandations concernant le traitement du VIH (c'est-à-dire les thérapies T-ARV) sont fréquemment passées en revues et révisées, et c'est aux lignes directrices applicables actuellement dans ce domaine (juin 2013) que l'on se réfère dans le présent document.

Le groupe de travail a reconnu que les T-ARV améliorent les résultats du traitement de la tuberculose chez les enfants séropositifs au VIH.

### **Prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant (Chapitre 7)**

#### **Source de la recommandation**

*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## ■ Recommandation 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**

(Recommandation forte, très faible qualité des bases factuelles)

### **Synthèse des bases factuelles récentes**

On trouvera un bon nombre des recommandations applicables actuellement en ce qui concerne la prise en charge, d'une manière générale, de la tuberculose pharmacorésistante dans: *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).

### **Autres considérations**

Le groupe de travail a reconnu que ces recommandations générales sont dérivées de bases factuelles de très faible qualité ; de plus, ces bases factuelles concernaient des adultes atteints de tuberculose pharmacorésistante. Il a également été reconnu qu'il n'existe pas de préconisations standards pour la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant ou la prise en charge d'enfants ayant été en contact avec des cas de tuberculose pharmacorésistante. Le groupe de travail a pris note d'une récente étude systématique d'après laquelle les taux de réussite des traitements de la tuberculose pharmacorésistante chez l'enfant sont au moins aussi bons que chez l'adulte et le traitement de la tuberculose pharmacorésistante est au moins aussi bien toléré chez l'enfant que chez l'adulte.

Le groupe de travail a noté que les principes de la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante tels qu'énoncés dans les lignes directrices de 2006 sont restés essentiellement inchangés, y compris au terme des récentes révisions effectuées par des spécialistes du domaine.

### **Décision du groupe de travail**

Le groupe n'a pas formulé de recommandations spécifiques concernant les enfants.

***Application et mise en oeuvre par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT) ; soins intégrés (Chapitre 8)***

## **La déclaration des cas**

### **Sources of recommendation**

*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/ TB/2006.371)

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

## ■ Recommandation 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)**

### **Décision du groupe de travail**

Le groupe de travail n'a rien changé à cette recommandation, étant donné qu'elle est dérivée de pratiques cliniques et de santé publique validées.

## ANNEXE 2

# DÉFINITIONS DES CAS DE TUBERCULOSE ET DES ISSUES DU TRAITEMENT

Il est rendu compte, dans cette partie, des définitions révisées récemment en ce qui concerne les cas de tuberculose, leur classification et les catégories d'issue du traitement (1).

**Cas présomptif de tuberculose** désigne un patient qui présente des symptômes ou signes suggérant une tuberculose (désigné antérieurement «cas suspect de tuberculose»).

Les cas bactériologiquement confirmés ou les cas cliniquement diagnostiqués de tuberculose (Encadré A2.1) sont également classés en fonction des critères suivants:

- siège anatomique de la maladie;
- antécédents de traitement;
- résistance aux médicaments;
- statut VIH.

### Encadré A2.1 Définition des cas de tuberculose

■ **Un cas de tuberculose bactériologiquement confirmé** est un cas dans lequel un résultat positif a été obtenu à l'examen bactériostatique de prélèvements, par culture de prélèvements ou au terme d'un diagnostic rapide approuvé par l'OMS (tel que le test Xpert MTB/RIF). Tout cas de cette nature doit être déclaré, que le traitement de la tuberculose ait été commencé ou non.

■ **Un cas de tuberculose cliniquement diagnostiqué** est un cas qui ne remplit pas les critères de confirmation bactériologiques mais qui a été diagnostiqué comme tuberculose active par un clinicien ou un autre praticien de la médecine qui a décidé d'administrer au patient un traitement antituberculeux intégral. Cette définition recouvre les cas diagnostiqués sur la base d'anomalies constatées à la radiographie du thorax ou d'une histologie suggestive, ainsi que les cas de tuberculose extra pulmonaire sans confirmation de laboratoire. Les cas cliniquement diagnostiqués s'avérant ultérieurement positifs à l'examen bactériologique (avant ou après que le traitement ait commencé) doivent être requalifiés en tant que cas bactériologiquement confirmés.

### **Classification fondée sur le siège anatomique de la maladie**

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

On désigne par **tuberculose extra pulmonaire** tout cas de tuberculose bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué impliquant des organes autres que les poumons,

par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, le tractus génito-urinaire, la peau, les articulations et les os, les méninges.

### **Classification basée sur les antécédents de traitement antérieur de la tuberculose (groupe d'enregistrement de patients)**

Les classifications basées sur les antécédents de traitement antérieur de la tuberculose diffèrent un peu de celles qui ont été publiées précédemment. Elles reposent uniquement sur les antécédents de traitement antérieur, sans considération ni de confirmation bactériologique ni de siège de la maladie. On notera également que les groupes d'enregistrement concernant les formes pharmacorésistantes de tuberculose sont légèrement différents (1, 2).

Le **patient nouveau** est un patient qui n'a jamais été traité pour la tuberculose ou à qui des médicaments antituberculeux sont administrés depuis moins d'un mois.

Les patients déjà traités antérieurement sont des patients à qui des médicaments antituberculeux ont été administrés pendant un mois ou plus par le passé. Ces types de patients sont ensuite classés en fonction de l'issue de leur cycle de traitement le plus récent, comme suit:

Le **patient en rechute** est un patient qui, après avoir été soigné pour la tuberculose, a été déclaré guéri ou dont le traitement a été déclaré achevé au terme de son cycle de traitement le plus récent et qui, au moment considéré, est diagnostiqué comme atteint d'un nouvel épisode de tuberculose (correspondant soit à une authentique rechute soit à un nouvel épisode de tuberculose causé par une réinfection).

Le **patient en traitement après échec** est un patient qui a été traité précédemment pour la tuberculose mais dont le traitement a échoué à l'issue de son cycle de traitement le plus récent.

Le **patient traité après avoir été perdu de vue en cours de suivi** est un patient qui avait été traité pour la tuberculose et qui a été déclaré perdu de vue à l'issue de son cycle de traitement le plus récent.

Les **autres patients traités précédemment** sont ceux qui ont été traités précédemment pour la tuberculose mais dont l'issue du traitement au terme de leur cycle de traitement le plus récent n'est pas connu ou ne se trouve pas consigné dans un dossier.

**Les patients dont les antécédents de traitement ne sont pas connus** sont ceux qui ne rentrent dans aucune des catégories énumérées ci-dessus.

Les cas de tuberculose nouveaux comme les cas de récurrence sont classés comme cas incidents de tuberculose.

### **Classification basée sur le statut VIH**

Le **patient atteint de tuberculose séropositif au VIH** désigne tout cas de tuberculose bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué chez qui un résultat positif a été enregistré à l'issue d'un test de dépistage du VIH réalisé au moment du diagnostic de la tuberculose ou pour lequel il existe une preuve documentaire de prise en charge pour le VIH, comme l'inscription dans un registre d'inscription pour T-ARV.

Le **patient atteint de tuberculose séronégatif au VIH** désigne tout cas de tuberculose bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué chez qui un résultat négatif a été enregistré à l'issue d'un test de dépistage du VIH réalisé au moment du diagnostic de la tuberculose. Tout **patient atteint de tuberculose séronégatif au VIH** qui s'avère par la suite séropositif au VIH doit être reclassé en conséquence.

Le **patient atteint de tuberculose dont le statut VIH est indéterminé** désigne tout cas de tuberculose bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué pour qui on ne

dispose d'aucun résultat de test de dépistage du VIH et pour lequel il n'existe aucune preuve documentaire de prise en charge pour le VIH. Si le statut **VIH** est déterminé par la suite, le patient doit être reclassé en conséquence.

### **Classification basée sur la résistance aux médicaments**

Le classement des cas s'effectue sur la base du test de sensibilité aux médicaments d'isolats cliniques confirmés comme correspondant à *M. tuberculosis*:

- **Monorésistance:** résistance uniquement aux médicaments de première intention.
- **Polyrésistance:** résistance à plusieurs antituberculeux de première intention, autres que l'isoniazide et la rifampicine.
- **Multirésistance (MR) :** résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, au moins.
- **Ultra résistance (UR) :** multirésistance à laquelle s'ajoute une résistance à n'importe quelle fluoroquinolone et à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième intention (capréomycine, kanamycine et amikacine).
- **Résistance à la rifampicine:** résistance à la rifampicine détectée à l'aide de méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance à d'autres antituberculeux. Englobe toute résistance à la rifampicine, dans le cadre d'une mono résistance, d'une polyrésistance, d'une MR ou d'une UR.

Ces catégories ne s'excluent pas toutes mutuellement. Lorsqu'on se réfère aux formes de tuberculose résistantes à la rifampicine (RR-TB), par exemple, les tuberculoses multirésistantes (MDR-TB) et les tuberculoses ultra résistantes (XDR-TB) sont également incluses. S'il a été de pratique courante jusqu'à présent de limiter les définitions de la mono résistance et de la polyrésistance aux médicaments de première intention seulement, les schémas thérapeutiques futurs pourraient rendre déterminant de classer les patients en fonction du schéma de résistance de leur souche aux fluoroquinolones, aux agents injectables de deuxième intention et à tout autre médicament antituberculeux pour lequel on disposera de test fiables de sensibilité.

### **DÉFINITIONS DES DIFFÉRENTES ISSUES POSSIBLES DU TRAITEMENT**

Dans un souci de cohérence des déclarations effectuées par les PNT, on applique les mêmes définitions pour les différentes issues possibles du traitement chez les enfants et chez les adultes.

La réponse aux traitements chez l'enfant atteint de tuberculose pulmonaire à frottis négatif, de tuberculose pulmonaire pour laquelle il n'a pas été réalisé de frottis, ou de tuberculose extra pulmonaire est évaluée en procédant à des évaluations mensuelles régulières et en enregistrant tout gain de poids et tout autre symptôme d'amélioration. Chez l'enfant atteint de tuberculose à frottis positif, les prélèvements d'échantillons doivent être renouvelés à deux et cinq mois.

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

- les patients soignés pour une tuberculose sensible aux médicaments;
- les patients soignés pour une tuberculose résistante aux médicaments, au moyen d'un traitement de deuxième intention (défini comme une chimiothérapie de combinaison, dirigée contre les tuberculoses pharmacorésistantes, qui inclut des médicaments autres que ceux du Groupe 1 ).

Les deux groupes s'excluent l'un l'autre. Tout patient s'avérant atteint d'une tuberculose pharmacorésistante qui est soumis à un traitement de deuxième intention est retiré de la cohorte des cas de tuberculose sensibles aux médicaments. Cela veut dire que la tenue du registre standard sur les tuberculoses et du registre des traitements de deuxième intention doivent être coordonnées, de manière à garantir une comptabilité exacte des résultats de traitement.

Il faut attribuer à tout cas de tuberculose bactériologiquement confirmé ou cliniquement diagnostiqué un qualificatif de résultat/d'issue que l'on empruntera à la liste du tableau A2.1, sauf en ce qui concerne la RR-TB ou la MDR-TB, qui sont répertoriées dans les schémas thérapeutiques de deuxième intention (Tableau A2.2).

Les patients chez qui l'infection par une souche de RR-TB ou de MDR-TB se trouve confirmée à un stade ou à un autre doivent commencer à être traités selon un schéma thérapeutique de deuxième intention adéquat. Ces cas sont retirés de la cohorte concernant la forme principale de la tuberculose, s'agissant de la comptabilisation des issues de traitement, et ils ne sont inclus que dans l'analyse portant sur la cohorte de traitement de deuxième intention (Tableau A2.2). Si le traitement suivant un schéma thérapeutique de deuxième intention n'est pas possible, le patient est maintenu dans la cohorte principale et on lui attribue une issue de traitement choisie dans la liste du Tableau A2.1.

**Tableau A2.1 Issues possibles du traitement chez les patients traités pour la tuberculose (étant exclus ceux traités pour une RR-TB ou une MDR-TB)**

Issue	Définition
Guérison	Patient qui était atteint de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée au début de son traitement et qui présente un résultat négatif de frottis ou de culture le dernier mois de son traitement et au moins en une occasion précédente
Traitement achevé	Patient qui était atteint de tuberculose et qui a terminé son traitement sans signe d'échec mais pour lequel on ne dispose d'aucun élément attestant de résultats négatifs de frottis ou de culture au cours du dernier mois de son traitement et au moins en une occasion précédente, soit parce que les tests n'ont pas été pratiqués soit
Echec du traitement	Patient qui était atteint de tuberculose pour lequel les résultats de frottis ou de culture sont positifs au cinquième mois de traitement ou par la suite
Issue fatale	Patient qui était atteint de tuberculose et qui décède pour quelque raison que ce soit avant de commencer son traitement ou au cours de celui-ci
Perdu de vue en cours de suivi	Patient qui était atteint de tuberculose qui n'a pas commencé un traitement ou dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus
Non évalué	Patient qui était atteint de tuberculose pour lequel aucune issue de traitement n'est définie. Inclut le cas du "patient transféré" dans une autre unité de traitement et celui pour lequel l'issue du traitement n'est pas connue de l'unité déclarante.
Réussite du traitement	Le cumul de guéri et de traitement achevé

**Tableau A2.2 Issues possibles du traitement chez les patients traités pour une RR-TB/ une MDR-TB ou une XDR-TB par traitement de deuxième intention**

Issue	Définition
Guérison	Traitement mené à son terme conformément aux recommandations de la politique nationale sans preuve d'échec et après que trois cultures consécutives ou plus faites au moins à 30 jours d'intervalle donnent un résultat négatif après la phase d'attaque <sup>a</sup>
Traitement achevé	Traitement mené à son terme conformément aux recommandations de la politique nationale sans preuve d'échec MAIS pour lequel on ne dispose pas de trois cultures consécutives ou plus faites au moins à 30 jours d'intervalle qui donnent un résultat négatif après la phase d'attaque <sup>a</sup>
Echec du traitement	Traitement arrêté ou nécessité de changer de schéma thérapeutique avec au moins deux médicaments antituberculeux en raison: <ul style="list-style-type: none"> <li>– De l'absence de conversion<sup>b</sup> à la fin de la phase d'attaque, ou</li> <li>– D'une réversion bactériologique<sup>b</sup> survenue durant la phase d'entretien qui suit la phase de conversion<sup>b</sup> au statut négatif, ou</li> <li>– De la preuve d'une résistance acquise supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième intention, ou</li> <li>– D'une réaction adverse à des médicaments.</li> </ul>
Issue fatale	Patient qui décède pour quelque raison que ce soit au cours de son traitement.
Perdu de vue en cours de suivi	Patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus.
Non évalué	Patient pour lequel aucune issue de traitement n'est définie. Inclut le cas du "patient transféré" dans une autre unité de traitement et celui pour lequel l'issue du traitement n'est pas connue.
Réussite du traitement	Le cumul de guéri et de traitement achevé.

<sup>a</sup> S'agissant de l'échec du traitement, l'absence de conversion [de culture] à la fin de la phase d'attaque signifie qu'il n'y a pas eu de conversion chez le patient dans les limites de la durée maximale de la phase d'attaque appliquée par le programme. Si aucune durée maximale n'a été définie, il est proposé un arrêt à huit mois. Pour les schémas thérapeutiques ne comportant pas de distinction nette entre phase d'attaque et phase d'entretien, il est suggéré un arrêt à huit mois après le commencement du traitement pour déterminer le moment où les critères de guérison, d'achèvement du traitement ou d'échec du traitement commencent à s'appliquer.

<sup>b</sup> Les termes "conversion" et "réversion" de culture au sens où on les utilise se définissent comme suit:

**Conversion (au négatif):** une culture est considérée comme accusant une conversion négative lorsque deux cultures consécutives, à 30 jours d'intervalle, s'avèrent négatives. En ce cas, la date de prélèvement de l'échantillon ayant donné la première culture négative est réputée être la date de conversion.

**Réversion (au positif):** une culture est considérée comme étant revenue au positif lorsque, après conversion initiale, deux cultures consécutives, à 30 jours d'intervalle, s'avèrent positives. Aux fins de la détermination de l'échec du traitement, la réversion n'est prise en considération que lorsqu'elle se produit pendant la phase d'entretien.

## RÉFÉRENCES

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



## ANNEXE 3

# ADMINISTRATION, LECTURE ET INTERPRÉTATION D'UN TEST D'INTRADERMORÉACTION À LA TUBERCULINE

On trouvera dans cette annexe des informations sur l'administration, la lecture et l'interprétation d'un test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).

Un test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) consiste en une injection intradermique d'une combinaison d'antigènes mycobactériens qui provoquent une réaction immunitaire (réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine) sous la forme d'une induration, qui peut être mesurée en millimètres.

La procédure standard d'identification des patients infectés par *M. tuberculosis* c'est le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) selon la procédure dite test de Mantoux. Les tests par bague à multipuncture (cuti-réaction) ne doivent pas être utilisés car ces tests ne sont pas fiables (parce qu'ils ne permettent pas de maîtriser la quantité de tuberculine injectée par voie intradermique).

La présente annexe décrit comment administrer, lire et interpréter un test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) en utilisant 5 unités de tuberculine (TU) de tuberculine DPP-S. Un substitut possible aux 5 TU de tuberculine DPP-S consistera en 2 TU de tuberculine DPP RT 23.

### Administration

1. *Localiser et nettoyer le site de l'injection 5 à 10 cm (2 à 4 pouces) en aval de l'articulation du coude*
  - Placer l'avant-bras, paume tournée vers le haut, en appui sur une surface stable et bien éclairée.
  - Choisir un emplacement exempt de tout obstacle (p. ex. cicatrice, blessure, veine) à l'application puis à la lecture.
  - Nettoyer la zone avec un tampon d'alcool.
2. *Préparer la seringue*
  - Vérifier la date de péremption inscrite sur le flacon et vérifier que le flacon contient de la tuberculine DPP-S (5 TU/0.1 ml).
  - Utiliser une seringue pour dose unique de tuberculine, pourvue d'une aiguille courte (de ¼- à ½- pouce), de calibre 27, à biseau court.
  - Nettoyer le sommet du flacon avec un tampon stérile.
  - Remplir la seringue de 0.1 ml de tuberculine.
3. *Injecter la tuberculine (voir Figure A3.1)*
  - L'introduire l'aiguille lentement, biseau tourné vers le haut, sous un angle de 5 à 15°.
  - Le biseau de l'aiguille doit être visible juste au-dessous de la surface de la peau.

#### 4. *Inspecter le site de l'injection*

- Après l'injection, une papule oedémateuse de 8 à 10 mm de diamètre doit faire son apparition. Dans la négative, renouveler l'injection en un emplacement distant du premier d'au moins 5 cm (2 pouces).

#### 5. *Consigner les informations*

- Consigner toutes les informations pour lesquelles votre établissement a prévu que cela est nécessaire pour le dossier (p. ex. la date et l'heure de l'administration du test, le site de l'injection, le numéro du lot de tuberculine).

**Figure A3.1 Administration du test cutané à la tuberculine selon la méthode de Mantoux**



### **Lecture**

Le résultat peut être lu 48 heures à 72 heures après l'injection de tuberculine. Un patient qui ne se présente pas à nouveau dans les 72 heures pour la lecture devra probablement être à nouveau inscrit en vue d'un nouveau test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR).

#### 1. *Inspection du site*

- Inspectez visuellement le site de l'injection sous un bon éclairage et mesurer la taille de l'induration (l'aire palpable durcie) et non de l'érythème (c'est-à-dire la rougeur).

#### 2. *Palper l'induration*

- Déterminer les contours de l'induration en tâtant du doigt.

#### 3. *Marquer l'induration*

- En tâtant du doigt pour se guider, marquer les bords extérieurs de l'induration apparue sur l'avant-bras.

#### 4. *Mesurer le diamètre de l'induration au moyen d'une règle graduée souple*

- Placer le "0" de la règle sur le bord extérieur gauche de l'induration.
- Lire la graduation en millimètres qui coïncide avec le bord intérieur droit de l'induration (retenir la valeur immédiatement inférieure si ce bord tombe entre deux graduations).

5. *Consigner le diamètre de l'induration*

- Ne pas inscrire "positif" ou "négatif".
- Ne consigner que la mesure relevée, exprimée en millimètres.
- S'il n'y a pas d'induration, inscrire «0 mm».

l'interprétation du test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) dépend de deux facteurs:

- le diamètre de l'induration;
- le risque que la personne soit infectée par la tuberculose et, en ce cas, le risque de progression de la maladie.

une induration de  $\geq 5$  mm de diamètre est considérée comme positive:

- chez un enfant séropositif au VIH;
- chez un enfant gravement dénutri (c'est-à-dire montrant des signes cliniques évidents de marasme ou de kwashiorkor).

une induration de  $\geq 10$  mm de diamètre est considérée comme positive:

- chez tous les autres enfants (qu'ils aient été vaccinés par BCG ou non).

Les causes de résultats faux-négatifs ou faux-positifs au test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) sont énumérés dans le Tableau A3.1.

**Tableau A3.1 Causes de résultats faux-négatifs ou faux-positifs au test d'intradermoréaction à la tuberculine**

Causes de résultats faux négatifs au test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	Causes de résultats faux positifs au test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)
Administration ou interprétation incorrecte du test	Interprétation incorrecte du test
Infection par VIH	Vaccination par BCG
Stockage inapproprié de la tuberculine	Infection par mycobactères non-tuberculeux
Infections virales (p. ex. rougeole, varicelle)	
Administration d'un vaccin à virus vivant (au cours des 6 semaines précédentes)	
Malnutrition	
Infections bactériennes (p. ex. typhoïde, lèpre, coqueluche)	
Médications immunosuppressives (p. ex. corticostéroïdes)	
Nouveau-né	
Déficit immunitaire primaire	
Maladies des tissus lymphatiques (p. ex. maladie de Hodgkin, lymphôme, leucémie, sarcoïdose)	
Niveau de protéines faible	
Forme grave de tuberculose	

**RÉFÉRENCES**

1. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).

## ANNEX 4

# PROCÉDURES D'OBTENTION D'ÉCHANTILLONS CLINIQUES POUR EXAMEN D'EXPECTORATIONS AU MICROSCOPE

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

## L'expectoration

### Arrière-plan

Tous les échantillons d'expectoration produits par l'enfant doivent être envoyés au laboratoire pour examen au microscope et, si cela est faisable, pour culture mycobactérienne. Les enfants capables de produire un échantillon d'expectorations peuvent être infectieux, si bien que, comme avec les adultes, il doit leur être demandé de le faire à l'extérieur et non dans un lieu clos (comme les toilettes), à moins que l'on ne dispose d'un local spécialement équipé à cette fin. Deux échantillons d'expectorations doivent être obtenus : un échantillon initial est prélevé immédiatement lors du premier entretien et un deuxième échantillon est prélevé le matin au réveil, au domicile du patient.

### Procédure (adaptée de la référence 1)

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

## L'aspiration gastrique

### Arrière-plan

Les enfants atteints de tuberculose peuvent avaler du mucus contenant *M. tuberculosis*. L'aspiration gastrique est une technique utilisée pour recueillir des matériaux dans l'estomac afin de tenter de confirmer le diagnostic de tuberculose par examen au microscope et par culture mycobactérienne. Comme ce procédé est particulièrement pénible pour l'enfant et qu'il ne donne en règle générale qu'un rendement médiocre de frottis positifs à l'examen au microscope, ce procédé ne devrait être utilisé que lorsque l'on a accès à la fois à la culture et à l'examen au microscope. L'examen au microscope peut parfois produire des résultats faux positifs (en particulier chez l'enfant séropositif au VIH, qui risque d'être infecté par des mycobactères non tuberculeux). La culture permet de déterminer la sensibilité de l'organisme du patient aux médicaments antituberculeux.

L'aspiration gastrique est utilisée pour la collecte d'échantillons destinés à l'examen au microscope et à des cultures mycobactériennes chez le jeune enfant lorsqu'il n'est pas possible de prélever chez celui-ci des échantillons par expectoration spontanée ou par expectoration induite au moyen d'une solution saline hypertonique. Elle est particulièrement utile chez le jeune enfant hospitalisé. Toutefois, le rendement diagnostique (culture positive) d'une série de trois aspirats gastriques n'est que de 25 à 50% chez l'enfant atteint de tuberculose, si bien qu'un résultat négatif examen microscopique ou à la culture ne permet pas d'exclure la tuberculose chez l'enfant. Les aspirats gastriques sont recueillis chez le jeune enfant cliniquement suspect de tuberculose pulmonaire. Pendant le sommeil, le processus mucociliaire renvoie du mucus dans la gorge. Ce mucus est avalé et il reste dans l'estomac jusqu'à ce que celui-ci se vide. C'est pourquoi les échantillons offrant les plus hauts rendements sont ceux qui sont obtenus le matin au réveil.

Il faut procéder chez le patient à des prélèvements par aspiration gastrique deux matins consécutifs. C'est en procédant ainsi que l'on obtient le rendement maximum de positivité. Pour effectuer ce test convenablement, il faut en règle générale deux personnes (une qui effectue le test et un assistant). L'enfant doit être à jeun depuis au moins quatre heures (trois heures pour les nourrissons). Les enfants présentant une faible numération de plaquettes ou une hémorragie ne doivent pas être soumis à ce test.

L'équipement nécessaire le suivant:

- des gants
- une sonde naso-gastrique (en général de calibre 10 ou plus)
- une seringue, d'une capacité de 5, 10, 20 ou 30 ml, pourvue d'une connexion appropriée à la sonde naso-gastrique
- du papier de tournesol
- un récipient à échantillons
- un stylo (pour marquer les échantillons)
- des formulaires de demande de travaux de laboratoire
- de l'eau stérile ou une solution saline normale (0.9% NaCl)
- une solution de bicarbonate de sodium (8%)
- alcool / chlorhexidine.

## **Mode opératoire**

L'aspiration gastrique peut être pratiquée en hospitalisation le matin lorsque l'enfant se réveille, que ce soit à son chevet ou dans une chambre de traitement (si l'on dispose d'une telle chambre). Elle peut également être pratiquée en soins ambulatoires (pourvu que la structure soit équipée convenablement). L'enfant doit être à jeun depuis au moins 4 heures (3 heures pour les nourrissons) avant de procéder à l'opération.

1. S'assurer le concours d'un assistant.
2. Préparer tous les équipements nécessaires avant de commencer.
3. Placer l'enfant sur le dos ou sur le côté. L'assistant aidera à maintenir l'enfant, au besoin.
4. Mesurer la distance entre le nez et l'estomac afin d'estimer la profondeur à laquelle le tube devra être introduit pour atteindre l'estomac.
5. Connecter une seringue à la sonde naso-gastrique.
6. Introduire doucement la sonde nasogastrique par le nez et progresser jusqu'à l'estomac.
7. Extraire (par aspiration) du contenu de l'estomac (2 à 5 ml) au moyen de la seringue connectée à la sonde.
8. Pour vérifier que la position de la sonde est correcte, tester le contenu gastrique sur le papier tournesol : le papier tournesol bleu vire au rouge en présence de matières stomacales acides. (On peut également faire cette vérification en insufflant un peu d'air (p. ex. 3 à 5 ml) à partir de la seringue vers l'estomac tout en écoutant au stéthoscope placé sur l'estomac.)
9. Si aucun fluide n'est aspiré, injecter 5 à 10 ml d'eau stérile ou de solution saline normale et faire une nouvelle tentative. Si cela ne produit pas le résultat escompté, répéter la procédure. (Même si la sonde naso-gastrique ne se trouvait pas placée dans la bonne position et que de l'eau ou de la solution saline était introduite dans les voies respiratoires, le risque d'incident serait encore très faible). Ne pas tenter l'opération plus de trois fois.
10. Extraire le contenu stomacal (dans l'idéal, au moins 5 à 10 ml).
11. Transférer le fluide à gastrique de la seringue dans un récipient stérile (récipient de collecte d'expectorations).
12. Ajouter à l'échantillon un volume égal de solution de bicarbonate de sodium (afin de neutraliser l'acidité du contenu gastrique et prévenir ainsi la destruction des bacilles).

## **Après l'opération**

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

## **Mesures de sécurité**

En règle générale, l'aspiration gastrique n'est pas une procédure génératrice d'aérosols. De plus, comme les jeunes enfants risquent peu de transmettre une infection, l'aspiration gastrique peut être considérée comme une opération présentant peu de risque de transmission de la tuberculose et elle peut s'effectuer en toute sécurité au chevet du patient ou dans une salle de soins ordinaire.

## **L'induction d'expectorations**

### **Arrière-plan**

Il convient de noter que, à la différence de l'aspiration gastrique, l'induction d'expectorations est une procédure génératrice d'aérosols. Autant que possible, par conséquent, cette opération doit s'accomplir dans une salle d'isolement présentant un dispositif adéquat de prévention des infections (pression négative, lumière ultraviolette (qui doit rester allumé quand la salle n'est pas en service) et ventilateur extracteur).

L'induction d'expectorations est considérée comme une procédure présentant peu de risques pour l'enfant examiné. Les rares effets indésirables qui ont été signalés sont les quintes de toux, une respiration légèrement sifflante et des saignements de nez bénins. Des études récentes ont montré que cette procédure peut être pratiquée en sécurité sur de jeunes enfants (2), encore que, pour cela, il faudra que le personnel ait reçu une formation spéciale et qu'il dispose également d'un équipement spécial.

Examiné préalablement l'enfant pour s'assurer qu'il se porte assez bien pour supporter l'opération. Les enfants présentant les caractéristiques suivantes ne doivent pas être soumis à une expectoration induite:

- jeun insuffisant: si l'enfant n'est pas à jeun depuis au moins trois heures, reporter l'opération jusqu'à l'heure appropriée;
- détresse respiratoire marquée (notamment respiration rapide, respiration sifflante, hypoxie);
- intubation;
- saignements: faible numération de plaquettes, tendance aux saignements, saignements de nez sévères (symptomatique, ou numération de plaquettes <50/ml de sang);
- niveau de conscience diminué;
- antécédents d'asthme significatifs (diagnostiqués et traités par un clinicien).

### **Procédure**

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

- aspiration des conduits nasaux pour extraire les sécrétions nasales; ou
- aspiration nasopharyngée pour recueillir un échantillon convenable.

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

## RÉFÉRENCES

1. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: Microscopy.* Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).
2. Zar HJ et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 82:305-308.



## ANNEXE 5

# LIGNES DIRECTRICES PROVISOIRES POUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CHEZ LE JEUNE ENFANT (MOINS DE 25 KG) EN UTILISANT LES ASSOCIATIONS À DOSE FIXE ACTUELLEMENT DISPONIBLES (RMP/INH/PZA 60/30/150) ET LES DOSAGES CORRESPONDANTS PAR CATÉGORIE DE POIDS

Pour que l'on puisse utiliser chez l'enfant les associations à dose fixe de médicaments antituberculeux actuellement disponibles en obtenant les dosages souhaités, l'OMS a établi les tables de dosage présentées dans cette annexe à titre de disposition transitoire, compte tenu des considérations suivantes:

- Il faut utiliser autant que possible des comprimés dispersibles de qualité éprouvée, en particulier pour les enfants qui ne sont pas capables d'avaler des comprimés à l'état solide.
- Les schémas thérapeutiques sont basés sur les associations à dose fixe, mais ils peuvent prévoir dans certains cas l'administration de produits à composant unique.
- Il s'agit de dosages à une prise par jour. Ils ont été conçus de manière à éviter autant que possible d'avoir à diviser des comprimés.
- Les doses recommandées sont en général inférieures à la valeur maximale de la plage admise, pour réduire autant que possible les risques de toxicité.

Les présentes lignes directrices remplacent les recommandations provisoires publiées par l'OMS en 2009 sous le titre: *Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children.*

Une fois que l'enfant a atteint une masse corporelle de 25 kg, il peut être traité en suivant les posologies recommandées et les préparations utilisées chez l'adulte.

Plage de poids	Nombre de comprimés		
	RMP/INH/PZA (60/30/150)	Phase d'attaque EMB (100)	Phase d'entretien INH/RMP (60/30)
4-6 kg	1	1	1
7-10 kg	2	2	2
11-14 kg	3	2	3
15-19 kg	4	3	4
20-24 kg	5	4	5

**Traitement de la tuberculose chez le jeune enfant (moins de 25 kg) en utilisant les associations à dose fixe actuellement disponibles (RMP/INH/PZA 60/30/150), et dosages obtenus, en fonction de la masse corporelle**

Masse corporelle (kg)	Nombre de comprimés	Dosage effectif (mg/kg) reçu en utilisant le nombre indiqué de comprimés aux dosages prévus pour cette plage de poids		
		Rifampicine 60 mg	Isoniazide 30 mg	Pyrazinamide 150 mg
4	1	15.0	7.5	37.5
5	1	12.0	6.0	30.0
6	1	10.0	5.0	25.0
7	2	17.1	8.6	42.9
8	2	15.0	7.5	37.5
9	2	13.3	6.7	33.3
10	2	12.0	6.0	30.0
11	3	16.4	8.2	40.9
12	3	15.0	7.5	37.5
13	3	13.9	6.9	34.6
14	3	12.9	6.4	32.1
15	4	16.0	8.0	40.0
16	4	15.0	7.5	37.5
17	4	14.1	7.1	35.3
18	4	13.3	6.7	33.3
19	4	12.6	6.3	31.6
20	5	15.0	7.5	37.5
21	5	14.3	7.1	35.7
22	5	13.6	6.8	34.1
23	5	13.0	6.5	32.6
24	5	12.5	6.3	31.3

