

Prise en charge de la Tuberculose Multirésistante chez les Enfants :

UN GUIDE PRATIQUE

Cinquième Édition, Mars 2022

Ce guide a été élaboré et rédigé par The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis [(http:](http://sentinel-project.org/))/[/sentinel-project.org/).](http://sentinel-project.org/))

Citation préférée: Prise en charge de la Tuberculose Multirésistante chez les Enfants : Un Guide Pratique. Boston, États-Unis : The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; Novembre 2021, Quinzième édition

Diagram, shape

Description automatically generated

The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis est un partenariat mondial de chercheurs, de soignants et de défenseurs visant à élaborer et à déployer des stratégies fondées sur des données probantes pour prévenir les décès d’enfants attribuables à cette maladie traitable. Nous sommes un réseau d’apprentissage engagé à générer et à diffuser des connaissances et des données pour une action immédiate.

La cinquième édition de ce manuel est basée sur la prise en charge de la tuberculose multirésistante chez les enfants : Un guide pratique, première édition, novembre 2012, deuxième édition, mars 2015, troisième édition, novembre 2016 et quatrième édition, août 2018, une ressource élaborée par le Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis.

*Photo de couverture gracieuseté de Marcela Tommasi*

***Remerciements***

Le principal comité de rédaction de ce manuel était : Jennifer Furin, James Seddon et Mercedes Becerra.

Autres contributeurs : Jay Achar, Farhana Amanullah, Annemieke Brands, Grania Brigden, Gunta Dravniece, Anthony Garcia-Prats, Malgorzata Grzemska, Anneke Hesseling, Kerry Holloway, Zheng Huiwen, Alexander Kay, Uzma Khan, Iqbal Master, Ben Marais, Lindsay McKenna, Carlos Perez-Velez, Anja Reuter, H. Simon Schaaf, Jeffrey Starke, Marcela Tommasi, Pilar Ustero, Sabine Verkuijl, Jessica Vineberg, Askar Yedilbayev, et Courtney Yuen.

Agnes Gebhard, Maria Insua, Ieva Leimane et Kwonjune Seung ont formulé des commentaires sur la deuxième édition. Les personnes suivantes ont contribué aux éditions précédentes de ce guide pratique qui constituait la base de

cette quatrième édition : Tonya Arscott-Mills, Karen Day, Hernán Del Castillo, Peter Drobac, Marianne Gale, Chelsie GawneMark, Elizabeth Harausz, J. Keith Joseph, Marina Marinkovic, , Sharon Nachman, Michael Rich, Uruvashi Singh, Soumya Swaminathan, Arielle Tolman, Zheng Yang, Zhao Yanlin, Askar Yedilbayev, et Courtney Yuen.

Les auteurs de ce manuel sont reconnaissants à d’innombrables personnes pour le temps, l’expertise et la générosité qui ont mené aux éditions précédentes du manuel. Tout d’abord, nous sommes conscients des enfants et de leurs familles qui sont quotidiennement aux prises avec cette maladie. Leur bravoure nous inspire, et c’est pour eux que nous aspirons à zéro tuberculose infantile et à zéro mort. Pour le financement et le soutien moral,

nous remercions le Partenariat Halte à la tuberculose et les personnes incroyables qui y travaillent. Enfin, nous remercions les hommes et les femmes qui s’occupent d’enfants malades partout dans le monde. Puissions-nous tous connaître un jour où tous les enfants auront l’espoir de mener une vie heureuse et saine.

# TABLE DES MATIÈRES

[INTRODUCTION 1](#_TOC_250004)

SECTION 1 : DIAGNOSTIC 5

SECTION 2 : CONCEPTION DU RÉGIME 24

SECTION 3 : SURVEILLANCE 45

SECTION 4 : PERSONNES-RESSOURCES SUR LA TB-MR 52

SECTION 5 : CONTRÔLE DES INFECTIONS 84

[REFERENCES CHOISIES 91](#_TOC_250001)

ANNEXES 96

[Annexe A : Exemple de formulaire d’admission 96](#_TOC_250000)

Annexe B1 : Médicaments utilisés pour traiter la TB-MR 102

Annexe B2 : Formulations pédiatriques sélectionnées de

Médicaments utilisés pour traiter la TB-MR 104

Annexe C : Formulaire de gestion des contacts 106

Annexe D : Procédures de prélèvement d'échantillons 109

***Avertissement***

Entre The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis (ci-après appelé « The Sentinel Project ») et vous, The Sentinel Project ou ses concédants de licence, possédez et conservez en tout temps tous les droits, titres et intérêts dans et pour la « Gestion de la tuberculose résistante aux médicaments chez les enfants : Un guide pratique », y compris tous les droits de propriété intellectuelle qui s’y trouvent. Vous pouvez utiliser et copier le Guide pratique,

ou des parties du Guide pratique, à condition que vous (i) notifiiez rapidement le Projet Sentinelle par courriel à [sentinel\_project@hms.harvard.edu](mailto:sentinel_project@hms.harvard.edu) de cette utilisation et (ii) reproduisiez tous les avis de droits d’auteur, réclamations ou réserves de droits figurant dans le Guide pratique, comme vous l’avez reçu, sur toutes les copies faites conformément à cette phrase.

En utilisant le Guide pratique, vous reconnaissez que (i) les contributeurs et les auteurs ne garantissent pas l’exhaustivité ou l’exactitude des informations contenues dans le Guide pratique,

(ii) le Guide pratique ne représente pas et ne comprend pas toutes les données ou autres informations qui peuvent vous intéresser, (iii) des parties du Guide pratique peuvent être obsolètes et avoir été remplacées par des modifications ultérieures de la loi applicable, règlements ou conditions touchant les organismes de santé sans but lucratif en général, et (iv) les contributeurs et les auteurs n’ont aucune obligation de mettre à jour le Guide pratique ou, s’il est mis à jour, de fournir d’autres versions mises à jour du Guide pratique.

Dans toute la mesure permise par les lois applicables, aucun des Contributeurs et Auteurs n’est responsable, en aucune circonstance ou en vertu d’une théorie du droit, du délit, du contrat, de la responsabilité stricte ou autre, de tout acte direct, indirect, spécial, accessoire, consécutif, des dommages-intérêts exemplaires ou punitifs, ou tout autre préjudice et/ou dommage (réel ou perçu), y compris, sans s’y limiter, des dommages-intérêts fondés sur des erreurs, des omissions ou le recours, l’utilisation ou l’application d’idées, d’instructions ou de procédures, les produits ou méthodes contenus dans le matériel inclus dans ce guide.

En utilisant ce guide, vous reconnaissez et acceptez les termes de cet avis.



Photo reproduite avec l’aimable autorisation de Jennifer Furin

# INTRODUCTION

La tuberculose multirésistante (TB) est une crise sanitaire mondiale croissante; *TB-MR*

est définie comme étant causée par des souches de *Mycobacterium* tuberculosis présentant une résistance in vitro à au moins l’isoniazide et la rifampicine, et on estime que plus de cinq millions de personnes sont infectées et malades par des formes de tuberculose pharmacorésistantes dans le monde aujourd’hui. Avec l’utilisation croissante du Xpert MTB/RIF® pour détecter la TB et la résistance à la rifampicine, le terme « TB résistante à la rifampicine » (RR-TB) est de plus en plus utilisé. En général, la RR-TB est traitée de la même façon que la TB-MR et, par conséquent, le terme TB-MR sera utilisé dans ce guide pratique pour englober la RR-TB également.

Les enfants représentent une proportion importante des personnes atteintes de tuberculose, avec environ 30000 enfants qui deviennent malades chaque année. Pourtant, ils n’ont pas le même accès au diagnostic et au traitement que leurs homologues adultes. Deux méta-analyses du traitement de la TB-MR chez les enfants ont montré qu’environ 80 % d’entre eux ont des résultats positifs lorsqu’ils sont traités contre la TB-MR. Ces examens ont également démontré que, à l’exception des agents injectables, les enfants toléraient bien les médicaments de deuxième intention. Cependant, moins de 5 % des enfants atteints de TB-MR suivent un traitement approprié pour leur maladie.

Il est urgent de prendre des mesures pour combler ce vaste écart en matière de soins. Compte tenu de l’expérience du VIH chez les enfants, l’accès équitable pour les enfants atteints de TB-MR n’aura lieu qu’une fois que des approches systématiques de diagnostic et de traitement des enfants auront été élaborées et que l’accès aux formulations pédiatriques de médicaments de deuxième intention sera généralisé. Ce guide de terrain est destiné à servir d’outil pour les praticiens qui travaillent avec des enfants à risque d’infection par la tuberculose multirésistante et ceux qui sont atteints de cette maladie. Suivant l’exemple donné par Médecins Sans Frontières (MSF) dans sa publication intitulée « Traiter la tuberculose résistante aux médicaments : ce qu’il faut faire », ce guide se concentre sur les questions pertinentes dans la pratique clinique et programmatique et

n’offre pas de nombreux documents d’information sur la gestion de la tuberculose multirésistante, qui peuvent être trouvés dans de nombreuses autres lignes directrices. Ce guide devrait être considéré comme complémentaire aux recommandations existantes.

En général, un guide de ce genre devrait être élaboré à l’aide de recherches fondées sur des données probantes. L’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi des méthodologies pour l’élaboration de ses lignes directrices qui suivent une évaluation systématique des données probantes disponibles. Et bien qu’il y ait plusieurs essais cliniques planifiés et en cours axés sur le traitement optimal de

Jusqu’à présent, peu d’études ont été réalisées sur l’infection et la maladie de la tuberculose multirésistante chez les enfants et constituent la base des lignes directrices relatives au traitement pédiatrique. Bien que de nombreux aspects des recommandations concernant les adultes s’appliquent aux enfants, certains aspects uniques de la TB-MR pédiatrique peuvent nécessiter des approches différentes. En attendant les résultats des essais cliniques pédiatriques, cependant, les praticiens de la plupart des pays voient déjà des enfants à risque ou atteints de

la tuberculose multirésistante, qui nécessite un accès immédiat à des soins de qualité. Ce guide pratique a été élaboré par une équipe d’experts qui ont traité conjointement des milliers d’enfants atteints de tuberculose multirésistante

les deux dernières décennies dans toutes les régions du monde. Il combine les meilleures données de recherche disponibles avec l’expérience clinique. Nous espérons qu’il servira d’outil pour augmenter rapidement le nombre d’enfants recevant des soins pour la tuberculose multirésistante. Des exemples de cas sont inclus dans le guide pour montrer comment ces recommandations peuvent être mises en pratique. L'OMS

a été très favorable à l’élaboration de ce guide pratique pour fournir des conseils qui vont au-delà de leurs lignes directrices.

Dans la mesure du possible, la prise en charge des enfants atteints de tuberculose multirésistante devrait se faire dans le cadre des activités d’un programme national de lutte contre la tuberculose (PNT). Il y a de nombreux avantages à cela, y compris une approche contextuelle, l’intégration avec d’autres initiatives de santé et le renforcement des systèmes de santé. Si des activités se déroulent à l’extérieur d’un PNF, tous les efforts doivent être déployés pour rendre compte des résultats normalisés et collaborer avec le PNF dans la mesure du possible.

Enfin, nous reconnaissons que le terme « enfants » englobe un large éventail de personnes et d’âges ayant des besoins très différents. Un enfant de deux ans a besoin d’une approche différente de celle d’un enfant de 12 ans, et le traitement des enfants atteints de tuberculose multirésistante ne sera jamais une approche « universelle ». De nombreux experts estiment que les enfants de plus de 10 ans peuvent être pris en charge comme

les adultes en utilisant les mêmes méthodes de diagnostic et les mêmes médicaments, bien qu’il faille tenir compte des besoins affectifs particuliers des adolescents et de leurs soignants. Nous nous concentrons principalement sur les soins aux jeunes enfants, ce qui est particulièrement problématique pour la plupart des praticiens et nous espérons offrir un recueil d’expériences pratiques qui peuvent être utiles pour les programmes et les fournisseurs de soins aux enfants atteints de tuberculose multirésistante. Nous espérons que cette nouvelle tentative sera grandement élargie

et améliorée à mesure que le monde gagne et documente plus d’expérience avec cette population négligée dans les années à venir.

Cette version du Guide pratique du projet sentinelle intègre de nouvelles sections fondées sur les changements intéressants recommandés par l’Organisation Mondiale de la Santé dans sa récente mise à jour complète des lignes directrices sur la tuberculose pédiatrique (https://[www.who.int/publications/i/](http://www.who.int/publications/i/)

item/9789240033450). Ces changements comprennent : 1) la recommandation relative à l’utilisation de selles comme échantillon pour les essais sur la cartouche Xpert Ultra; 2) l’élargissement de l’utilisation de la bédaquiline pour les enfants de tous âges; 3) l’élargissement de l’utilisation du délamanide pour les enfants de tous âges. Le

<< Guide pratique >> mis à jour du continue également de fournir des outils de bonnes pratiques sur le dosage à base de poids ainsi que sur l’utilisation de formulations adaptées aux enfants des médicaments de deuxième ligne. En outre, les sections sur la prestation de soins de soutien décentralisés dans un environnement familial pour les enfants et les adolescents sont également soulignées dans le présent document.

# DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE CHEZ LES ENFANTS

dans le diagnostic de la TB-MR chez les enfants sont :

* + Le diagnostic de TB-MR chez les enfants est principalement posé pour des raisons cliniques et radiologiques en tenant compte des facteurs de risque de TB-MR (ex : exposition récente à la TB-MR)
  + La confirmation bactériologique doit être tentée, mais elle est souvent impossible en raison d’une maladie paucibacillaire ou d’une maladie extrapulmonaire (EP)
  + Les résultats bactériologiques sont souvent négatifs même si l’enfant est atteint de tuberculose (résultats positifs au frottis d’expectoration dans <15 %, XPert MTB/RIF, Xpert Ultra ou culture)
  + Le prélèvement d’échantillons respiratoires de qualité peut être difficile chez les jeunes enfants, mais les enfants

de plus de 5 ans peuvent habituellement donner des expectorations. Chez les enfants plus jeunes, on peut prélever des selles, faire une aspiration/lavage gastrique, une aspiration nasopharyngée ou des expectorations induites.

* + D’autres tests de diagnostic de la TB-EP doivent être effectués au besoin. Cette section traite de ce qui suit :
  + Diagnostic de TB-MR pédiatrique
  + Échantillons de diagnostic, préparation et analyse

## Reconnaissance et prise en charge initiale d’un enfant présentant une possible tuberculose multirésistante

La tuberculose devrait être incluse dans la liste de diagnostic différentiel de tout enfant qui présente une toux ou une fièvre persistante et non rémittente, une perte de poids ou un échec à s’épanouir, ou des observations focales qui suggèrent une tuberculose, comme une lymphadénite, des déformations de la colonne vertébrale, une ascite et des épanchements articulaires. Les signes de danger d’une méningite possible comprennent la léthargie/somnolence, la perte de conscience et les convulsions.

Le diagnostic de TB-MR chez les enfants peut être difficile et nécessite un niveau élevé de suspicion. La TB-MR chez les enfants peut être confirmée (ils ont une TB-MR et un échantillon prélevé sur l’enfant montre une TB-MR) ou diagnostiquée cliniquement (l’enfant a une TB-MR et présente des facteurs de risque de résistance aux médicaments). La TB-MR diagnostiquée cliniquement comprend la TB-MR probable et possible. Dans des conditions de terrain, il peut s’écouler plusieurs semaines entre le moment où un enfant présente pour la première fois des signes et des symptômes de tuberculose et la réception des résultats des tests, période pendant laquelle un enfant peut se détériorer rapidement. Par conséquent, il est important d’envisager de commencer le traitement de la tuberculose multirésistante en l’absence de confirmation bactériologique.

Voici quelques définitions à considérer :

* + **TB-MR confirmée :** La TB-MR est isolée de l'enfant
  + **TB-MR probable :** Symptômes/signes et/ou radiologie compatibles avec la maladie tuberculeuse chez un enfant qui a été exposé à un adulte atteint de TB-MR contagieuse (concordance > 80 % entre les modèles de test de sensibilité aux médicaments (DST) chez les enfants malades et le cas source probable)
  + **TB-MR possible :** L'état de l'enfant ne s'améliore pas après 2 à 3 mois de traitement de première ligne (avec confirmation de l'observance du traitement et exclusion d'un diagnostic alternatif probable)

ou un contact étroit avec un patient qui : est décédé de la tuberculose ; a échoué au traitement de la tuberculose ou est un cas de retraitement de la tuberculose

Dans ses nouvelles recommandations, l'OMS a précisé qu'un algorithme clinique peut être utilisé pour établir un diagnostic de tuberculose probable chez les enfants de dix ans et moins. Les mêmes algorithmes peuvent être utilisés pour établir un diagnostic de TB-MR probable, à la différence

qu'un enfant a soit été exposé à une personne atteinte de TB-MR, soit a déjà été traité (> 1 mois) contre la TB.

La figure 1 présente une approche pour l'investigation et la prise en charge des cas possibles et probables de TB-MR.

**Figure 1 : Approche de la prise en charge de la tuberculose-MR possible et probable**

**AUTRE DST CONFIRMÉ**

**TB-MR CONFIRMÉE**

**NON CONFIRMÉE**

**TERMINER LE TRAITEMENT DE LA TB-MR**

Commencer le traitement contre la tuberculose multirésistante (TB-MR)

**TB-MR POSSIBLE OU PROBABLE**

Obtenir des échantillons biologiques pour une analyse en laboratoire

Envisager une approche de surveillance et d'attente (à n'utiliser que si l'enfant est stable et que le diagnostic est très incertain)

**TRAITER SELON LE DST**

**ORGANISME ISOLÉ**

**AUCUN ORGANISME ISOLÉ**

**TRAITER SELON LE DST**

**SURVEILLER LES PROGRÈS MAIS COMMENCER PROBABLEMENT UN TRAITEMENT CONTRE LA TB-MR**

**Tableau 1 : Abréviations des médicaments utilisés dans ce Guide pratique**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nom du médicament** | **Abréviation** |
| Amikacine | **Amk** |
| Amoxicilline-acide clavulanique | **Amx-Clv** |
| Bédaquiline | **Bdq** |
| Capréomycine | **Cm** |
| Clofazimine | **Cfz** |
| Cyclosérine | **Cs** |
| Delamanide | **Dlm** |
| Ethambutol | **Emb (E)** |
| Ethionamide | **Eto** |
| Imipénem-cilastatine | **Imp-Cln** |
| Isoniazid | **Inh (H)** |
| Kanamycine | **Km** |
| Lévofloxacine | **Lfx** |
| Linézolide | **Lzd** |
| Méropénem | **Mpm** |
| Moxifloxacine | **Mfx** |
| Acide para-aminosalicylique | **PAS** |
| Prothionamide | **Pto** |
| Pyrazinamide | **Pza (Z)** |
| Rifampicine | **Rif (R)** |
| Streptomycine | **Sm (S)** |
| Térizidone | **Trd** |

## Exemples de cas : TB-MR possible chez un enfant

### Colombie

Antonio est un garçon de 7 ans qui se présente à la clinique avec 3 semaines de fièvre, de toux et un genou droit enflé. Son père note que le garçon a été "endormi" à l'école et n'est plus intéressé à jouer au football avec ses amis. Lorsqu'on lui demande comment il va,

Antonio dit que sa « jambe lui fait mal », mais ne rapporte aucune autre plainte. Son père vous dit également que la mère d'Antonio est décédée le mois dernier. « On dit que c'était de la tuberculose, mais je ne sais pas.

Elle prenait ses médicaments contre la tuberculose tous les jours sous la surveillance de l'infirmière.» Il n'y a pas d'autres expositions connues à la tuberculose, et avant cet épisode, Antonio était en bonne santé, grandissait bien et avait reçu tous ses vaccins recommandés, y compris le vaccin BCG qui est confirmé par la présence d'une cicatrice.

À l'examen, Antonio est pâle et apathique. Sa température est de 38,1°C et son poids n'est que de 16 kg, ce qui est pour lui en dessous du cinquième centile et une baisse par rapport à sa courbe de croissance, où il se situait auparavant au quinzième centile. Il a une lymphadénopathie cervicale et l'examen du genou droit montre de l'arthrite et un petit épanchement.

Vous soupçonnez la tuberculose et vous vous inquiétez de la possibilité d'une tuberculose multirésistante, étant donné que sa mère est décédée de la tuberculose alors qu'elle était sous traitement de première intention, même si elle avait une excellente observance. Antonio subit un test de dépistage du VIH qui est négatif. Antonio est cliniquement

stable et n'a aucune indication immédiate pour commencer un traitement contre la tuberculose multirésistante. Il fournit des expectorations pour le frottis et la culture, et un échantillon de son liquide de genou est également envoyé au laboratoire pour analyse. Vous renseignez sur l'utilisation d'un test génotypique rapide (GeneXpert) au Laboratoire national. Sa radiographie thoracique montre un infiltrat inégal du lobe supérieur droit. Tous les résultats des prélèvements sont négatifs lorsque son père le ramène à la clinique avec une température de 40,5°C et en détresse respiratoire. Vu son instabilité clinique et de ses facteurs de risque

de TB-MR, vous lui mettez un régime de TB-MR en l'absence de confirmation bactériologique. La TB-MR n'est jamais confirmée. Il s'en sort bien avec ce traitement et est guéri de sa tuberculose multirésistante diagnostiquée cliniquement.

### Kenya

Shamba est un garçon de 7 ans qui est amené au centre de santé par sa mère après avoir remarqué des « bosses » dans son cou et que l'enfant « tousse tout le temps. » Shamba dit qu'il se sent fatigué et "en sueur tout le temps" Il se met à pleurer et vous dit que son père, décédé l'année dernière, lui manque. Après un nouvel interrogatoire, la mère de Shamba rapporte dans un murmure que son mari est mort de la tuberculose l'année dernière, même s'il prenait ses médicaments contre la tuberculose tous les jours.

À l'examen, Shamba est noté comme étant cachectique. Il est fébrile à 39°C et tachycardique avec une fréquence cardiaque de 137. À l'examen, il a de multiples ganglions lymphatiques cervicaux, qui sont froids au toucher mais ronds et caoutchouteux. Son examen cardiaque révèle

un souffle d'éjection systolique 2/6. Son examen pulmonaire révèle des rétractions de la paroi thoracique avec une expansion minimale de l'hémithorax droit. Le côté droit de la poitrine est terne à la percussion et aucun son respiratoire ne peut être entendu.

Shamba est gravement malade et subit une thoracocentèse d'urgence avec prélèvement de 600 ml de liquide de couleur paille. Shamba subit un test de dépistage du VIH qui est négatif.

Il est capable de donner un échantillon d'expectoration, qui est envoyé pour frottis, culture et DST rapide. Parce qu'il est si malade et compte tenu du fait que son père est décédé de la tuberculose pendant son traitement, Shamba a commencé un traitement contre la tuberculose multirésistante. Deux jours plus tard, les résultats de son Xpert MTB/RIF™ montrent une résistance à la rifampicine, et sa culture finale revient avec une résistance à l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine. Shamba est capable de récupérer complètement et reste un enfant de 9 ans actif et enjoué (ayant terminé 12 mois de traitement à l'âge de sept ans) en tête de sa classe à l'école.

### Kazakhstan

Aizhan est une fillette de 11 ans qui se présente à son centre de santé avec de la fièvre, une perte de poids, de la toux et une hémoptysie. Aizhan est dans son quatrième mois de traitement contre la tuberculose et est actuellement en phase de continuation du traitement administré par le biais de son programme national de lutte contre la tuberculose utilisant le DOTS.

Aizhan a été initialement diagnostiquée il y a 4 mois lorsqu'elle présentait les mêmes symptômes et qu'elle présentait un frottis positif pour les bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) : malheureusement, aucun test Xpert MTB/RIF ou de culture n'a été effectué. Elle a été mise sous HRZE et a reçu une thérapie quotidienne supervisée dans un dispensaire antituberculeux de sa communauté. Elle n'a pas manqué une seule dose de thérapie. Au cours de son premier mois de traitement, elle a eu un frottis négatif et a déclaré se sentir « mieux » avec la résolution de sa toux et de sa fièvre. Au cours de son deuxième mois de traitement, cependant, elle a recommencé à tousser et a développé des sueurs nocturnes abondantes. Son frottis d'expectoration du deuxième mois était négatif pour les BAAR, et elle a été mise sous phase de continuation (isoniazide et rifampicine) après le deuxième mois de traitement. Ses symptômes se sont aggravés et elle a commencé à avoir des fièvres quotidiennes. Elle s'est présentée à sa clinique, et son frottis du troisième mois a montré des «BAAR rares», ce qui a été ressenti comme une «contamination» par ses prestataires lorsqu'un frottis répété était négatif. Elle a continué à prendre de l'isoniazide et de la rifampicine. Son adhésion quotidienne à la thérapie a été confirmée.

Elle se présente maintenant au centre de santé après avoir toussé des crachats striés de sang. Elle note également une perte de poids de 6 kg, des fièvres quotidiennes, une toux sévère et un essoufflement. À l'examen, elle a l'air malade, cachectique et tachycardique, et ses poumons ont des crépitements et une respiration sifflante diffus dans tous les champs. Ses crachats sont striés de sang, mais un frottis est

fait et montre des BAAR. Une anamnèse répétée est prise, et Aizhan et sa mère nient tout contact avec d'autres patients tuberculeux et déclarent spécifiquement qu'elles n'ont aucun contact connu avec des personnes atteintes de TB-MR ou d'autres facteurs de risque. Un test rapide de dépistage du VIH est négatif.

Aizhan est considérée comme étant à haut risque de TB-MR, car elle échoue à un traitement de première ligne malgré une excellente observance. Ses crachats sont envoyés pour culture et DST. En attendant, elle commence un régime pour sa TB-MR présumée. Le DST revient et montre une résistance à l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et la streptomycine.

## Gestion des échantillons de diagnostic

**POINTS CLÉS :**

* Un niveau élevé de suspicion clinique est nécessaire pour un diagnostic rapide de la TB-MR chez les enfants.
* Si l'enfant présente des symptômes/signes/radiologie de la tuberculose et a été exposé à une personne atteinte d'un cas infectieux de tuberculose multirésistante, il doit alors être considéré comme ayant probablement une tuberculose multirésistante
* Les facteurs de risque d'une éventuelle tuberculose multirésistante comprennent des antécédents de traitement antérieur (en particulier au cours des 12 derniers mois), l'absence d'amélioration clinique du traitement antituberculeux de première ligne après 2 à 3 mois de traitement (si l'IRIS n'est pas pris en compte), le contact avec un patient décédé sous traitement antituberculeux ou ayant échoué au traitement antituberculeux.
* Le traitement en l'absence de confirmation bactériologique doit être couramment effectué
* En cas de TB-MR probable, le traitement doit être basé sur le DST du cas source
* L'initiation précoce d'un traitement approprié est essentielle pour garantir de bons résultats.

*(Crédit photo Marcela Tommasi)*

Il existe plusieurs types d'échantillons qui peuvent être prélevés sur les enfants pour diagnostiquer la tuberculose multirésistante, et ceux-ci peuvent être envoyés pour une variété de tests, y compris les frottis, la culture en milieu liquide (c.-à-d.

MGIT), la culture en milieu solide, la pathologie ou les tests de diagnostic rapide avec le GeneXpert®

Ultra, Xpert MTB/RIF ou un test de sonde en ligne (c'est-à-dire GenoType® MTBDRplus). Il convient de noter que Xpert MTB/RIF Ultra et la culture en milieu liquide doivent être privilégiés chez les enfants. Tous les tests pertinents et disponibles doivent être pris en compte ; effectuer plusieurs tests sur un ou plusieurs échantillons d'une variété de types d'échantillons augmente considérablement le rendement du diagnostic. Les principes de collecte et de gestion des échantillons sont décrits ci-dessous. Voir l'annexe A pour un exemple de formulaire de prélèvement d'échantillons.

*Précautions de contrôle des infections*

La collecte appropriée d'un échantillon pour les études microbiologiques (en particulier Xpert MTB/RIF et les cultures) est l'étape la plus importante dans la détection de la *tuberculose M*. Un échantillon mal prélevé peut entraîner l'échec de la détection de la *tuberculose M.* et/ou entraîner la

récupération d'organismes contaminants (y compris les mycobactéries non tuberculeuses). Dans la mesure du possible, des échantillons doivent être prélevés avant de commencer le traitement antituberculeux. Pour une collecte appropriée des échantillons :

* Recueillez l'échantillon à des moments optimaux (par exemple, aspiration gastrique à jeûne tôt le matin, avant la mobilisation ; crachats induits après le jeûne de 2 à 4 heures ; crachats expectorés tôt le matin).
* Essayez toujours de prélever une quantité optimale d'échantillon, qui varie selon le type d'échantillon ; des volumes plus importants fournissent généralement des rendements bactériologiques plus élevés.
* Utilisez des dispositifs de prélèvement appropriés (c'est-à-dire des contenants d'échantillons stériles et étanches). Si des échantillons (par exemple, les crachats) nécessitent une centrifugation, ils doivent de préférence être prélevés directement dans des tubes à centrifuger de 50 ml (Falcon) pour éviter d'avoir à les transférer d'un récipient à un autre.
* Évitez la contamination, en échantillonnant uniquement les sécrétions/tissus d'intérêt et en adhérant aux principes de base de la procédure stérile/propre
* Utilisez des moyens de transport appropriés. Évitez les solutions salines ou autres pouvant contenir des conservateurs antimycobactériens, ne placez pas les échantillons de biopsie dans du formaldéhyde et neutralisez l'acide gastrique si une aspiration gastrique est prélevée (voir l'annexe D).
* Si possible, prélevez des échantillons avant l'administration de médicaments antituberculeux. Chez les enfants gravement malades, cela peut ne pas être possible, mais tous les efforts doivent être faits pour obtenir des échantillons aussi rapidement que possible.
* Étiquetez correctement chaque échantillon (noms complets ; type exact de source d’échantillon ; date et heure de collecte). Assurez-vous que l'étiquette se trouve sur le récipient et non sur le couvercle.
* Minimisez le temps de transport.
* Maintenez un environnement approprié (température fraîche, idéalement entre 5 et 15 °C) entre le prélèvement des échantillons et la livraison au laboratoire.
* Si un retard de transport est prévu, placez l'échantillon au réfrigérateur (idéalement entre 1 et 5 °C) ; congelez les échantillons pour l'analyse moléculaire (PCR).
* Emballez chaque échantillon séparément dans un sac de transport scellé.

Les Procédures Opératoires Normalisées pour les échantillons les plus pertinents sont fournies à l'Annexe D.

## Types d’échantillons

(Tous ces échantillons peuvent être testés sur des systèmes d'amplification d'acide nucléique à base de cartouches -- bien que la plupart des données proviennent de Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra -- et en culture. Les systèmes d'amplification d'acide nucléique à cartouche ne sont pas recommandés pour le liquide pleural.

### Tableau 2. Types de prélèvements respiratoires et leurs conditions d'utilisation

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Échantillon** | **Brève description de la procédure de prélèvement d'échantillons** | **Groupe d'âge recommandé** | **Volume minimum recommandé pour les études\*** | **Temps de collecte optimal** | **Commentaires/conseils** |
| Crachat Spontané Expectoré (CE) | L'expectoration des crachats sans  nébulisation saline préalable | > 5 ans | 3 mL | Tôt le matin | Si l'enfant est incapable de produire des expectorations de quantité et de qualité suffisantes, envisager l'induction de l'expectoration. |
| Crachat induit (CI) | Expectoration de crachats précédée d'une nébulisation saline hypertonique | Tout âge | 3 mL | Tôt le matin | Si l'enfant est incapable d'expectorer (enfant de moins de 5 ans), envisager une aspiration laryngopharyngée. |
| Aspiration gastrique (AG) | Aspiration nasogastrique de suc gastrique contenant des crachats avalés | < 7 ans | 5 mL | Tôt le matin avant que l'enfant ne sorte du lit | Au réveil, assis et debout, le péristaltisme commence et l'estomac se vide progressivement, ce qui compromet le volume. |
| Lavage gastrique (GL) | Instillation nasogastrique d'une solution pour «laver» et récupérer les expectorations collées aux parois de l'estomac | < 7 ans | 10 mL | Tôt le matin | Recommandé uniquement lorsqu'il est impossible d'obtenir 3 ml d'aspiration gastrique. |
| Lavage broncho-alvéolaire (LBA) | Bronchoscopie | Tout âge | 3 mL | Tout moment | Le rendement bactériologique d'un échantillon LBA n'est  pas supérieur à celui des expectorations induites en série ou GA/GL. |
| Aspiration nasopharyngée (ANP) | Aspiration nasopharyngée  du nasopharynx pour collecter les sécrétions des voies respiratoires supérieures (VRS), mais peut également collecter les sécrétions des voies respiratoires inférieures (VRI) si le réflexe de toux est stimulé | < 7 ans | 2 mL | Rendement inconnu, mais probablement plus élevé le matin | Le rendement bactériologique de l'aspiration naso-pharyngée a tendance à être similaire ou inférieur à celui de l'expectoration induite ou GA/GL et cela peut être une bonne alternative à ces méthodes d'obtention d'expectorations. |

\* Ces valeurs représentent la quantité minimale recommandée ; des volumes plus importants ont tendance à avoir des rendements bactériologiques plus élevés.

### Tableau 3 : Types de prélèvements non respiratoires et leurs conditions d'utilisation

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Échantillon** | **Brève description de la procédure de prélèvement d'échantillons** | **Groupe d'âge recommandé** | **Volume minimum recommandé pour les études\*** | **Temps de collecte optimal** | **Commentaires/conseils** |
| Selle | Prélèvement aléatoire de selles non contaminées par l'urine ou la cuvette des toilettes | Tout âge | 1 cuillère à soupe (5 g) | Tout moment | Les données récentes montrent que les tests de selles à l'aide de Xpert Ultra ont des résultats similaires à ceux de l'aspiration gastrique et du lavage gastrique. Les échantillons de selles sont plus faciles à prélever chez les enfants que les échantillons gastriques.  Les recommandations mises à jour de l'OMS sur la tuberculose pédiatrique en 2021 indiquent que les selles sont un échantillon acceptable pour les tests à l'aide du  Xpert Ultra. KNCV a développé une méthode simple en une étape pour préparer les selles pour les tests sur Xpert Ultra qui peut être trouvée ici : https://www.kncvtbc. org/en/sos-stoolbox/  Il convient de noter que les selles préparées de cette manière ne peuvent pas  être cultivées pour la  *tuberculose M.* et qu'un échantillon de selles supplémentaire est donc nécessaire pour être envoyé en culture.  Comme pour tous les échantillons, un échantillon de selles négatif testé sur  Xpert Ultra n'exclut PAS la tuberculose. |
| Liquide céphalo-rachidien (LCR) | Ponction lombaire | Tout âge | 2 mL | Tout moment | Envoyer le 3e ou le 4e tube pour culture afin de réduire le risque de contamination due à la flore cutanée. |
| Liquides séreux et tissus\*\* | Aspiration de liquides séreux suivie d'une biopsie de tissu séreux | Tout âge | 1 mL | Tout moment | Le rendement bactériologique du tissu est significativement plus élevé que celui du liquide. Marqueurs biochimiques utiles dans tous les liquides. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Échantillon** | **Brève description de la procédure de prélèvement d'échantillons** | **Groupe d'âge recommandé** | **Volume minimum recommandé pour les études\*** | **Temps de collecte optimal** | **Commentaires/conseils** |
| Urine | Culture d’urine, urine du milieu du jet | Tout âge | 2 mL | Première miction du matin | Rendement bactériologique faible sauf dans la TB des voies urinaires. La détection de l'antigène lipoarabinomannane a une sensibilité élevée chez  les patients séropositifs pour le VIH gravement immunodéprimés.  Il convient de noter qu'il existe de plus en plus de  preuves que l'utilisation du lipoarabinomanne urinaire  (LAM) peut être un test utile pour diagnostiquer les enfants ou les personnes vivant avec le VIH qui sont symptomatiques, hospitalisés ou qui ont un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/uL. Le LAM urinaire est plus sensible s'il utilise également une étape d'amplification, comme avec le test SILVAMP TB-LAM. |
| Sang | Phlébotomie | Tout âge | 5 mL | Tout moment | Rendement bactériologique très faible ; utilisation chez les patients séropositifs gravement malades. |
| Biopsie par aspiration à l'aiguille fine | Biopsie par aspiration à l'aiguille fine, selon le type de tissu et la situation clinique | Tout âge | Basé sur le type | Tout moment | Également utile car les caractéristiques histopathologiques compatibles avec la tuberculose peuvent être diagnostiqués.  Noter que ces données se rapportent uniquement à la biopsie et non à l’aspiration de liquide à l'aiguille fine. |
| Moelle osseuse | Ponction de moelle osseuse | Tout âge | 1 ml | Tout moment | Envisager une ponction de la moelle osseuse chez les enfants atteints d'une maladie disséminée. Doit tester pour d'autres agents pathogènes, en particulier chez les enfants vivant avec le VIH. |

\*\* Les liquides séreux comprennent la plèvre, le péricarde, le péritoine et la synoviale.

# CONCEPTION DU RÉGIME

Les médicaments utilisés pour le traitement des enfants atteints de TB-MR sont similaires à ceux utilisés pour traiter les adultes. Cependant, de nombreuses formulations de médicaments de deuxième intention ne sont pas adaptées aux enfants et la préparation peut demander beaucoup de travail. Cependant, il existe désormais des formulations adaptées aux enfants et de qualité garantie des médicaments suivants qui peuvent être obtenus auprès du Service pharmaceutique mondial : bédaquiline (20 mg), clofazimine (50 mg), cyclosérine (125 mg), éthambutol (100 mg), éthionamide (125 mg), isoniazide (100 mg), lévofloxacine (100 mg), moxifloxacine (100 mg) et pyrazinamide (150 mg).

Il est prévu qu'une formulation pédiatrique de linézolide (150 mg) et de délamanide (25 mg) sera disponible au quatrième trimestre de 2021. La formulation du délamanide adaptée aux enfants est également disponible par l’intermédiaire de l’usage compassionnel de l’entreprise sur une base de patients nommés.

[(http:](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))/[/www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\_available.asp).](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))

Les tests pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antituberculeux de deuxième intention sont de plus en plus souvent effectués chez les enfants et les données disponibles permettent de justifier un grand nombre des doses recommandées pour les médicaments de deuxième intention. Cette section traitera  :

* + Des principes d’élaboration du schéma thérapeutique pour les enfants
  + Des recommandations posologiques pour les antituberculeux de deuxième intention chez les enfants

Des images des médicaments de première et de deuxième intention couramment utilisés sont incluses dans l'Annexe B.

### Principes d’élaboration du schéma thérapeutique : Considérations pédiatriques

En 2018, l'Organisation mondiale de la santé a mis à jour ses directives sur la prise en charge de la tuberculose RR/MR. Parmi ces recommandations, il y a notamment une nouvelle hiérarchisation des médicaments de deuxième intention en trois groupes : Groupe A, Groupe B et Groupe C. Bien que les données à l'appui de cette reclassification des médicaments proviennent en grande partie d'adultes, les principes d’élaboration du schéma thérapeutique s'appliquent également aux enfants. Un résumé des nouveaux groupes de médicaments est présenté ci-dessous :

### Tableau 4. Le nouveau groupement de médicaments 2018 pour le traitement de la TB-MR

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Groupe** | **Médicament** | **Abréviation** |
| **Groupe A**  Inclut les trois médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés) | Lévofloxacine OU Moxifloxacine | LFX MFX |
| Bédaquiline | BDQ |
| Linézolide | LZD |
| **Groupe B**  Ajouter les deux médicaments  (sauf s'ils ne peuvent pas être utilisés) | Clofazimine | CFZ |
| Cyclosérine OU Térizidone | CS TRD |
| **Groupe C**  Ajouter au schéma thérapeutique complet et lorsque les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés | Ethambutol | EMB (E) |
| Delamanide | DLM |
| Pyrazinamide | PZA (Z) |
| Imipénem-cilastatine | IPM-CLN |
| Méropénem | MPM |
| Amikacine OU Streptomycine | AM SM (S) |
| Éthionamide OU Prothionamide | ETO PTO |
| acide p-aminosalicylique | PAS |

En général, les enfants atteints de TB-MR doivent être pris en charge selon les mêmes principes qui guident le traitement des adultes. Pour les enfants, cependant, les principes suivants sont recommandés sur la base de l'opinion consensuelle des experts impliqués dans la rédaction de ce guide pratique :

* + Le traitement doit être basé sur le modèle de DST du cas source le plus probable si l'enfant n'a pas son propre DST ;
  + Depuis 2016, l'OMS recommande des schémas thérapeutiques sans injectables pour les enfants atteints d'une maladie non grave, et en 2018, l'OMS a recommandé des schémas thérapeutiques entièrement oraux pour la majorité

des personnes vivant avec la tuberculose multirésistante. LES ENFANTS ATTEINTS DE TB-MR DEVRAIENT ÊTRE TRAITÉS PAR DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES SANS INJECTION DANS PRESQUE TOUS LES CAS. Il peut y avoir un petit

pourcentage d'enfants atteints de formes hautement résistantes de tuberculose qui ont besoin d'amikacine ou d'un carbapénème dans le cadre d'un « traitement de rattrapage ». Si l'amikacine doit être administrée, une surveillance formelle de l'audition doit être effectuée car tout degré de perte auditive est dévastateur pour un enfant ou un adolescent. Certains experts donnent également aux enfants qui prennent des médicaments injectables dans le cadre d'une thérapie de sauvetage de la N-acétylcystéine (NAC) et cela pourrait être considéré comme une thérapie adjuvante pour essayer de minimiser l'ototoxicité. LES TRAITEMENTS ENTIÈREMENT ORAUX DOIVENT ÊTRE ADMINISTRÉS À UNE MAJORITÉ D'ENFANTS ATTEINTS DE TB-MR.

* + Les recommandations sur les schémas thérapeutiques de traitement de la tuberculose multirésistante pour les adultes s'appliquent également aux enfants atteints de formes graves de la tuberculose multirésistante extrapulmonaire. Le traitement de la méningite TB-MR doit être guidé par la capacité des médicaments à traverser la barrière hémato-encéphalique. Voir le tableau 7 pour plus de détails.
  + Les schémas thérapeutiques doivent comprendre au moins 4 médicaments auxquels l'organisme est susceptible d'être sensible pendant la durée du traitement, avec l'ajout possible d'un 5e médicament pendant les premiers mois de traitement en cas de maladie grave. L'utilisation de plus de 5 médicaments augmente la toxicité sans nécessairement améliorer l'efficacité du traitement, si des médicaments des groupes A et B et/ou du délamanide sont utilisés ;
  + L’élaboration du schéma thérapeutique doit donner la priorité aux médicaments des groupes A et B de l'OMS, ainsi qu'au délamanide.
  + L'OMS recommande désormais la bédaquiline et le délamanide pour les enfants de tous âges. Bien que les schémas thérapeutiques devront être conçus pour chaque patient individuel, en tenant compte des schémas de résistance uniques et des risques de toxicité, la figure 3 peut être utilisée pour guider la conception des schémas thérapeutiques pour les enfants atteints de TB-MR. Il convient de noter que bien que l'homologation du délamanide et de la bédaquiline soit généralement de six mois, il n'y a aucun problème de sécurité connu lié à l'utilisation de ces médicaments pendant plus de six mois (bien que les données soient limitées). Certains enfants peuvent bénéficier de l'utilisation de ces médicaments pendant toute la durée de leur traitement. De plus, il existe des données limitées sur l'utilisation de la

bédaquiline et du délamanide en association, bien que les données existantes suggèrent que l'association des deux médicaments n'entraîne aucune augmentation des événements indésirables. Chez les enfants présentant une résistance aux fluoroquinolones ou chez qui les options thérapeutiques sont limitées, la prolongation et l'association de la bédaquiline et/ou du délamanide pourraient être envisagées au cas par cas avec une surveillance attentive.

* + Bien que le linézolide soit un médicament du groupe A dont l'efficacité a été prouvée, son utilisation a été associée à une toxicité fréquente. La toxicité dépend de la durée et bien que l'utilisation tout au long du traitement améliore probablement l'efficacité, des événements indésirables peuvent limiter la durée d'utilisation aux premiers mois. Chez les enfants atteints d'une maladie minime, le linézolide pourrait être omis du schéma thérapeutique s'il n'y a pas de documentation ou de risque de résistance aux fluoroquinolones et si un schéma thérapeutique à quatre médicaments utilisant des médicaments des groupes A et B et/ou du délamanide peut être élaboré. Certains programmes administrent le linézolide pendant huit semaines, car le risque d'effets indésirables neurologiques est plus élevé après huit semaines. Chez les enfants atteints d'une maladie grave et chez ceux présentant une résistance documentée ou possible aux fluoroquinolones, le linézolide doit être administré et l'enfant doit être étroitement surveillé pour détecter une toxicité médullaire, une névrite optique et une neuropathie périphérique.
  + L'amoxicilline-acide clavulanique doit être administrée avec chaque dose d'imipénem-cilastatine ou de méropénem pour renforcer son efficacité. Il ne doit pas être compté comme un médicament dans le schéma thérapeutique de la tuberculose multirésistante ou être utilisé sans carbapénème dans le traitement de la tuberculose multirésistante.
  + Le pyrazinamide ne doit être utilisé que s'il existe une sensibilité démontrée
  + La composition des schémas thérapeutiques de traitement de la TB-MR est largement la même chez les enfants vivant avec le VIH. Comme chez les adultes, il existe des preuves à l'appui de l'utilisation de l'intégrase

les inhibiteurs et ces médicaments (c.-à-d. le dolutégravir, le raltégravir) devraient également faire partie du traitement de base du VIH chez les enfants. L'éfavirenz doit être évité chez les enfants qui ont besoin de bédaquiline pendant toute la durée de leur traitement par la bédaquiline, car l'éfavirenz abaisse les concentrations de bédaquiline.

* + La durée du traitement chez les enfants doit dépendre du site et de la gravité de la maladie : les enfants atteints d'une maladie non grave peuvent être traités pendant 6 à 9 mois, tandis que les enfants atteints d'une maladie grave nécessiteront 9 à 12 mois de traitement en fonction de leur évolution clinique (voir Figure 4). Il convient de noter que les recommandations de l'OMS de 2018 définissent la maladie grave comme suit : « Chez les enfants de moins de 15 ans, la maladie sévère est généralement définie par la présence de cavités ou de lésions bilatérales sur la radiographie thoracique ou de formes extrapulmonaires de la maladie autres que la lymphadénopathie (ganglions périphériques ou

masse médiastinale isolée sans compression). » Chez les enfants la survenue d'une dénutrition avancée (définie par syndrome ou par métrique) ou d'une immunosuppression avancée ou positive

La bactériologie de la tuberculose (frottis, Xpert MTB/RIF, culture) peut également être prise en compte lors de la détermination de la durée du traitement. Les données de l'essai SHINE sur la tuberculose sensible aux médicaments chez les enfants appuient l'utilisation de schémas thérapeutiques plus courts pour les enfants atteints d'une maladie non sévère et les mêmes principes s'appliquent vraisemblablement aux schémas thérapeutiques de traitement de la tuberculose multirésistante. Il existe de nouvelles données issues de plusieurs essais de traitement de la tuberculose multirésistante chez les adultes qui soutiennent le raccourcissement de la durée du traitement à 6 à 9 mois, en particulier si les trois médicaments du groupe A sont utilisés.

* + Des formulations adaptées aux enfants des médicaments doivent être utilisées dans la mesure du possible.
  + Le suivi de et la gestion des événements indésirables sont essentiels ;
  + Le prétomanide est un nouveau nitroimidazole qui a été recommandé par le Food and Drug Administration des États-Unis dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant de la bédaquiline et du linézolide pour le traitement de la tuberculose ultrarésistante. Cette approbation a été accordée dans le cadre de la voie de population limitée pour les médicaments antibactériens et antifongiques et ne nécessitait que des preuves minimales pour l'approbation (une étude à un seul bras avec des données provenant de moins de 100 personnes et aucun groupe témoin contemporain). Le prétomanide a été associé

à certains problèmes de sécurité pédiatriques chez les adultes et jusqu'à ce que le médicament ait été évalué chez les enfants, il n'est actuellement pas une option pour cette population.

La tuberculose survient selon un spectre allant de l'infection à une maladie bénigne à une maladie grave, et la gravité de la maladie est souvent liée à la charge bacillaire chez les enfants. Pour cette raison, les enfants atteints d'une maladie non grave peuvent généralement être traités avec des durées de thérapie plus courtes. La tuberculose peut être définie comme non grave lorsque l’atteinte se limite aux ganglions lymphatiques ou à un seul des poumons, sans cavités. En général, les enfants atteints de tuberculose non sévère n’ont besoin que de 6 à 9 mois de traitement. Pour la plupart, un traitement excédant 18 mois ne sera pas nécessaire, et l’expérience clinique indique que des traitements plus courts (c’est-à-dire entre 9 et 12 mois) peuvent être envisagés chez les enfants atteints de la forme grave de la maladie, en fonction de l’évolution de leur état clinique, de leurs comorbidités et de leur antibiogramme.

La bédaquiline et le délamanide sont désormais recommandés par l’OMS pour les enfants de tous âges, et ces médicaments récents peuvent donc être utilisés plus largement pour traiter la TB-MR chez l’enfant. Les pays et les programmes médicaux destinés aux enfants auront donc davantage de choix parmi les schémas thérapeutiques oraux. Afin que les enfants puissent bénéficier facilement de ces traitements, les pays peuvent adopter deux approches différentes. La première consiste tout simplement à appliquer

aux enfants chez lesquels le diagnostic de TB-MR a été confirmé ou constaté cliniquement, les mêmes schémas thérapeutiques que ceux destinés aux adultes, en adaptant les doses au poids. Cette option ne s’applique pas aux traitements contenant du prétomanide, qui ne peut pas encore être administré sans danger aux enfants.

La deuxième approche est une approche « sur mesure » consistant à incorporer de la bédaquiline et du délamanide dans les schémas thérapeutiques de la TB-MR de l’enfant. Cette approche se fonde sur l’avis des experts mais n’a pas encore été évaluée par des essais cliniques. L’approche sur-mesure permettrait non seulement une utilisation plus large de ces nouvelles molécules, mais tirerait aussi parti des données récentes collectées lors des essais de réduction du temps de traitement de la TB-MR chez l’adulte (Protocole TB-PRACTECAL), qui montrent qu’avec ces médicaments de groupe A très efficaces, le temps de traitement est considérablement réduit. Dans le cadre de cette approche on pourrait aussi utiliser des données récentes de l’étude SHINE, qui montre comment le traitement de la TB pédiatrique sensible aux antituberculeux peut être adapté selon la gravité de la maladie.

Dans l’approche sur mesure, le schéma thérapeutique de la TB-MR de l’enfant serait élaboré en tenant compte de la gravité de la maladie et de la résistance (probable ou suspectée) à la fluoroquinolone. Les enfants atteints de la maladie dans sa forme non grave pourraient bénéficier d’un traitement de 6 mois, étendu à

9 mois en fonction de l’évolution de la maladie. La maladie sous sa forme non sévère serait définie par le résultat négatif du frottis d’expectoration, par l’absence de cavités, par son unilatéralité ou par le fait que seuls les ganglions lymphatiques soient atteints. Les enfants atteints de la forme grave de la maladie pourraient bénéficier d’un traitement de 9 mois pouvant aller jusqu’à 12 mois en fonction de l’évolution de la maladie. Remarque : les enfants atteints de maladies ostéoarticulaires doivent recevoir un traitement d’une durée d’au moins 12 mois.

En ce qui concerne la composition du traitement, les enfants qui n’ont pas de résistance ou de facteurs de risque de résistance à la fluoroquinolone pourraient être traités avec de la bédaquiline, de la lévofloxacine, du clofazimine et de la cyclosérine, et le linézolide pourrait être administré pour 8 semaines (bien que chez certains enfants, on puisse se passer du linézolide). Chez les enfants dont la résistance à la fuloroquinolone est avérée, ou qui présentent des risques de résistance, le traitement pourrait inclure la bédaquiline, le délamanide, la clofazimine, la cyclosérine et le linézolide. Le linézolide pourrait être administré pour 8 semaines ou aussi longtemps que toléré.

Pour les enfants montrant une résistance avérée ou possible à d’autres composantes du traitement - en particulier les médicaments du groupe A - un traitement totalement individualisé devrait être prescrit. Ces enfants auraient vraisemblablement besoin, selon le type de traitement de deuxième intention administré et la gravité de leur maladie, d’un traitement d’au moins 12 mois voire davantage.

**Illustration 2. Les principes d’élaboration d’un traitement de la TB-MR pour les enfants**

**DIAGNOSTIQUÉS TB-MR**

**UTILISER TOUS LES MÉDICAMENTS DU GROUPE A QUE VOUS POUVEZ**

**UTILISER TOUS LES MÉDICAMENTS DU GROUPE B QUE VOUS POUVEZ**

**AJOUTER DES MOLÉCULES DE GROUPE C JUSQU’À CE QUE QUATRE MÉDICAMENTS ACTIFS SOIENT PRESCRITS**

Délamanide Éthionamide/prothionamide *p*- acide para-aminosalicylique Éthambutol

Pyrazinamide Imipénem-cilastatine Amikacine/streptomycine

Clofazimine Cyclosérine/Térizidone

Lévofloxacine/Moxifloxacine Bédaquiline

Linézolide

**Illustration 3. Schémas thérapeutiques conseillés pour les enfants selon leur profil de résistance**

**ENFANT ATTEINT DE TB-MR (CONFIRMÉE OU DIAGNOSTIQUÉE CLINIQUEMENT)**

**DÉTERMINER SI L’ENFANT A UNE RÉSISTANCE POSSIBLE OU CONNUE À LA FLQ AFIN DE DÉCIDER DE LA COMPOSITION DU TRAITEMENT**

**MALADIE NON GRAVE : DURÉE 6-9 MOIS**

**MALADIE GRAVE 9-12 MOIS**

**DÉCIDER SI L’ENFANT EST ATTEINT DE LA FORME NON GRAVE OU GRAVE DE LA MALADIE AFIN DE DÉTERMINER LA DURÉE**

Résistance à la FLQ non avérée ou improbable : BDQ-LFX-CFZ-CS-LZD\*

\*LZD peut être administré pendant 8 semaines, ou omis chez les enfants atteints de la forme non grave de la maladie et présentant des facteurs de risque réduit

de toxicité

Résistance à la FLQ avérée ou probable : BDQ-DLM-CFZ-CS-LZD\*

\*La durée de LZD peut être déterminée en fonction de la gravité de la maladie et des facteurs de risque de toxicité

**Illustration 4. Gravité de la maladie chez les enfants atteints de TB**

Infection à la tuberculose

Forme non grave de la tuberculose

Forme grave de la tuberculose

Aggravation de la maladie

Un diagramme de flux permettant l’élaboration du schéma thérapeutique est inclus dans la figure 3.

## Exemples de cas : Élaboration du schéma thérapeutique

### Bangladesh

Rami est un garçon de 3 ans admis à la clinique avec des « grosseurs » dans le cou; selon sa mère il est malade depuis plusieurs semaines. Il ne joue pas comme d’habitude et ne s’alimente pas correctement. Il a également de la fièvre et il tousse. Elle vous dit que la tante du garçon - dont il partage le lit - a la tuberculose et qu’elle reçoit un traitement spécial

pour les personnes atteintes de TB-MR. L’examen médical de Rami et la radiographie thoracique indiquent la tuberculose. Le test VIH rapide est négatif. Rami n’arrive pas à expectorer, même avec induction, et deux aspirations gastriques ont été pratiquées et envoyées au laboratoire pour frottis et culture. La bronchoscopie n’est pas disponible là ou vit Rami. Il commence un court traitement à l’amoxicilline et il doit revenir dans 2 semaines.

Lorsqu’il revient à la clinique, l’état de Rami a empiré. Il a perdu 1 kg et sa mère dit qu’il dort toute la journée. Le résultat de l’analyse de son frottis d’expectoration était négatif et l’on attend celui des cultures. On peut à peine le réveiller. Une ponction lombaire est pratiquée. On n’y trouve pas de globules rouges, mais 15 cellules nucléées dont 80 % sont des lymphocytes. On ne trouve pas de bacilles acidorésistants dans le liquide rachidien.

Les analyses de la tante de Rami, envoyées par ses médecins, montrent une résistance à l’isoniazide, la rifampicine, l’éthambutol et la streptomycine.

On diagnostique chez Rami une méningite tuberculeuse et disséminée. Étant donné son état critique, il doit commencer le traitement immédiatement. Il a probablement été infecté par sa tante, dont il partage le lit, et dont la résistance médicamenteuse est établie.

Étant donné la résistance médicamenteuse du patient source, on administre à Rami cinq nouveaux médicaments, Lfx-Lzd-Dlm-Cs-Ethio. Rami étant atteint de méningite tuberculeuse, le linézolide est un médicament important dans son traitement. On choisit l’éthionamide plutôt que la clofazimine car

elle pénètre mieux le système nerveux central. La bédaquiline n’est pas administrée car elle est susceptible de ne pas pénétrer dans le système nerveux central. Il reçoit également de la prednisone, les corticoïdes étant indiqués dans les cas de méningite tuberculeuse.

*M tuberculosis*n’est pas présent dans ses prélèvements gastrique et lombaire. Rami va mieux et reste sous traitement pendant 18 mois au total. Rami est considéré guéri après 18 mois, sur la base de l’amélioration de son état clinique, d’une radio pulmonaire satisfaisante, de la disparition de l’adénopathie, et de son gain de poids.

### Haïti

Angelie, une fillette de 12 ans, est admise à l’hôpital central après l’échec d’un traitement antituberculeux de première intention. Angelie a pris ses médicaments de première intention sur une base quotidienne dans le cadre d’une thérapie sous surveillance directe. Le résultat de son frottis d’expectoration était positif au moment du diagnostic, puis négatif deux mois après, mais à nouveau positif six mois après le diagnostic.

Les prélèvements n’ont pas été envoyés au laboratoire pour culture.

Elle dit qu’elle tousse, qu’elle a le souffle court et de la fièvre. Elle a aussi perdu du poids. Elle dit que pendant le premier mois du traitement elle s’est sentie « un peu mieux » mais que dans l’ensemble elle se sent moins bien maintenant qu’au moment de son diagnostic. Elle indique que son père est mort de la tuberculose en prison. Elle était très proche de lui et lui rendait visite chaque mois.

Son examen clinique et sa radiographie indiquent une tuberculose, et son lobe supérieur droit présente des lésions d’infiltration. Son frottis d’expectoration est positif au bacille. Il est envoyé au laboratoire pour culture et pour un test Xpert MTB/RIF. Le résultat GeneXpert® est positif pour *M. tuberculosis* et a permis de détecter une résistance à la rifampicine. Son test VIH rapide est négatif.

Angelie revient à la clinique 5 jours plus tard et se plaint maintenant d’une difficulté à respirer et d’une respiration sifflante. On attend encore le résultat de la culture, mais étant donné son historique, son aggravation clinique et son résultat GeneXpert®, on la met sous traitement pour TB-MR. L’antibiogramme de son père n’avait pas été réalisé.

On lui administre quatre médicaments auxquels elle n’a pas encore été exposée. On lui administre Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. On lui donne également un bronchodilatateur par inhalateur pour traiter sa respiration sifflante.

Quatre semaines plus tard, son antibiogramme montre que la souche de TB en cause présente une résistance à l’isoniazide et à la rifampicine, mais qu’elle est sensible à tous les autres remèdes de première et deuxième intention. Son traitement Bdq-Lfx-Lzd-Cfz est maintenu. Du fait de l’administration du linézolide, on effectue chaque mois un hémogramme, un examen de la vision, et l’on vérifie qu’elle n’est pas atteinte de neuropathie périphérique. Lors du contrôle du quatrième mois, on constate l’apparition d’une anémie, avec un taux d’hémoglobine de 9,2 g/dL. On arrête le linézolide et on le remplace par de la cyclosérine. Après 6 mois de cultures négatives, on arrête la bédaquiline et

elle suit 15 mois de traitement avec Lfx-Cfz-Cs. Ses frottis et cultures restent négatifs, elle a repris du poids, ses symptômes ont disparu, et après 15 mois de traitement on la déclare guérie.

### Afrique du Sud

JR est un garçon de 7 ans dont la mère a été diagnostiquée positive à la TB-MR avec une résistance additionnelle aux fluoroquinolones. Après la mise en œuvre d’un protocole de post-exposition, une infirmière se rend chez JR afin de voir si d’autres membres du foyer sont malades, et découvre que JR tousse et crache depuis un mois et qu’il a perdu 3 kg. Il a également de la fièvre, des sueurs nocturnes et il refuse de jouer au foot avec ses camarades à l’école. Le test VIH pratiqué 2 mois plus tôt était négatif.

À l’examen, il transpire, il est pâle et chaud au toucher. Il pèse 26 kg. Sa conjonctive est claire, il n’a pas de jaunisse, pas d’adénopathie, et l’auscultation de son cœur est normale. L’auscultation de ses poumons révèle des crépitements et un râle bronchique au niveau de l’apex droit. Son abdomen et ses extrémités sont normaux. Une radiographie thoracique montre une lésion cavitaire importante au lobe supérieur droit. L’analyse Xpert MTB/RIF® révèle qu’il est positif à

*M. tuberculosis* et qu’il présente en outre une résistance à la rifampicine. Parce qu’il a été en contact avec la XDR-TB, on décide de le mettre sous traitement pour la XDR-TB en attendant de procéder à un deuxième antibiogramme.

Son ECG de base montre un intervalle QTc de 411 msec et son hémogramme de base complet est dans les normes. Son traitement initial est Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm. Il reçoit 50 mg de délamanide deux fois par jour, suivant les recommandations de l’OMS et des études pharmacocinétiques. Il reçoit 200 mg de bédaquiline par jour pendant

14 jours puis 100 mg trois fois par semaine, suivant les mêmes recommandations.

Il va bien, prend du poids, et rejoue au foot après un mois de traitement. Du fait de l’administration du linézolide, on effectue chaque mois un hémogramme, un examen de la vision, et l’on vérifie qu’il n’est pas atteint de neuropathie périphérique.

## Dosage des médicaments de deuxième intention chez l’enfant

Le dosage des médicaments antituberculeux de deuxième intention chez l’enfant est crucial afin d’assurer la réussite du traitement et d’éviter l’apparition d’une résistance additionnelle. On dispose désormais de données pharmacocinétiques (manière dont le corps métabolise un médicament) et de données sur le dosage provenant de populations pédiatriques et les doses de médicaments de deuxième intention recommandées ici sont basées sur ces données. De

**POINTS CLÉS :**

* En l’absence de confirmation bactériologique, le traitement est automatique pour la plupart des enfants atteints de TB-MR
* Si l'enfant n'a pas son propre antibiogramme, le traitement doit être basé sur l’antibiogramme des cas contacts connus ;
* Presque tous les enfants doivent pouvoir être traités sans recours aux injections ;
* Chez les enfants, la durée du traitement doit dépendre de l’ampleur de la maladie: les enfants atteints de la forme non grave peuvent être traités pendant 6 à 9 mois, alors qu’en cas de forme grave un traitement allant de 9 à 12 mois est requis, en fonction de l’évolution clinique;
* Les schémas thérapeutiques doivent inclure 4 à 5 médicaments supposés efficaces : utiliser davantage de médicaments ajoute à la toxicité du traitement et n’améliore a priori pas son efficacité à partir du moment où des médicaments du groupe A et B et/ou le délamanide sont utilisés ;
* L’élaboration du schéma thérapeutique doit donner la priorité aux médicaments des groupes A et B de l'OMS, ainsi qu'au délamanide ;
* Le suivi de et la gestion des événements indésirables sont essentiels ;
* Des formulations adaptées aux enfants des médicaments doivent être utilisées dans la mesure du possible.
* Les corticoïdes doivent être utilisés dans les cas de méningite, de péricardite et de maladie disséminée.
* Le linézolide doit être administré à tous les enfants atteints de méningite tuberculeuse dans la mesure où il améliore les résultats du traitement.

*(Crédit photo Marcela Tommasi)*

Remarque: il peut être difficile de recommander les dosages pour les très jeunes enfants (moins de 3 ans). Cela est dû au fait que l’on dispose de peu de données pharmacocinétiques sur les médicaments de deuxième intention destinés aux enfants, et que les doses optimales restent à définir.

Les études pharmacocinétiques en cours fourniront de meilleures données sur l'utilisation optimale des antituberculeux de deuxième intention chez les enfants de divers groupes d'âge. Cela devrait inclure les nouveaux médicaments, la bédaquiline et le délamanide, ainsi que les agents repositionnés, le linézolide et la clofazimine. Idéalement, cela sera fait dans tous les groupes d'âge concernés, y compris les enfants de moins de 3 ans.

Un autre défi majeur pour assurer un traitement optimal aux enfants est l'accès limité à des formulations adaptées aux enfants de médicaments utilisés pour traiter la tuberculose multirésistante chez les enfants. Le tableau 5 documente les formulations devenues disponibles en 2018 pour le traitement de la tuberculose multirésistante par le biais de mécanismes de qualité garantie par le Service pharmaceutique mondial. Actuellement, la plupart des programmes fractionnent les comprimés pour adultes, ce qui peut entraîner des dosages incohérents et enfreindre les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques pharmaceutiques, mais peut être la seule option disponible. Lorsqu'elles sont disponibles, les formulations adaptées aux enfants doivent être privilégiées.

Il existe de nouvelles données sur certains des médicaments de deuxième intention chez les enfants. Ce manuel fournit les meilleures données disponibles actuellement pour guider la prise en charge des enfants qui doivent être traités maintenant. D'autres mises à jour seront fournies à mesure que d'autres données seront analysées à partir de cette vaste étude. Les programmes devraient l'utiliser tout en reconnaissant que des recommandations posologiques mises à jour seront bientôt disponibles.

**Tableau 5. Formulations disponibles auprès du Service pharmaceutique mondial**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Médicament** | **Formulation** | **Approbation** | **Fournisseur** |
| Bédaquiline | Comprimé dispersible de 20 mg | Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Lévofloxacine | Comprimé sécable et dispersible de 100 mg | Pré-qualifié par l'OMS (PQ) | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Moxifloxacine | Comprimé sécable et dispersible de 100 mg | PQ par l'OMS | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Linézolide | Comprimé sécable et dispersible de 150 mg | ERP en cours de révision | Pas encore disponible |
| Clofazimine | Comprimé de 50 mg pouvant se dissoudre dans l'eau | Comité d'examen d'experts (ERP) | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Cyclosérine | minicapsule de 125 mg | PQ par l'OMS | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Delamanide | Comprimé dispersible de 25 mg | Association Européenne des Médicaments (EMA) | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Ethambutol | Comprimé sécable et dispersible de 100 mg | OMS (PQ) | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Pyrazinamide | Comprimé sécable et dispersible de 150 mg | PQ par l'OMS | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Ethionamide | Comprimé sécable et dispersible de 125 mg | PQ par l'OMS | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |
| Isoniazid | Comprimé sécable et dispersible de 100 mg | PQ par l'OMS | Par le biais du Service pharmaceutique mondial (GDF) |

## Posologie en fonction du poids chez les enfants

*MÉDICAMENTS DU GROUPE A*

Les tableaux de dosage suivants (6a-6n) sont destinés à aider au traitement optimal des enfants atteints de TB-MR. Les plages de dosage sont basées sur les dernières données pharmacocinétiques disponibles. Cependant, il est important de réaliser que les recommandations posologiques peuvent changer rapidement à mesure que des études supplémentaires sont terminées, et ces recommandations pourraient changer. Le dosage basé sur le poids coïncide avec ce qui est recommandé par l'OMS dans ses directives de 2018 sur la tuberculose multirésistante. Certaines des catégories de poids sont cependant différentes et l'OMS commence ses catégories de poids à 5 kg. En effet, lorsque les comprimés dispersibles sont utilisés, un dosage plus précis peut être obtenu dans des catégories de poids plus étroites. Les spectres des catégories de poids se réfèrent au nombre entier plus 0,99, de sorte que 1 kg correspond à 1,0-1,99 kg ; 2 kg fait référence à 2,0-2,99 kg, etc.

**Tableau 6a : Lévofloxacine**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lévofloxacine 100 mg comprimés sécables dispersibles**  Dosage recommandé : 15-20 mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Nombre de comprimés de 100 mg** | **Nombre de comprimés de 250 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et  administrer immédiatement 2 ml du mélange | - |
| 2 kg | 40 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et  administrer immédiatement 4 ml du mélange | - |
| 3 kg | 50 mg | 0,5 | - |
| 4-6kg | 100mg | 1 | 0,5 |
| 7-9 kg | 150 mg | 1.5 | 0,5 |
| 10-12 kg | 200-250 mg | 2,0 à 2,5 | 1 |
| 13-15 kg | 300 mg | 3 | 1-1,5 |
| 16-18 kg | 300-350 mg | 3-3,5 | 1.5 |
| 19-20 kg | 400 mg | 4 | 1.5 |
| 21-23 kg | 400-450 mg | 4-4.5 | 2 |
| 24-25 kg | 500 mg | - | 2 |
| 26-35 kg | 750 mg | - | 3 |

**Tableau 6b : Moxifloxacine**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Moxifloxacine**  Dosage recommandé : 10-15 mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Nombre de comprimés de 100 mg (à dissoudre dans 10 ml d'eau)** | **Nombre de comprimés de 400 mg (à dissoudre dans 10 ml d'eau)** |
| 1 kg | 10 mg | 1 kg = 1 ml | - |
| 2 kg | 20 mg | 2 kg = 2 mL | - |
| 3 kg | 30 mg | 3 kg= 3 mL | - |
| 4-6 kg | 50-80 mg | 4-6 kg = 6 mL | 2 ml |
| 7-9 kg | 150 mg | 7-9 kg = 1,5 comprimé | 3 ml |
| 10-15 kg | 200 mg | 10-15 kg = 2 comprimés | 4 ml |
| 16-19 kg | 300 mg | 16-19 kg = 3 comprimés | 0,5-.75 d’un comprimé de 400 mg |
| 20-25 kg | 400 mg | 20-25 kg = 4 comprimés | 1 |
| 26-35 kg | 400 mg | 26-35 kg = 4 comprimés | 1 |

**Tableau 6c : Linézolide**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Linézolide**  Dosage recommandé : 15 mg/kg une fois par jour chez les enfants de < 16 kg et 10-12 mg/kg/jour chez les enfants de > 16 kg  Dosage basé sur le poids | | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 150 mg (pas encore disponibles)** | **Comprimés de 600 mg** | **20 mg/ml de suspension** |
| 1 kg | 15 mg une fois par jour | Mélanger 150 mg de comprimé dans 15 ml d'eau et administrer immédiatement 1,5 ml de mélange | - | 1 ml une fois par jour |
| 2 kg | 30 mg une fois par jour | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 15 ml d'eau et administrer immédiatement 3 ml du mélange | - | 1,5 ml une fois par jour |
| 3 kg | 45 mg une fois par jour | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 15 ml d'eau et administrer immédiatement 4,5 ml du mélange | - | 2,5 ml une fois par jour |
| 4 kg | 60 mg une fois par jour | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 15 ml d'eau et administrer immédiatement 6 ml du mélange | - | 3 ml une fois par jour |
| 5 kg | 75 mg une fois par jour | 0,5 comprimé de 150 mg | - | 4 ml |
| 6 kg | 90 mg une fois par jour | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 15 ml d'eau et administrer immédiatement 9 ml du mélange | 0,25 | 4 ml |
| 7-9 kg | 75-150 mg une fois par jour | Comprimé 0,5-1,0 | 0,25 | 6 ml |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 150 mg (pas encore disponibles)** | **Comprimés de 600 mg** | **20 mg/ml de suspension** |
| 10-15 kg | 150-225 mg une fois par jour | 1-1,5 comprimé | 0,25 | 8 ml |
| 16-20 kg | 225-250 mg une fois par jour | 1,5-2 comprimé | 0,5 | 11 ml |
| 21-25 kg | 300 mg une fois par jour si < 12 ans | 2 | 0,5 | 14 ml |
| 36-35 kg | 300 mg une fois par jour si < 12 ans | - | 0,5 | - |

**Tableau 6d : Bédaquiline**

*Les enfants de moins de 3 mois doivent recevoir de la bédaquiline à raison de 30 mg par jour pendant 14 jours, puis 10 mg trois fois par semaine, et cette dose doit être donnée quel que soit leur poids. Les enfants âgés de 3 à 6 mois doivent recevoir de la bédaquiline à raison de 60 mg par jour pendant 14 jours, puis 20 mg trois fois par semaine, et cette dose doit être donnée quel que soit leur poids. Pour les enfants âgés de 6 mois ou plus, la posologie en fonction du poids, telle que spécifiée dans le tableau 6d, doit être utilisée.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bédaquiline**  Posologie en fonction du poids pour les enfants de 6 mois ou plus | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 20 mg** | **Comprimés de 100 mg** |
| 3-4,99 kg | 60 mg par jour pendant 14 jours, puis 20 mg trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | 3 comprimés par jour pendant les 14 premiers jours, puis un comprimé trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | --- |
| 5-6,99 kg | 60 mg par jour pendant 14 jours, puis 20 mg trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | 3 comprimés par jour pendant les 14 premiers jours, puis un comprimé trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | --- |
| 7-9,99 kg | 80 mg par jour pendant 14 jours, puis 40 mg trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | 4 comprimés par jour pendant les 14 premiers jours, puis 2 comprimés 3 fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | --- |
| 10-15,99 kg | 120 mg par jour pendant 14 jours, puis 60 mg trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | Donner le comprimé de 100 mg plus un comprimé de 20 mg par jour pendant les 14 premiers jours, puis passer à 3 des comprimés de 20 mg trois fois par semaine (c.-à-d.  Lundi/Mercredi/Vendredi) | 1 comprimé par jour pendant les 14 premiers jours, administré avec un comprimé de 20 mg, puis transition vers les comprimés dispersibles de 20 mg qui seront administrés en 3 comprimés trois fois par semaine (c.-à-d.  Lundi/Mercredi/Vendredi) |
| 16-23,99 kg | 200 mg par jour pendant 14 jours, puis 100 mg trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | --- | 2 comprimés par jour pendant les 14 premiers jours, puis 1 comprimé 3 fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) |
| 24-29,99 kg | 200 mg par jour pendant 14 jours, puis 100 mg trois fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | --- | 2 comprimés par jour pendant les 14 premiers jours, puis 1 comprimé 3 fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) |
| >30 kg | 400 mg par jour pendant 14 jours, puis 200 mg trois fois par semaine ((c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) | --- | 4 comprimés par jour pendant les 14 premiers jours, puis 2 comprimés 3 fois par semaine (c.-à-d. Lundi/Mercredi/Vendredi) |

*MÉDICAMENTS DU GROUPE B*

**Tableau 6e : Clofazimine**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clofazimine**  Dosage recommandé : 2-5 mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 50 mg** | **Gélules de 50 mg** | **Gélules de 100 mg** |
| <5 kg | 15 mg | Mélanger un comprimé de 50 mg dans 10 ml d'eau pour obtenir une suspension de 5 mg/ml. Administrer 3 ml de cette  préparation extemporanée à 5 mg/ml immédiatement. | Donner 1 gélule (Lundi/Vendredi) | Consulter un spécialiste |
| 5-6 kg | 10-30 mg | 1/2 comprimé | Donner 1 gélule les jours alternatifs | 1 gélule Lundi/Mercredi/Vendredi |
| 7-9 kg | 15-30 mg | 1/2 comprimé | Donner 1 gélule les jours alternatifs | 1 gélule Lundi/Mercredi/Vendredi |
| 10-15 kg | 20-75 mg | 1 comprimé | Donner 1 gélule par jour | 1 gélule  Lundi/Mercredi/Vendredi |
| 16-23 kg | 32-115 mg | 1 comprimé | Donner 1 gélule par jour | Donner 1 gélule les jours alternatifs |
| 24-35 kg | 100 mg | 2 comprimés | Donner 2 gélules par jour | 1 gélule par jour |

**Tableau 6f : Cyclosérine**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Cyclosérine**  Dosage recommandé : 15-20 mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **minicapsule de 125 mg** | **Gélule de 250 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mélanger la gélule de 125 mg dans 12 ml d'eau et administrer immédiatement 2 ml du mélange | - |
| 2 kg | 40 mg | Mélanger la gélule de 125 mg dans 12 ml d'eau et administrer immédiatement 4 ml du mélange | - |
| 3-4 kg | 62,5 mg | Mélanger la gélule de 125 mg dans 12 ml d'eau et administrer immédiatement 6 ml du mélange | - |
| 5-9 kg | 125 mg | 1 | - |
| 10-15 kg | 250 mg | 2 | 1 |
| 16-23 kg | 375 mg | 3 | 2 |
| 24-35 kg | 500 mg | 4 | 2 |

*MÉDICAMENTS DU GROUPE C (par ordre d'utilisation)*

**Tableau 6g : Delamanide**

Les enfants de moins de 3 mois doivent recevoir du délamanide à une dose de 25 mg par jour, et cette dose doit être utilisée quel que soit leur poids*. Pour les enfants âgés de 3 mois ou plus, la posologie en fonction du poids, comme indiqué dans le tableau 6g, doit être utilisée.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Delamanide**  Posologie en fonction du poids pour les enfants de 3 mois ou plus | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 25 mg** | **Comprimés de 50 mg** |
| 3-4,99 kg | 25 mg une fois par jour | 1 comprimé par jour | Un demi-comprimé (0,5 comprimé) par jour |
| 5-6,99 kg | 25 mg deux fois par jour | 1 comprimé deux fois par jour | Un demi-comprimé (0,5 comprimé) deux fois par jour |
| 7-9,99 kg | 25 mg deux fois par jour | 1 comprimé deux fois par jour | Un demi-comprimé (0,5 comprimé) deux fois par jour |
| 10-15,99 kg | 25 mg deux fois par jour | 1 comprimé deux fois par jour | Un demi-comprimé (0,5 comprimé) deux fois par jour |
| 16-23,99 kg | 50 mg matin, 25 mg soir | 2 comprimés le matin, 1 comprimé le soir | 1 comprimé le matin, un demi-comprimé (0,5 comprimé) le soir |
| 24-29,99 kg | 50 mg matin, 25 mg soir | 2 comprimés le matin, 1 comprimé le soir | 1 comprimé le matin, un demi-comprimé (0,5 comprimé) le soir |
| 30-49,99kg | 50 mg deux fois par jour | 2 comprimés deux fois par jour | 1 comprimé deux fois par jour |
| > 50 kg | 100 mg deux fois par jour | 4 comprimés deux fois par jour | Deux comprimés deux fois par jour |

Noter que le comprimé de 50 mg de délamanide, lorsqu'il est écrasé, manipulé ou mélangé, n'entraîne pas les mêmes taux sanguins que la formulation pédiatrique de 25 mg. Jusqu'à ce que la formulation pédiatrique de 25 mg soit disponible, le comprimé de 50 mg doit être utilisé avec prudence. Les comprimés fractionnés ne doivent pas être conservés pour une administration ultérieure pendant des périodes de plus de 12 heures.

**Tableau 6h : Ethambutol**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Éthambutol 100mg**  Dosage recommandé : 15-25 mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 100 mg** | **Comprimés de 400 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 2 ml du mélange | - |
| 2 kg | 40 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 4 ml du mélange | - |
| 3 kg | 70 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 7 ml du mélange | - |
| 4-6 kg | 100 mg | 1 | - |
| 7-9 kg | 200 mg | 2 | - |
| 10-12 kg | 250 mg | 2,5 | - |
| 13-15 kg | 300 mg | 3 | - |
| 16-18 kg | 350 mg | 3,5 | - |
| 19-20 kg | 400 mg | 4 | 1 |
| 21-23 kg | 450 mg | 4,5 | 1 |
| 24-31 kg | 500 mg | 5 | 1.5 |
| 31-35 kg | 800 mg | - | 2 |

**Tableau 6i : Pyrazinamide**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pyrazinamide**  Dosage recommandé : 30-35mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés dispersibles de 150 mg** | **Comprimés de 500 mg** |
| 1 kg | 30 mg | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 2 ml du mélange | - |
| 2 kg | 60 mg | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 4 ml du mélange | - |
| 3 kg | 90 mg | Mélanger un comprimé de 150 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 6 ml du mélange | - |
| 4-6 kg | 150 mg | 1 | - |
| 7-9 kg | 225 mg | 2 | - |
| 10-12 kg | 375 mg | 2,5 | - |
| 13-15 kg | 450 mg | 3 | - |
| 16-18 kg | 525 mg | 3,5 | 1 |
| 19-20 kg | 600 mg | 4 | 1,25 |
| 21-23 kg | 675 mg | 4,5 | 1.5 |
| 24-30 kg | 750 mg | 5 | 1,5-2 |
| 31-35 kg | 1250 mg |  | 2,5 |

**Tableau 6j : Ethionamide**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ethionamide**  Dosage recommandé : 15-20 mg/kg/jour Posologie en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés de 125 mg** | **Comprimés de 250 mg** |
| 1 kg | 20 mg | Mélanger un comprimé de 125 mg dans 12 ml d'eau et administrer immédiatement 2 ml du mélange | - |
| 2 kg | 40 mg | Mélanger un comprimé de 125 mg dans 12 ml d'eau et administrer immédiatement 4 ml du mélange. | - |
| 3-4 kg | 62,5 mg | 0,5 | - |
| 5-6 kg | 125 mg | 1 | 0,5 |
| 7-9 kg | 187,5 mg | 1.5 | 0,5 |
| 10-13 kg | 250 mg | 2 | 1 |
| 14-15 kg | 312,5 mg | 2,5 | 1 |
| 16-20 kg | 375 mg | 3 | 2 |
| 21-23 kg | 437,5 mg | 3,5 | 2 |
| 24-30 kg | 500 mg | 4 | 2 |
| 31-35 kg | 500 mg | - | 2 |

**Tableau 6k : PAS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Acide para-aminosalicylique (PAS acide ou sel de sodium)**  Dosage recommandé : 200-300 mg/kg divisé en 2 prises quotidiennes  Certains centres cliniques administrent le PAS 200 mg/kg en une dose quotidienne unique, ce qui pourrait être envisagé. Doit être utilisé avec une cuillère doseuse pour un dosage plus précis  Dosage basé sur le poids | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** |
| 1 kg | 150 mg deux fois par jour |
| 2 kg | 300 mg deux fois par jour |
| 3-4 kg | 500 mg deux fois par jour |
| 5-6 kg | 0,5-0,75 mg deux fois par jour |
| 7-9 kg | 0,75-1,0 mg deux fois par jour |
| 11-13 kg | 1 mg deux fois par jour |
| 14-15 kg | 2 mg deux fois par jour |
| 16-20 kg | 2,5 mg deux fois par jour |
| 21-23 kg | 3 mg deux fois par jour |
| 24-30 kg | 3,5 mg deux fois par jour |
| 31-35 kg | 4 mg deux fois par jour |

PASER® (PAS Acid) est stable jusqu'à 8 semaines à 40°C et 75 % d'humidité, et peut donc être distribué au patient sur une base mensuelle dans la plupart des environnements sans chaîne de froid. Si un stockage de plus de 8 semaines est requis, une réfrigération en dessous de 15°C est nécessaire.

**Tableau 6l : Méropénem**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Méropénem/Amoxicilline-acide clavulanique** | | |
| **Médicament** | **Dose journalière** | **Dose journalière maximale** |
| Amoxicilline-clavulanate\* | 40 mg/kg administrés deux fois par jour en fonction du composant amoxicilline | 4 000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clavulanate |
| Méropénem | 20–40 mg/kg Intraveineuse toutes les 8 heures | 6 000 mg |

\*L'amoxicilline-acide clavulanique ne doit être administrée qu'en association avec le méropénème. Il doit être administré 30 minutes avant la perfusion intraveineuse de méropénème ou d'imipénème.

**Tableau 6m : Amikacine**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Amikacine** | | |
| **Médicament** | **Dose journalière** | **Dose journalière maximale** |
| Amikacine | 15-20 mg/kg une fois par jour | 1 000 mg |

L'amikacine ne doit être utilisée que dans les milieux où la sensibilité a été confirmée et où une surveillance formelle mensuelle de l'audition peut être effectuée (c.-à-d. émissions otoacoustiques chez les enfants de moins de 5 ans, audiométrie tonale pure chez les enfants de 5 ans et plus). La N-acétylcystéine pourrait être

administrée aux enfants qui ont besoin d'amikacine dans le cadre d'un traitement de sauvetage, car elle peut réduire le risque d'ototoxicité.

**Tableau 6n : Isoniazid**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Isoniazide 100mg\***  Dosage recommandé : 15-20 mg/kg Dosage en fonction du poids | | | |
| **Catégorie de poids (kg)** | **Dose** | **Comprimés dispersibles de 100 mg** | **Comprimé de 300 mg** |
| 1 kg | 15 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 1,5 ml du mélange | - |
| 2 kg | 30 mg | Mélanger un comprimé de 100 mg dans 10 ml d'eau et administrer immédiatement 3 ml du mélange | - |
| 3 kg | 50 mg | 0,5 | - |
| 4-6 kg | 100 mg | 1 | - |
| 7-9 kg | 150 mg | 1.5 | - |
| 10-15 kg | 200 mg | 2 | - |
| 16-18 kg | 250 mg | 2,5 | - |
| 19-20 kg | 300 mg | 3 | 1 |
| 21-23 kg | 350 mg | 3,5 | 1 |
| 24-30 kg | 400 mg | 4 | 1.5 |
| 31-35 kg | 600 mg | - | 2 |

\*Le rôle de l'HD-INH dans le traitement de la TB-MR n'est toujours pas clair, mais le médicament pourrait être envisagé chez les enfants porteurs de mutations inhA s'il n'y a pas d'autres options pour élaborer un schéma thérapeutique adéquat.

La pyridoxine doit toujours être administrée avec de l'isoniazide à forte dose chez les enfants (12,5 mg par jour chez les < 5 ans et 25 mg par jour chez les > 4 ans).

**Tableau 7 : Pénétration dans le système nerveux central des médicaments de deuxième intention**

|  |  |
| --- | --- |
| **Médicament** | **Pénétration du SNC** |
| Amikacine | Pauvre pénétration sauf en présence d'inflammation méningée |
| Bédaquiline | De petites études suggèrent une bonne pénétration dans le LCR |
| Clofazimine | Données limitées disponibles |
| Cyclosérine | Niveaux de LCR similaires aux niveaux sériques |
| Delamanide | Données humaines limitées mais bonne pénétration du LCR chez la souris : études en cours |
| Ethambutol | Pauvre pénétration |
| Éthionamide (prothioconazole) | Niveaux de LCR similaires aux niveaux sériques, mais dosage final plus élevé (20 mg/kg) recommandé pour les enfants |
| Isoniazid | Inférieures aux concentrations sériques sauf en présence d'inflammation méningée |
| Lévofloxacine | Probablement adéquate par rapport aux concentrations sériques |
| Linézolide | Les études animales montrent des niveaux de LCR à 30 % des niveaux sériques : largement utilisé chez l'être humain avec d'excellents résultats |
| Méropénem | Excellent |
| Moxifloxacine | Bonne pénétration chez les animaux |
| PAS | Pauvre pénétration sauf en présence d'inflammation méningée |
| Pyrazinamide | Niveaux de LCR similaires aux niveaux sériques |

# SURVEILLANCE

Le diagnostic des enfants atteints de TB-MR et l’établissement d'un schéma thérapeutique approprié peuvent constituer des obstacles majeurs à la prise en charge de la TB-MR pédiatrique. Un autre défi consiste à maintenir le patient sous traitement pendant 9 à 18 mois et à s'assurer qu'il est suivi de près par des médecins, des infirmières, des travailleurs de la santé et des soignants. Les enfants ont été traités avec succès contre la tuberculose multirésistante, mais seulement avec une surveillance et un suivi appropriés. La surveillance est nécessaire pour évaluer l'efficacité thérapeutique et pour atténuer le développement d'événements indésirables. Cette section traitera  :

* + Calendrier et types de surveillance
  + Événements indésirables et stratégies de gestion
  + Prise en charge des conditions comorbides
  + Soutien à l'observance
  + Suivi et soutien nutritionnels

**Tableau 8 : Calendrier suggéré de surveillance du traitement**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tous les enfants** | **Ligne de base** | **Mois** | | | | | | | | | | **En cours** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **9** | **12** | **15** | **18** |
| État sérologique vis-à-vis du VIH | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Toxicité (symptômes, signes) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Taille et poids | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Audiologie 1 | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |
| Test d'acuité visuelle | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Test de vision des couleurs 2 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| CXR3 | • |  |  | • |  |  | • |  |  |  |  |  |
| Culture TB et DST 4 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| TSH, T45 | • |  |  | • |  |  | • | • | • | • | • | • |
| Hématologie (FBC, diff) 6 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| LFT, y compris AST, ALT et bilirubine totale | • |  |  | • |  |  | • | • | • | • | • |  |
| ECG pour évaluer l'intervalle QTc 7 | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |
| Conseil psychosocial et soutien à l'observance | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| **Enfants séropositifs** | **Ligne de base** | **Mois** | | | | | | | | | | **En cours** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **9** | **12** | **15** | **18** |
| Cholestérol 8 | • |  |  |  |  |  | • |  |  |  | • | • |
| Taux des CD4 et charge virale | • |  |  |  |  |  | • |  |  |  | • | • |

1 Chaque mois, pendant le traitement injectable, et 6 mois après l'arrêt du traitement injectable

2 Si sous éthambutol

3 En cas d'atteinte pulmonaire

4 fois par mois si l'âge est suffisant pour expectorer ; s'il est incapable d'expectorer et que le frottis initial ou la culture sont positifs, tous les mois jusqu'à la conversion en culture, puis tous les trois mois ; si le frottis et la culture étaient négatifs initialement, effectuer si cliniquement indiqué. Il n'est PAS recommandé de répéter les aspirations gastriques mensuellement à des fins de surveillance. Le DST ne doit être effectué que sur des échantillons positifs après qu'une culture négative a été documentée.

5 Si sous éthionamide, prothionamide ou PAS

6 Si sous linézolide ou séropositif au VIH

7 Pour les enfants sous bédaquiline, clofazimine, moxifloxacine ou délamanide. Il y a de plus en plus de preuves sur l'innocuité cardiaque de la bédaquiline et du délamanide, et une surveillance pourrait être effectuée tous les trimestres si les intervalles QtcF de base et au mois 1 sont normaux et que l'enfant n'a pas de vomissements ou de diarrhée.

8 Pour les patients sous TAR, selon le traitement

**Tableau 9 : Surveillance suggérée par médicaments de deuxième intention (par ordre alphabétique)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Médicament** | **Tests de surveillance suggérés (fréquence selon le tableau 8)** | **Commentaires** |
| Amikacine | Électrolytes, audition, fonction rénale, | Des tests auditifs formels doivent être effectués, y compris une audiométrie tonale et/ou des émissions otoacoustiques.  Si la perte auditive ne peut pas être formellement évaluée, l'amikacine ne doit pas être utilisée |
| Bédaquiline | Électrolytes, fonction hépatique, intervalle QTcF |  |
| Clofazimine | Électrolytes, fonction hépatique, intervalle QTcF | Les patients et les familles doivent être informés des changements de couleur de la peau, car cela peut nuire à l'observance et/ou entraîner une divulgation par inadvertance. |
| Cyclosérine | Conseils psychosociaux |  |
| Delamanide | Électrolytes, fonction hépatique, intervalle QTcF, surveillance des habitudes de sommeil, consultation psychologique | De plus en plus de rapports font état d'effets secondaires neuropsychiatriques chez les enfants sous délamanide, notamment des cauchemars, des terreurs nocturnes et des hallucinations. Les familles doivent être informées de ces possibilités et l'enfant doit être surveillé pour des problèmes de sommeil et/ou des changements de comportement. |
| Ethambutol | Vision des couleurs, acuité visuelle |  |
| Éthionamide/prothionamide | Fonction hépatique, TSH/T4 |  |
| Isoniazid | Fonction hépatique, neuropathie périphérique | Doit être administré avec de la vitamine B6 |
| Lévofloxacine | Électrolytes, intervalle QTcF | Moins susceptible de provoquer un allongement de l'intervalle QTcF que la moxifloxacine |
| Linézolide | Acuité visuelle, vision des couleurs, formule sanguine complète, neuropathie périphérique |  |
| Méropénem |  |  |
| Moxifloxacine | Électrolytes, intervalle QTcF | Plus susceptible de provoquer un allongement de l'intervalle QTcF que la lévofloxacine |
| PAS | Électrolytes, fonction hépatique, TSH/T4 |  |
| Pyrazinamide | Fonction hépatique |  |

### Surveillance de l'innocuité des médicaments nouveaux et réutilisés

Les médicaments les plus récents (bédaquiline, délamanide) et les médicaments repositionnés des groupes A et B (linézolide, clofazimine) sont recommandés pour les enfants atteints de TB-MR (ces agents sont de loin préférables aux agents injectables, car les injectables peuvent entraîner une perte auditive permanente et peuvent être associés à de moins bons résultats) et ces médicaments se sont avérés sûrs et efficaces chez les adultes. Les prestataires peuvent ne pas être familiers avec les stratégies optimales de surveillance et de gestion des effets indésirables de ces médicaments chez les enfants. Les problèmes clés qui doivent être pris en compte chez les enfants prenant ces médicaments comprennent :

* Un allongement de QTcF a été rapporté avec la clofazimine, la bédaquiline et le délamanide (ainsi qu'avec les fluoroquinolones moxifloxacine et lévofloxacine). Les intervalles QTc des enfants doivent être évalués au départ et des stratégies correctives (c'est-à-dire remplacement d'électrolytes, supplémentation nutritionnelle) mises en œuvre si nécessaire. Les valeurs de QTcF sont les mêmes chez les enfants que chez les adultes. Pour les hommes, un QTcF < 450 msec est considéré comme normal et chez les femmes, un QTcF < 470 msec est considéré comme normal. La prise en charge de l'allongement de l'intervalle QTcF chez les enfants doit suivre les mêmes étapes que chez les adultes, avec évaluation des symptômes, répétition de l'ECG, remplacement des électrolytes, évaluation nutritionnelle et examen des autres médicaments et des conditions cliniques possibles. Si le patient présente des symptômes ou si le QTcF est supérieur à 500 msec, il faut suspendre les médicaments antituberculeux (généralement en commençant par les fluoroquinolones car ils ont la demi-vie la plus courte) puis éventuellement les réintroduire, en fonction de la situation clinique de l'enfant. L'ordre précis d'arrêt et de réintroduction des antituberculeux dépendra de l'état clinique de l'enfant, de la durée de son traitement et de son profil de résistance connu ou probable. Il convient de noter qu'il peut être difficile d'utiliser des sondes/électrodes pour adultes chez les enfants compte tenu de la taille de la paroi thoracique de l'enfant. Si possible, des sondes pédiatriques doivent être utilisées.
* Une toxicité médullaire se manifestant par une anémie, une thrombocytopénie ou une leucopénie peut être observée chez les enfants sous linézolide, et cette toxicité médullaire peut progresser rapidement. Une numération globulaire complète de base doit être vérifiée et répétée après 2 semaines de linézolide, puis une fois par mois. Tout symptôme indiquant une anémie, une thrombocytopénie ou une leucopénie doit inciter à effectuer une numération globulaire complète. Toute diminution d'un grade ou plus du nombre de plaquettes ou de leucocytes doit entraîner une

numération globulaire complète hebdomadaire et l'arrêt (au moins temporaire) du linézolide jusqu'à ce que d'autres causes puissent être évaluées. Le linézolide pourrait être repris à une dose plus faible s'il s'agit d'un médicament clé du schéma thérapeutique. L'anémie est couramment présente chez les enfants atteints de multirésistance (ainsi que chez les enfants séropositifs au VIH et ceux souffrant de malnutrition). Toute diminution de 1 grade doit inciter à une

surveillance plus fréquente. Toute anémie symptomatique ou anémie de grade 3 ou 4 doit conduire à l'arrêt du linézolide jusqu'à ce que d'autres causes puissent être évaluées. Le linézolide pourrait être repris à une dose plus faible s'il s'agit d'un médicament clé du traitement.

Bien qu'il existe différentes méthodes pour évaluer la gravité des anomalies hématologiques, nous recommandons ce qui suit (sur la base de la version 5.0 du CTCAE disponible sur https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\_applications/docs/ctcae\_v5\_quick\_reference\_8.5x11.pdf) dans le tableau 10 ci-dessous.

**Tableau 10 : Critères de classification de la gravité des anomalies hématologiques**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Anormalité** | **Niveau 1 (léger)** | **Niveau 2 (modéré)** | **Niveau 3 (sévère)** |
| Hémoglobine | < limites inférieures de la normale à 10 g/dL | 8.09.9 g/dL | <8,0 g/dL |
| Numération plaquettaire | < limites inférieures de la normale à 75 000 g/dL | 50 000-74 000 cellules/µl | 25 000-49 000  cellules/µl |
| Le nombre de globules blancs | Lymphocyte : < limites inférieures de la normale à 800/mm3 | 500-799/mm3 | 200-499/ mm3 |
|  | Neutrophile : < limites inférieures de la |  |  |
|  | normale à 1500/mm3 | 1000-1499/mm3 | 500-999/mm3 |

* La neuropathie périphérique peut être causée par le linézolide. Tous les enfants et leurs soignants doivent être interrogés sur tout symptôme de neuropathie ou si l'enfant a des problèmes : trébuche, marche sur des choses, etc. Tous les enfants doivent subir un examen du système nerveux périphérique, en particulier des réflexes, vérifié et documenté à chaque visite. S'il existe des signes ou des symptômes de neuropathie périphérique, le linézolide doit être arrêté tandis que d'autres causes de neuropathie sont recherchées. Le linézolide pourrait être repris à une dose plus faible s'il s'agit d'un médicament clé du schéma thérapeutique.
* La névrite optique peut également être causée par le linézolide. Le premier signe de ceci est généralement une perte d'acuité visuelle. Les enfants doivent faire tester leur vision au départ - à l'aide d'outils adaptés à leur âge, y compris des tableaux d'images, le suivi d'objets et des réponses papillaires - et mensuellement pendant le linézolide. Toute modification de l'acuité visuelle doit faire l'objet d'un examen plus approfondi et le linézolide doit être suspendu. Des corticostéroïdes doivent être administrés en cas de risque de neuropathie optique car ceux-ci peuvent épargner la vision. Le linézolide doit être arrêté et non réintroduit si aucune autre cause des modifications de la vision ne peut être trouvée.
* Des changements de couleur de la peau/une hyperpigmentation sont généralement observés avec la clofazimine. Bien que cela disparaisse plusieurs mois après l'arrêt du traitement, les patients et leurs familles doivent en être informés. Les changements cutanés peuvent être pénibles et conduire à la divulgation par inadvertance du statut tuberculeux.
* Le délamanide a été associé à des effets secondaires neuropsychiatriques, notamment des cauchemars, des terreurs nocturnes et des hallucinations. Les familles et les enfants doivent être informés de ces effets secondaires possibles. Une surveillance de routine du sommeil, du comportement et de l'humeur doit être effectuée par des professionnels de la santé, et si des problèmes se développent, le délamanide peut être suspendu ou interrompu si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement. Bien que les cauchemars et les terreurs nocturnes puissent être courants chez les enfants en fonction de leur âge, ceux qui commencent par un traitement et se résorbent avec la suspension du délamanide sont plus susceptibles d’être un effet secondaire du médicament.

**Tableau 11 : Identification et gestion des événements indésirables**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Type d'événement indésirable** | **Médicaments probablement coupables** | **Identification** | **Gestion** |
| Hépatotoxicité | Pyrazinamide, rifampicine, éthionamide/prothionamide, bédaquiline, PAS, clofazimine, délamanide | Foie sensible, ictère visible | Arrêter tous les médicaments si ALT/AST > 5 fois la limite supérieure de la normale (7-55 U/L pour ALT et 8-33 U/L pour AST) ;  Attendre que la fonction hépatique revienne à la normale ; réintroduire les médicaments un par un de manière séquentielle, tous les 2 jours en surveillant la fonction hépatique avant d'introduire le médicament suivant. Les médicaments les moins hépatotoxiques doivent être  ajoutés en premier : E-Cfz-Lzd, Mfx/Lfx, Dlm. Introduire ensuite les plus hépatotoxiques un par un tous les trois jours : Bdq, Eto-H-Z tout en surveillant les tests de la fonction hépatique après chacun d’eux pour identifier le médicament responsable |
| Problèmes visuels | Éthambutol, linézolide | Tests réguliers (c'est-à-dire de base et mensuels) avec diagramme de Snellen et Ishihara (ou mesure adaptée à l'âge, y compris les réponses papillaires et la réponse « fixer et suivre » chez les enfants de < 2 ans et les diagrammes de symboles chez les enfants âgés de 3 à 5 ans) | Arrêter l'éthambutol ou le linézolide (et ne pas réintroduire), référer le patient à un ophtalmologiste pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies, commencer la prednisone (1 mg/kg/jour avec réduction planifiée) et remplacer par un autre médicament. |
| Anémie | Linézolide | La surveillance mensuelle du CBC est essentielle pour les enfants sous linézolide | Si modérée à grave, arrêter le linézolide jusqu'à la résolution de l'anémie. Pourrait recommencer à une dose plus faible (c.-à-d. 10 mg/kg une fois par jour)  Un traitement plus court de linézolide pourrait être envisagé chez les jeunes enfants |
| Thrombocytopénie | Linézolide | La surveillance mensuelle du CBC est essentielle pour les enfants sous linézolide | Si elle est modérée à grave, arrêter le linézolide jusqu'à ce que la thrombocytopénie se résorbe. Pourrait recommencer à une dose plus faible (c.-à-d. 10 mg/kg une fois par jour)  Un traitement plus court de linézolide pourrait être envisagé chez les jeunes enfants |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Type d'événement indésirable** | **Médicaments probablement coupables** | **Identification** | **Gestion** |
| Leucopénie | Linézolide | La surveillance mensuelle du CBC est essentielle pour les enfants sous linézolide | Si modérée à grave, arrêter le linézolide jusqu'à ce que la leucopénie se résorbe. Pourrait recommencer à une dose plus faible (c.-à-d. 10 mg/kg une fois par jour)  Un traitement plus court de linézolide pourrait être envisagé chez les jeunes enfants |
| Problèmes auditifs | Amikacine, streptomycine, | Identifiés par audiométrie ou problèmes de communication | Arrêt du médicament injectable si perte auditive > 26 dB (Grade 1), substitution par un médicament alternatif tel que le délamanide.  Les agents injectables ne doivent pas être utilisés si la perte auditive ne peut pas être formellement surveillée par audiométrie |
| **Dysfonctionnement thyroïdien** | Éthionamide/prothionamide, PAS | Tests sanguins réguliers (TSH), hypothyroïdie clinique ou goitre | Envisager une supplémentation en thyroxine en cas   1. d'hypothyroïdie clinique ou 2. d'augmentation de la TSH et de diminution de la fT4 ;   Les enfants éliminent la thyroxine plus rapidement que les adultes, de sorte que les doses de remplacement quotidiennes peuvent être plus élevées.  Enfants (4-15 ans) : 4 mcg/kg/jour (la dose maximale est de 200 mcg).  Nourrissons (1-3 ans) : 10-15 mcg/kg/jour (la dose maximale est de 200 mcg).  Surveiller la TSH tous les mois et augmenter la dose de 25 mcg jusqu'à ce que la TSH se normalise (TSH < 5 mUI/L).  Si la TSH est élevée et la fT4 normale, répéter le test dans 1 mois.  Le dysfonctionnement thyroïdien se résout à l'arrêt de  l’agent responsable. Le remplacement hormonal doit se poursuivre au moins 2 à 3 mois après la fin du traitement contre la TB pharmacorésistante. |
| **Troubles électrolytiques (hypokaliémie)** | Amikacine, streptomycine, kanamycine, capréomycine | Tests sanguins réguliers (potassium) | Si le potassium est bas, il faut le remplacer par du potassium oral et envisager également de remplacer  le magnésium. si c’est le potassium < 2,5 m eq hospitaliser et remplacer l’intraveineuse. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Type d'événement indésirable** | **Médicaments probablement coupables** | **Identification** | **Gestion** |
| **Insuffisance rénale** | Amikacine, streptomycine, | Tests sanguins réguliers, symptômes d'hyperkaliémie | Si la créatinine augmente ou si le potassium est élevé, les injections doivent cesser. Remplacer par un autre médicament, doser trois fois par semaine ou réduire la dose. |
| **Éruption cutanée sévère (SJS)** | Tout médicament, bien que certains médicaments soient plus susceptibles de provoquer une éruption cutanée, comme le PZA | Éruption cutanée sévère, desquamation des muqueuses, enfant malade | Arrêter tous les médicaments ;  Attendre que l'état clinique s'améliore;  Réintroduire les médicaments un par un de façon séquentielle, tous les 2 jours, avec un suivi clinique. |
| **Nausée et vomissements** | Éthionamide/prothionamide, PAS | Cliniquement | Envisager de séparer le dosage de l'éthionamide/prothionamide et également du PAS des  autres médicaments en le donnant le soir ;  Envisager de réduire la dose d'éthionamide/prothionamide et d'augmenter graduellement la dose jusqu'à la dose complète sur 2 semaines.  En cas d'apparition de nausées et de vomissements, il convient également d'envisager une hépatotoxicité, une hépatite, une pancréatite ou une augmentation de la pression intracrânienne. |
| **Neuropathie périphérique** | Isoniazide, linézolide, moins fréquemment cyclosérine | Cliniquement | Donner de la pyridoxine.  En cas de neuropathie cliniquement évidente, arrêter le linézolide ou l'isoniazide et les remplacer par un autre agent efficace (c'est-à-dire le délamanide). Pourrait envisager de réintroduire le linézolide à une dose plus faible, mais doit surveiller plus fréquemment et arrêter le linézolide si des signes ou des symptômes progressent ou réapparaissent.  Peut être difficile à surveiller chez les jeunes enfants, donc un traitement plus court de linézolide pourrait être envisagé chez les jeunes enfants. |
| **Diarrhée** | PAS | Cliniquement | Considérer d'autres causes ; favoriser l'hydratation ; réduire la dose ; envisager une substitution médicamenteuse  Envisager le lopéramide s'il n'y a pas de sang dans les selles ou pas de fièvre. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Type d'événement indésirable** | **Médicaments probablement coupables** | **Identification** | **Gestion** |
| **Problèmes neuropsychiatriques** | Térizidone, cyclosérine, délamanide, isoniazide, lévofloxacine, moxifloxacine, | Convulsions, maux de tête, changements de comportement, dépression, troubles du sommeil | Vérifier que le dosage est correct ; arrêter le médicament probablement coupable ; si les symptômes persistent, réintroduire et arrêter le prochain médicament le plus probable ; Si les symptômes sont graves ou persistants, arrêter tous les médicaments probables ou réduire la dose. |
| **Problèmes articulaires** | Pyrazinamide, lévofloxacine, moxifloxacine | Cliniquement | S’assurer que le dosage est correct ;  Envisager de réduire la dose/d'arrêter le médicament potentiellement coupable.  Administrer des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par ex. l’ibuprofène. Si un gonflement aigu, une rougeur et une chaleur sont présents dans une articulation, envisager une aspiration pour le diagnostic  de goutte, d'infections, de maladies auto-immunes, d'arthrite tuberculeuse, etc. |
| **Sites d'injection douloureux** | Amikacine, streptomycine, | Cliniquement | Ajouter l'anesthésique local au médicament en volumes égaux ; Varier le site d'injection quotidiennement ; Envisager d'arrêter l'injection et de la remplacer par un autre agent ; Si grave, envisager de fractionner la dose et d'en administrer la moitié à deux sites différents. |
| **Allongement de l'intervalle QTc** | Moxifloxacine, bédaquiline, clofazimine, delamanide | Évaluation mensuelle par ECG  Évanouissement, accélération du rythme cardiaque et douleurs thoraciques intenses  Un intervalle QTc est considéré comme allongé s'il est > 500 msec ou s'il est  > 50 msec et que le patient présente des symptômes | Répéter l'ECG ;  Vérifier et remplacer, au besoin, répéter le test  Passer en revue les médicaments auxiliaires pour voir s'ils prolongent l'intervalle QTc ; si c'est le cas, arrêter le médicament probablement coupable ;  Vérifier la thyroïde (s’il s’agit d’une hypothyroïdie, traiter en conséquence) ; Arrêter la moxifloxacine et réévaluer ; si l’hypothyroïdie se prolonge, arrêter la clofazimine ou la bédaquiline. |
| **Pigmentation/décoloration de la peau** | Clofazimine | La peau devient brun plus foncé ou orange pendant la prise du médicament et peut aussi devenir très sèche | Rassurer le patient sur le fait que cela s'améliorera 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement et que la peau retrouvera sa couleur normale ;  Si la peau est sèche, utiliser des crèmes hydratantes. |

## Conditions comorbides

Les enfants atteints de tuberculose multirésistante souffrent souvent d'autres affections. Celles-ci peuvent être préexistantes ou se développer à la suite de leur tuberculose multirésistante ou peuvent être associées à leur tuberculose multirésistante. Les affections comorbides courantes observées chez les enfants atteints de tuberculose multirésistante comprennent le VIH, le diabète sucré, les problèmes orthopédiques et les maladies réactives des voies respiratoires. Dans chacun de ces cas, les enfants réussissent mieux en termes de résultats de TB-MR lorsque leurs conditions comorbides sont également traitées et contrôlées

de manière agressive. La prise en charge des conditions comorbides doit suivre ces principes :

* La prise en charge doit avoir lieu en même temps que le traitement de la TB-MR ; attendre que le traitement contre la TB-MR se termine ou passer à une phase de « continuation » expose le patient à un risque de mauvais résultats dans les deux cas.
* La prise en charge doit être assurée dans un cadre intégré facilitant les soins pour le patient et réduisant le risque de TB-MR dans d'autres cadres cliniques (c.-à-d. clinique du diabète, clinique de l'asthme).
* Des précautions doivent être prises pour éviter de donner des médicaments avec des toxicités qui se chevauchent lorsque cela est possible.

Un algorithme détaillé sur la prise en charge des enfants atteints de comorbidité du VIH est inclus dans ce guide de terrain. Pour les autres conditions comorbides, nous recommandons ce qui suit:

* Le diabète sucré: Les résultats de la glycémie peuvent fluctuer dans le cadre d'une tuberculose multirésistante aiguë et, par conséquent, une surveillance plus fréquente de la glycémie est nécessaire. Les médicaments pour le diabète peuvent devoir être ajustés dans cette phase initiale. En outre, les médicaments couramment utilisés pour traiter la tuberculose peuvent exacerber les problèmes de contrôle de la glycémie et pourraient avoir des toxicités qui se chevauchent avec la maladie elle-même (par exemple, la neuropathie périphérique) et avec les schémas thérapeutiques du diabète (par exemple, les antihyperglycémiants oraux). Les patients peuvent avoir besoin d'ajuster leur dose d'insuline pour un contrôle plus strict, en particulier dans les premiers stades du traitement. De plus, les patients doivent recevoir suffisamment de calories pour assurer un gain de poids sain.
* Maladie réactive des voies respiratoires: La tuberculose multirésistante active peut exacerber une maladie réactive des voies respiratoires existante ou provoquer une maladie réactive des voies respiratoires. Les bronchodilatateurs doivent être utilisés à la fois pour les situations de maintenance et de sauvetage. Les corticostéroïdes inhalés peuvent être utilisés en toute sécurité chez les enfants atteints de tuberculose multirésistante.
* Problèmes orthopédiques: Les enfants peuvent développer une tuberculose de la colonne vertébrale ou des articulations, nécessitant l'utilisation d'attelles ou d'autres dispositifs de soutien. Les enfants peuvent également avoir besoin d'une thérapie physique dans le cadre de leur rétablissement. Dans la mesure du possible, des matériaux locaux doivent être utilisés pour les dispositifs, et des schémas thérapeutiques simples de physiothérapie (par exemple, des battements de poitrine) pouvant être effectués à domicile doivent être conçus.
* Tous les enfants atteints de tuberculose multirésistante devraient recevoir un complément complet de vaccins. Il est important de vérifier les vaccinations à chaque rendez-vous.
* Le COVID-19, le syndrome clinique causé par le SRAS-CoV-2, est apparu comme une cause majeure de morbidité et de mortalité mondiales en 2020 et peut affecter les enfants de tous âges. Il existe des données suggérant que les personnes atteintes de tuberculose ont un taux de morbidité et de mortalité plus élevé

s'ils développent le COVID-19, et donc les enfants vivant avec la tuberculose multirésistante doivent être prioritaires pour la vaccination et les mesures préventives contre le COVID-19. Les enfants doivent être testés pour le COVID-19 s'ils présentent des signes et des symptômes de la maladie. Bien que les données montrent que la plupart des enfants ne développent pas de COVID-19 sévère, s'ils sont hospitalisés avec le COVID-19 et également sous traitement pour la tuberculose multirésistante, leur traitement contre la tuberculose multirésistante doit être poursuivi

et ils doivent recevoir de la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes conformément aux protocoles de prise en charge clinique de la COVID-19. Le traitement des enfants atteints de tuberculose multirésistante en dehors du cadre hospitalier peut être un moyen de réduire la transmission nosocomiale de la COVID-19, et des approches thérapeutiques décentralisées et centrées sur la famille pour soutenir les enfants et les adolescents de la communauté peuvent contribuer au contrôle de l'infection.

**Illustration 5: Algorithme de Prise en charge des Enfants sous Traitement contre la Tuberculose Multirésistante et le VIH**

Commencez le traitement contre la tuberculose multirésistante dès que possible. Visez à commencer le HAART 2 semaines après le début du traitement de la tuberculose multirésistante (sauf s'il y a une tuberculose multirésistante du SNC, auquel cas l'initiation du HAART doit être différée)

**ENFANT DIAGNOSTIQUÉ AVEC tuberculose multirésistante**

L'enfant est séropositif et déjà sous HAART

L'enfant est déclaré séropositif ou connu comme étant séropositif mais pas encore sous HAART

Commencez le traitement contre la tuberculose multirésistante dès que possible. Vérifiez le nombre de CD4, la charge virale et envisager un éventuel échec du HAART

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Éviter si possible ou surveiller de près:   * La bédaquiline ne peut pas être utilisée avec l'éfavirenz et les inhibiteurs de l'intégrase doivent être envisagés pour tous les enfants sous traitement contre la tuberculose multirésistante. Si un inhibiteur de l'intégrase ne peut pas être utilisé, alors le lopinavir/ritonavir doit être envisagé pendant le traitement par la bédaquiline | Surveiller les signes de syndrome de reconstitution immunitaire (aggravation paradoxale des symptômes dans le cadre du traitement): Aggravation des symptômes ou des signes (respiratoires ou lymphadénopathies), fièvre, perte de poids, douleurs abdominales | |
|  | Envisagez des stéroïdes si un IRIS est détecté. Si grave ou menaçant le pronostic vital, envisager  d’arrêter le HAART et le redémarrer lorsque la tuberculose multirésistante est mieux établie |
|  |
|  | |

HAART: traitement antirétroviral hautement actif; MDR-TB: tuberculose multirésistante; SNC: système nerveux central, IRIS: Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire

## Suivi Nutritionnel des Enfants atteints de tuberculose multirésistante

L'amélioration de l'état nutritionnel est l'un des indicateurs clés du suivi clinique chez les enfants traités pour la tuberculose multirésistante. Si l'état nutritionnel d'un enfant ne s'améliore pas pendant qu'il est traité pour la tuberculose multirésistante, cet enfant a peu de chances d'obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant.

Il existe plusieurs façons de surveiller l'état nutritionnel d'un enfant sous traitement contre la tuberculose multirésistante. Une mesure de référence du poids, de la taille et du périmètre brachial (MUAC) doit être effectuée chez tous les enfants atteints de tuberculose multirésistante. Le PB est un indicateur de malnutrition aiguë; si une telle malnutrition est présente, des interventions nutritionnelles aiguës sont nécessaires, selon les normes locales. Lors du suivi mensuel, la taille et le poids doivent être évalués. Le poids pour l'âge et le poids pour la taille doivent être tracés pour tous les enfants entre 0 et 5 ans, et la source de masse corporelle (IMC) doit être tracée pour tous les enfants entre 5 et 19 ans. Bien qu'il existe de nombreuses méthodes qui peuvent être utilisées pour évaluer l'état nutritionnel, ce qui est important dans le suivi des patients atteints de tuberculose multirésistante est que leurs centiles s'améliorent avec le temps et ne diminuent à aucun moment.

Si un enfant ne présente pas d'amélioration de l'état nutritionnel, c'est le signe que sa tuberculose multirésistante n'est pas traitée de manière appropriée (ou qu'il peut exister une autre affection clinique sous-jacente qui doit être diagnostiquée et traitée). Les enfants atteints de tuberculose multirésistante ont besoin d'un apport calorique plus élevé que leurs homologues en bonne santé en raison du métabolisme actif associé à la

tuberculose multirésistante. L'absence d'amélioration de l'état nutritionnel est un indicateur précoce et clair que la tuberculose multirésistante n'est peut-être pas sous contrôle.

En plus de la tuberculose multirésistante active qui contribue au mauvais état nutritionnel, de nombreux enfants et leurs familles atteints de tuberculose multirésistante vivent souvent dans la pauvreté. Ainsi, les familles peuvent ne pas être en mesure de satisfaire leurs besoins nutritionnels de base. Le soutien nutritionnel pour les enfants et leurs familles doit être considéré comme faisant partie intégrante des soins cliniques pour les personnes atteintes de tuberculose multirésistante. Les médecins et les infirmières conseillent souvent aux enfants et à leurs parents que «l'enfant doit mieux manger.» Cependant, ce conseil n'est souvent pas suivi car la famille n'a pas accès à la nourriture.

Des conseils nutritionnels peuvent toujours être donnés dans ce cadre, et quelques conseils pratiques sont proposés ci-dessous.

Certains programmes tentent d'améliorer l'état nutritionnel en prescrivant des vitamines aux enfants atteints de tuberculose multirésistante. Ces vitamines peuvent être des sources importantes de micronutriments nécessaires, et la vitamine B6 doit être administrée à tous les enfants recevant un traitement contre la tuberculose multirésistante. Cependant, trop de vitamines peuvent augmenter la charge de pilules de l'enfant et peuvent ne pas être bien absorbées. Il est toujours préférable de donner à l'enfant des vitamines associées à des calories sous forme d'aliments. Les aliments thérapeutiques prêts à l'emploi peuvent être une forme importante de supplémentation nutritionnelle chez les enfants atteints de tuberculose multirésistante. Les programmes doivent s'efforcer de fournir aux familles un panier alimentaire suffisant pour nourrir l'enfant et les frères et sœurs afin d'éviter un fractionnement excessif des portions reçues par le patient tuberculose multirésistante seul.

### Conseils Nutritionnels Pratiques pour les Enfants et les Familles atteints de tuberculose multirésistante

On dit souvent aux enfants atteints de tuberculose multirésistante et à leurs familles que l'enfant doit «mieux manger.» Ils reçoivent peu de conseils pratiques, voire aucun, sur la façon de le faire, en particulier dans les contextes où ils n'ont pas les moyens d'acheter des denrées alimentaires. Cette section offre des conseils pratiques sur les conseils nutritionnels pour les enfants et leurs familles atteints de tuberculose multirésistante.

* Connaître les ressources de la communauté qui offrent une assistance nutritionnelle. Les programmes de lutte contre la tuberculose peuvent offrir une assistance directe aux patients et à leurs familles sous traitement contre la tuberculose multirésistante. Dans d'autres cas, d'autres groupes s'emploient à fournir un soutien nutritionnel, tels que des organisations non gouvernementales, des organisations confessionnelles et des groupes communautaires. Ces groupes peuvent donner des vivres mensuels ou trimestriels aux familles. Des groupes supplémentaires, y compris les cuisines populaires, les groupes alimentaires communautaires et les garde-manger, peuvent fournir des repas cuisinés uniques ou continus.
* Connaître les ressources du patient et de sa famille. Au lieu de leur dire de «mieux manger», posez-leur des questions sur la nourriture qu'ils mangent. Commencez par demander «combien de repas mangez-vous par jour?» Ensuite, posez des questions sur la composition des repas, qui mange en premier dans la famille, et s'il y a des aliments qu'ils évitent. Demandez spécifiquement si l'enfant est capable de boire du lait.
* Connaissez les aliments de base disponibles localement et les fourchettes de prix générales de ces aliments. Cela peut se faire en faisant une petite virée shopping dans le quartier. Une fois que la disponibilité et les coûts des aliments sont connus, les patients et les familles peuvent recevoir des conseils nutritionnels pratiques. Par exemple, au lieu de les encourager à «manger plus de protéines» ou à «manger plus de viande», recommandez-leur des œufs (qui contiennent des protéines mais sont souvent moins chers que la viande) ou différentes coupes de viande (par exemple, le foie ou le cœur) qui peuvent coûter cher. moins que les autres coupes. Si l'enfant est capable de boire du lait en poudre, la recette recommandée pour la fabrication du lait peut être « doublée » pour augmenter l'apport calorique (c'est-à-dire ajouter deux fois plus de poudre à la même quantité d'eau). Les noix, les légumineuses et l'huile sont tous des aliments riches en protéines qui peuvent être plus abordables, selon le contexte. Il en va de même pour les légumes à feuilles et verts. Découragez les familles d'acheter des suppléments vitaminiques coûteux et encouragez-les à investir plutôt dans des aliments riches en calories.
* Recommandez à la famille que l'enfant prenne plusieurs petits repas dans la journée. Il peut être accablant pour un enfant malade de s'asseoir devant une plus grande assiette de nourriture. Manger plusieurs petits repas riches en calories peut aider l'enfant à prendre du poids. Cela peut être particulièrement utile pour les enfants souffrant de nausées et de vomissements, ce qui est fréquent chez les patients sous traitement antituberculeux de deuxième ligne.



(Crédit photo Marcela Tommasi)

### Observance

L'observance du traitement contre la tuberculose multirésistante est l'une des pierres angulaires de la réussite du traitement. L'hospitalisation n'est pas nécessaire pour la plupart des enfants atteints de tuberculose multirésistante et peut en fait diminuer les taux d'observance. Comme pour les adultes, tous les enfants doivent recevoir un traitement sous DOT pour chaque dose. Le DOT en clinique peut imposer un fardeau excessif aux patients et à leurs familles, et lorsque cela est possible, le DOT à base communautaire doit être envisagé (en utilisant des agents de santé formés pour fournir un traitement à l'enfant dans le ménage ou la communauté). Dans certaines situations, une thérapie administrée par le soignant peut être envisagée aussi longtemps qu'il existe une surveillance et un soutien efficaces pour le parent/soignant. Si le DOT communautaire n'est pas réalisable, les patients doivent recevoir des incitations (par exemple, des paniers alimentaires) et des facilitateurs (par exemple, des bons de transport) pour les aider à respecter le traitement et les visites de suivi mensuelles. La fourniture du

TDO devrait aller au-delà de la «déglutition supervisée» et inclure une connaissance continue du traitement, la surveillance des événements indésirables et la fourniture d'un soutien psychosocial aux enfants et à leurs familles.

Les patients pédiatriques atteints de tuberculose multirésistante sont confrontés à des défis particuliers en matière d'observance. Les très jeunes enfants peuvent ne pas être capables ou désireux d'avaler des comprimés. Les patients adolescents peuvent utiliser la non-observance comme un moyen d'affirmer leur indépendance. Il est important de reconnaître que les stratégies d'adhésion devront être adaptées à chaque patient et peuvent changer au fil du temps, même pour le même patient. Certains principes communs doivent être suivis pour améliorer l'observance chez les patients pédiatriques atteints de tuberculose multirésistante. Ceux-ci incluent:

* Une éducation du patient adaptée à l'âge de l'enfant et du soignant. C'est une partie extrêmement importante de l'observance. Le niveau d'informations fournies et la manière dont elles sont fournies devront être adaptés en fonction de l'âge de l'enfant et du stade où il se trouve dans son parcours de traitement.
* Évitez l'utilisation de contentions physiques et de sondes nasogastriques dans la mesure du possible. L'évitement peut ne pas être possible dans tous les contextes. Lorsque des dispositifs de contention ou des sondes nasogastriques sont nécessaires, une évaluation quotidienne des besoins continus doit être effectuée.
* L'observance doit être abordée comme une relation, et les patients pédiatriques ont offert un certain contrôle sur le processus dans la mesure du possible (c'est-à-dire tenir la cuillère ou le distributeur de médicaments avec le prestataire; décider de l'ordre dans lequel prendre les médicaments).
* Il peut être pratique de doser tous les médicaments en même temps, mais cela peut être accablant pour les enfants. Une administration biquotidienne peut être envisagée pour certains médicaments (par exemple, la cyclosérine, l'éthionamide). Même avec une dose unique par jour, la moitié des comprimés pourraient être administrés le matin et l'autre moitié le soir, à condition que les patients ne reçoivent pas le même médicament plus d'une fois en 24 heures.
* La substitution de médicaments pour améliorer l'observance (c'est-à-dire le remplacement d'un médicament efficace par un autre dans un schéma thérapeutique réussi pour aider à la gestion des événements indésirables) peut être envisagée, à condition que la substitution ne compromette pas l'intégrité du schéma thérapeutique.
* L'observance pédiatrique dépend des soignants. Ils doivent être impliqués à toutes les étapes et aider à prendre des décisions sur l'amélioration de l'observance. Des outils de conseil centrés sur la famille ont été développés par Sentinel Project et peuvent être demandés en envoyant un courrier électronique à [tbsentinelproject@gmail.com.](mailto:tbsentinelproject@gmail.com)
* Des incitations devraient être fournies aux enfants sur une base quotidienne ou hebdomadaire, en fonction de leur âge. Cela peut être aussi simple qu'une marque positive sur un tableau mural, chanter une chanson préférée ou manger un aliment spécial. Pour les adolescents, les minutes/données de téléphonie mobile se sont révélées être une puissante incitation. Des incitations devraient également être fournies aux soignants.

Il est important de se rappeler que les enfants sont souvent beaucoup plus adhérents que les prestataires ne l'imaginent. La non-observance peut également être un signe de détresse psychologique ou émotionnelle, et un soutien social doit être apporté à la fois à l'enfant et à la personne qui s'en occupe.

Même avec un traitement efficace contre la tuberculose multirésistante, certains enfants développeront une maladie pulmonaire chronique post-TB, y compris une maladie réactive des voies respiratoires/asthme. Tous les enfants doivent être évalués pour une maladie pulmonaire post-TB après la fin du traitement de la tuberculose multirésistante et bénéficier d'un traitement et d'un soutien appropriés, y compris la réadaptation pulmonaire.



**POINTS CLÉS :**

* Les enfants d'âges différents auront des besoins d'observance différents, et les besoins d'observance changent avec le temps.
* Des partenariats adaptés à l'âge avec les enfants et leurs soignants sont essentiels pour améliorer l'observance.
* Certains effets indésirables sont graves (c'est-à-dire thrombocytopénie, neuropathie), et si des modifications du traitement peuvent être apportées sans affecter l'intégrité du schéma thérapeutique, elles doivent être envisagées.
* Les facteurs familiaux qui affectent l'observance pédiatrique doivent être pris en compte. Les outils de conseil axés sur la famille et les rendez-vous médicaux familiaux peuvent aider à soutenir l'ensemble du ménage pendant le traitement.

*(Crédit photo Jennifer Furin)*

## Exemples de cas : Adhésion

### Zimbabwe

Liswelicha est un garçon de 11 ans atteint de tuberculose multirésistante. Il commence un régime anti-tuberculose multirésistante basé sur son DST qui consiste en Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Il commence ses médicaments à l'hôpital et s'en sort bien au début, mais après plusieurs épisodes de vomissements, il refuse de prendre le «brun» (c'est-à-dire la clofazimine) parce que «ça sent mauvais, ça me fait mal au ventre et les autres enfants se moquent de moi. peau depuis que j'ai commencé celle-là.» Il essaie de s'enfuir de l'hôpital et se retrouve une fois dehors sur la route à la recherche d'un taxi. Il est catégorique sur le fait que le problème est la clofazimine et il commence à avoir des vomissements anticipés de tous ses médicaments. Des tentatives sont faites pour le retenir et le forcer à avaler la clofazimine, mais il continue de vomir et se débat fortement. Une sonde nasogastrique est placée, mais il la retire dans l'heure, même avec les deux mains retenues.

Une infirmière parle avec Liswelicha, et il déclare à nouveau que c'est la «pilule brune» avec laquelle il a un problème. Il dit qu'il prendra tous ses autres médicaments — «même une piqûre» — tant qu'il n'aura pas à prendre la clofazimine. Un examen de son DST confirme la sensibilité à la cyclosérine, et l'hôpital dispose d'un approvisionnement adéquat. Son clofazimine est arrêtée, la cyclosérine est démarrée, et Liswelicha devient adhérent, et ses problèmes de comportement se résolvent.

Liswelicha est sortie de l'hôpital et se porte bien pendant 7 mois, avec une observance documentée à 100%. Il se rend quotidiennement dans une clinique locale pour prendre ses médicaments. La clinique appelle dans son dixième mois de traitement et dit qu'il n'est pas venu depuis la semaine dernière. Une visite à domicile est effectuée et sa mère note qu'il a déménagé dans un camp pour garçons cherchant du travail en ville. Liswelicha est retrouvé lors d'une visite au camp et déclare qu'il n'a plus besoin de ses médicaments car il se sent bien. Il note également que maintenant qu'il a 12 ans, il doit travailler pour gagner de l'argent pour sa famille. Une réunion a lieu avec Liswelicha et sa mère, et il accepte de rentrer chez lui et de terminer son traitement. La clinique accepte d'offrir à sa famille un panier alimentaire mensuel pour chaque mois pendant lequel Liswelicha reste en thérapie. Il termine 18 mois de traitement puis part émigrer dans un autre pays pour travailler

### Géorgie

Nino est une fillette de 2 ans et de 10 kg qui suit un traitement contre la tuberculose multirésistante. Son père avait confirmé la tuberculose multirésistante et est décédé alors qu'il suivait une thérapie. Nino est à l'hôpital pour son traitement, et elle est mise sous Bdq-Lzd-Lfx-CS-Cfz, car son père avait une résistance à l'isoniazide, à la rifampicine et à l'éthambutol. Nino est assez malade et a de gros problèmes pour vomir ses médicaments. Parce qu'elle est à l'hôpital, ses infirmières et ses soignants sont en mesure d'espacer ses médicaments tout au long de la journée, car le volume des médicaments à lui seul peut la faire vomir. Elle a également développé une diarrhée et souille ses vêtements au moins trois fois par jour. Elle pleure et refuse de quitter sa chambre. Sa mère est désemparée et menace de ramener Nino à la maison.

Les médecins examinent ses médicaments, mais aucun des effets secondaires n'est typique des médicaments de son régime de traitement. Ils traitent ses symptômes avec de la réhydratation et du lopéramide et elle s'améliore. Un groupe caritatif a apporté des poupées à l'hôpital et Nino est enchanté par une petite poupée. Les infirmières utilisent la poupée pour apaiser Nino quand elle pleure, et elle développe un jeu où elle fait semblant de donner des médicaments à la poupée quand elle doit prendre les siens. Nino pleure toujours, mais sa poupée lui permet de se réconforter et de jouer certaines de ses peurs. Elle termine 9 mois de thérapie, et elle et sa poupée sont guéries.

### Populations particulières

*Nouveau-né(e)s*

Les nouveau-nés (c'est-à-dire un bébé de moins de 28 jours) sont exposés à un risque élevé d'infection et de maladie tuberculeuses, y compris la tuberculose multirésistante, et il existe peu de données ou d'expérience dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante chez ces enfants vulnérables. En général, si une femme est atteinte de tuberculose multirésistante et que la culture est positive au cours du dernier mois de grossesse, on peut présumer que le nouveau-né a été exposé à la tuberculose multirésistante. Le bébé peut contracter la maladie, contractée soit congénitalement in utero, soit postnatale par propagation aérienne. Bien qu'il existe des données limitées sur la prise en charge de la tuberculose multirésistante pendant la grossesse, l'expérience clinique suggère que les femmes peuvent être traitées avec la plupart des médicaments couramment utilisés contre la tuberculose multirésistante, y compris les nouveaux agents, le délamanide et la bédaquiline. Cependant, les injectables doivent être évités, en raison de leurs effets néfastes

sur l'oreille fœtale en développement. Les décisions thérapeutiques concernant le traitement de la tuberculose multirésistante pendant la grossesse doivent peser les risques de tuberculose multirésistante non traitée — y compris le décès de la mère et la transmission au nouveau-né — par rapport aux risques d'exposition du nouveau-né à la toxicité des médicaments de deuxième intention. Dans la grande majorité des situations, le traitement de la tuberculose multirésistante pendant

la grossesse est privilégié. La pyridoxine (vitamine B6) doit être administrée à toutes les femmes enceintes traitées pour la tuberculose multirésistante.

En ce qui concerne la prise en charge des bébés nés de femmes atteintes de tuberculose multirésistante, ils doivent être évalués à la naissance pour déceler les signes ou symptômes de la maladie active, puis régulièrement. Le TST et les TLIG ont une utilité très limitée chez les nouveau-nés. Des choses compliquées, les nouveau-nés sont plus susceptibles de développer une maladie disséminée et de présenter des symptômes de tuberculose non classiques,

y compris l'irritabilité, la mauvaise alimentation, la splénomégalie et l'hépatomégalie. Pour confirmer un diagnostic de tuberculose multirésistante chez un nouveau-né dont la mère a eu une tuberculose multirésistante active pendant la grossesse, le placenta doit être examiné à la recherche d'indications pathologiques de TB. Des études diagnostiques supplémentaires chez les bébés suspectés de tuberculose multirésistante doivent inclure une aspiration gastrique immédiate, puis 3 aspirations gastriques supplémentaires, une ponction lombaire, des échantillons de sang, des écouvillons cutanés et d'autres écouvillons/échantillons pertinents pour l'évaluation mycobactériologique, avec radiographie pulmonaire ou autre imagerie si nécessaire indiqué. Si la maladie est suspectée, le traitement doit être commencé dès que possible et doit être basé sur le DST de la mère. Les recommandations posologiques sont les mêmes que pour les enfants plus âgés.

Les enfants nés de femmes sous traitement contre la tuberculose multirésistante doivent être allaités si la mère en est capable. De petites concentrations de médicaments de deuxième intention sont présentes dans le lait maternel, de sorte que le nouveau-né doit recevoir de la pyridoxine (vitamine B6). Les femmes qui sont toujours positives à la culture doivent porter un masque chirurgical lorsqu'elles allaitent et le bébé ne doit pas partager le lit de sa mère. Cependant, il n'est généralement pas nécessaire de séparer le couple mère-enfant dans le cadre des soins de routine contre la tuberculose multirésistante, bien que la séparation puisse être envisagée dans certaines situations pour une période aussi courte que possible. Les nouveau-nés malades et exposés doivent être

suivis de près, de préférence par un néonatologiste ou un clinicien ayant une expérience de la tuberculose multirésistante chez les nouveau-nés. Un traitement préventif doit être administré en fonction du schéma de sensibilité aux médicaments de la mère, les fluoroquinolones étant l'option idéale. Si un traitement préventif est administré, la vaccination par le BCG doit être reportée jusqu'à ce que ce traitement soit terminé, car ces médicaments tuent également le BCG et le rendent inefficace.

*Adolescent(e)s*

Les adolescents (définis par l'OMS comme les personnes âgées de 10 à 19 ans) sont souvent une population qui peut être négligée lorsqu'on parle de tuberculose multirésistante pédiatrique. Le

la présentation clinique de la tuberculose dans ce groupe et leur capacité à fournir des expectorations pour le diagnostic les amènent souvent à être considérés comme des patients adultes. Certaines études ont montré que les adolescents ont de moins bons résultats de traitement que les adultes, en particulier les adolescents co-infectés par le VIH: d'autres ont démontré des résultats équivalents ou même meilleurs lorsque les adolescents sont comparés aux adultes. Alors que les problèmes d'observance nécessitent une attention particulière dans cette population aux besoins émotionnels et sociaux changeants, les données montrent que les adolescents peuvent également avoir un taux de mortalité plus élevé que les adultes. Ces décès semblent survenir au début du traitement, suggérant un retard dans le diagnostic. Pour ces raisons, il est important de prendre en compte les besoins de cette population particulière dans le diagnostic de la tuberculose multirésistante et le soutien à l'observance. L'utilisation de clubs de soutien pour adolescents, tels que ceux qui ont été utilisés pour soutenir les adolescents séropositifs, pourrait être d'une grande utilité dans cette population.

L'OMS a publié une déclaration sur les « meilleures pratiques » pour soutenir les adolescents vivant avec la tuberculose et la tuberculose multirésistante afin que cette population vulnérable puisse recevoir des soins dans un environnement favorable. Tous les pays doivent élaborer des plans spécifiques pour ce groupe qui incluent

des modèles de soins décentralisés et intégrés qui répondent à leurs besoins sociaux et de développement uniques.

# PRISE EN CHARGE DES PERSONNES EXPOSÉES À LA tuberculose multirésistante DANS LE MÉNAGE

L'OMS suggère maintenant qu'une option pour la gestion de l'exposition des ménages à la tuberculose multirésistante est la fourniture d'un traitement préventif contre la tuberculose multirésistante au contact. Alors que des études randomisées sur le traitement optimal de ces personnes sont prévues ou en cours, les données d'observation montrent un avantage clair lorsque le traitement de l'infection par la tuberculose multirésistante (c'est-à-dire la thérapie préventive)

est fourni. Compte tenu des risques élevés associés au développement de la tuberculose multirésistante, une évaluation du rapport bénéfice/risque de la fourniture d'une telle thérapie favorise son utilisation. Une discussion détaillée à ce sujet dépasse le cadre de ce guide de terrain, mais peut être trouvée dans le document du projet Sentinel sur la façon de prendre soin des personnes exposées à la tuberculose multirésistante [(http:](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-) / [/sentinel-project.org/2018/03/29 /comment-](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-)soigner-les-personnes-exposées-a-la-tuberculose-résistante-un-guide-pratique/).

Suite à une exposition à la tuberculose multirésistante, tous les contacts familiaux doivent être évalués pour rechercher des signes de tuberculose-maladie. Si la maladie tuberculeuse est exclue, nous estimons que chaque membre du ménage devrait alors se voir proposer un traitement préventif contre la tuberculose multirésistante. Dans certains centres, seuls les enfants de moins de 5 ans ou ceux vivant avec le VIH se voient proposer une thérapie préventive. Dans d'autres, seuls les enfants de moins de 5 ans, ceux vivant avec le VIH et ceux avec un test d'infection positif (TST et TLIG) se voient proposer un traitement. Qu'ils soient traités ou non, l'un des aspects les plus importants de la prise en charge des contacts de tuberculose multirésistante est un suivi étroit (probablement tous les 3 mois au minimum) pendant au moins un an après l'exposition afin de détecter précocement les cas de TB incidente afin qu'ils puissent être traité tôt lorsque la maladie n'a pas pu se développer en gravité.

Dans la plupart des cas, le traitement préventif de la tuberculose multirésistante sera une fluoroquinolone de troisième génération telle que la lévofloxacine ou la moxifloxacine. Dans une méta-analyse, il a été constaté que la prophylaxie à base de fluoroquinolone réduisait de 90% le développement de la transmission de la tuberculose. Celui-ci peut être administré seul ou en association avec un autre médicament (tel que l'éthambutol, l'isoniazide à forte dose ou l'éthionamide).

Dans les cas de tuberculose multirésistante résistantes aux fluoroquinolones, une forte dose d'isoniazide (15-20mg/kg) pourrait être envisagée si le patient source a une mutation inhA. Sinon, le delamanide pourrait être envisagé

dans des conditions de recherche opérationnelle. Il n'existe aucune preuve à l'appui de l'utilisation du delamanide pour le traitement de l'infection par la tuberculose multirésistante, mais le médicament est testé dans le cadre d'un essai clinique sur le traitement de l'infection par la tuberculose multirésistante. Bien qu'il soit difficile de connaître l'impact précis de la COVID-19 sur la transmission de la tuberculose dans la population générale, il est probable que la transmission domestique du

dépistage des symptômes 2 seul ou du dépistage des symptômes et du CXR

Soit par le biais d'une visite à domicile, à la clinique ou à la fois

la tuberculose et la tuberculose multirésistante ont augmenté pendant la COVID-19. En effet, le diagnostic a souvent été retardé, les gens ont dû s'abriter chez eux pendant les fermetures, les gens ne portaient pas de masques à la maison et l'insécurité alimentaire et financière a augmenté. Par conséquent, les membres du ménage des personnes nouvellement diagnostiquées avec la tuberculose multirésistante peuvent être exposés à un risque accru et pourraient bénéficier davantage du traitement préventif de la tuberculose multirésistante.

La durée optimale du traitement préventif de la tuberculose multirésistante est inconnue, mais notre expérience suggère qu'une durée de 6 mois est appropriée. Voir l'Annexe C pour le Formulaire de Gestion des Contacts.

**Illustration 6. Algorithme de Prise en charge Suggéré pour les Enfants Contacts des Patients atteints de tuberculose multirésistante\***

Préoccupations soulevées

vestigation

de

Référez-vous pour

dans

maladie tuberculeuse

TB

maladie

**CAS SOURCE INFECTIEUX DE tuberculose multirésistante IDENTIFIÉ 1**

**IDENTIFIER TOUS LES CONTACTS**

**DÉPISTAGE DE TOUS LES CONTACTS POUR LA MALADIE DE LA TB**

Pas de préoccupations

Pas de maladie tuberculeuse

* RMR-TB: 6 mois isoniazide3
* TB-HMR: 4 mois de rifampicine
* tuberculose multirésistante: 6 mois d'une fluoroquinolone seule ou en association avec un autre agent (éthambutol ou éthionamide)
* MDR-TB avec résistance supplémentaire à la fluoroquinolone: Isoniazide à forte dose ou envisager le délamanide

**Options:**

1. Tous les contacts du foyer
2. Décisions basées sur l'âge/le statut VIH
3. Décisions basées sur le statut TLIG/TST
4. Une combinaison

de 2 et 3

Traitements contre les Infections

Suivi étroit

Décidez qui recevra un traitement contre l'infection à la tuberculose multirésistante

1 Infectieux est défini comme un frottis Ou Xpert MTB/RIF ou Xpert Ultra TB pulmonaire à culture positive

2Toux, diminution de l'enjouement, fièvre, léthargie, anomalies osseuses ou articulaires, perte de poids

3 En cas de diagnostic par Xpert MTB-RIF, envisagez une MDR jusqu'à confirmation par test de sonde en ligne (LPA) ou DST CXR: radiographie pulmonaire; IGRA: test de libération d'interféron gamma; TCT: test cutané à la tuberculine

## Exemple de cas: Contact

### Afrique du Sud

Lelethu est une fillette de 2 ans et demi qui a été référée à votre clinique, car elle est un contact connu d'une personne atteinte de tuberculose multirésistante. La personne atteinte de tuberculose multirésistante est son oncle qui vit dans la même maison qu'elle mais qui dort dans une pièce séparée. Il avait été traité avec un traitement de première ligne pendant 5 mois avant de recevoir un diagnostic de tuberculose multirésistante et tousse depuis des mois. Il passe la plupart de ses journées avec Lelethu parce que ses deux parents travaillent pendant la journée et qu'il est son principal soignant.

La mère de Lelethu ne sait pas grand-chose sur sa tuberculose, alors vous appelez le laboratoire pour obtenir les résultats de son oncle. Vous voyez que l'oncle a eu 3+ microscopie positive de frottis d'expectoration, et sa tuberculose est résistante à l'isoniazide et à la rifampicine mais sensible aux fluoroquinolones, à l'amikacine et à l'éthionamide.

Lelethu va très bien, et pendant la consultation, elle se précipite dans la salle de clinique en jouant avec tout, et elle semble très heureuse. Sa mère vous dit qu'elle ne tousse pas et qu'elle n'a ni fièvre ni transpiration. Vous mesurez son poids, sa taille et son périmètre brachial (PB), puis vous lui demandez de consulter sa carte de santé.

Elle semble très bien grandir le long du 25e centile. L'examen clinique est tout à fait normal.

Vous décidez qu'elle devrait recevoir un traitement préventif contre la tuberculose multirésistante avec de la lévofloxacine à une dose de 15-20 mg/kg/jour pendant 6 mois. Vous demandez également un test de dépistage du VIH (même si sa mère dit qu'elle a été testée pendant sa grossesse et qu'elle s'est avérée négative). Le test de dépistage du VIH est négatif. Lelethu est examinée par l'infirmière tous les mois pour mesurer son poids, vérifier comment elle prend ses médicaments et demander s'il y a des problèmes. Tous les 3 mois, Lelethu revient à votre clinique pour être vu par une infirmière et un médecin. Elle prend sa thérapie préventive pendant 6 mois, et au douzième mois, elle est toujours en forme et en bonne santé. Son poids et sa taille ont augmenté. Elle sort alors de l'hôpital.

# CONTRÔLE DES INFECTIONS

Bien que la plupart des jeunes enfants atteints de tuberculose ne soient pas contagieux, le contrôle de l'infection est d'une importance primordiale dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante chez les enfants. Les enfants doivent être protégés contre l'infection par la tuberculose multirésistante à la fois dans l'établissement de santé et à domicile. Les enfants atteints de tuberculose multirésistante doivent être pris en charge en toute sécurité d'une manière qui ne cause pas de stress psychosocial inutile et évite d'en faire des victimes de stigmatisation. Les enfants atteints de tuberculose multirésistante réussissent généralement mieux à la maison et lorsqu'ils sont en mesure de reprendre leurs activités normales, comme aller à l'école. Dans la plupart des cas, tant que l'enfant suit un traitement approprié contre la tuberculose multirésistante, le risque de transmission de la tuberculose multirésistante est faible. Cette section offre des conseils pratiques sur le contrôle des infections en établissement et le contrôle des infections à domicile/communautaire qui reconnaît la nécessité de réduire le risque de transmission de la TB-MR tout en reconnaissant les besoins de développement importants d'un enfant en pleine croissance. Cette section traitera  :

* + Dépistage des membres du ménage
  + Contrôle des infections basé sur l’établissement
  + Lutte contre les infections à base communautaire

*Dépistage des membres du ménage*

C'est une priorité urgente pour les programmes de lutte contre la tuberculose d'assurer le dépistage de tout membre du ménage exposé à la tuberculose multirésistante. Pour plus de détails sur la façon de mettre en œuvre des programmes de dépistage efficaces, veuillez vous référer au manuel du projet Sentinel sur la gestion des personnes exposées à la TB-MR dans le ménage [(http:](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-) / [/sentinel-project.org/2018/03/29/how-to- soins-aux-personnes-exposées-à-la-](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-) tuberculose-résistante-un-guide-pratique/). Il convient de noter que si un enfant reçoit un diagnostic de tuberculose multirésistante, tous les membres du ménage doivent subir un dépistage pour essayer d'identifier un patient source possible

qui peut également être mis sous traitement.

## Contrôle d’ infection basé sur l’établissement

Bien que les chambres d'isolement à circulation d'air à pression négative et les précautions soient la norme de référence dans le contrôle de l'infection tuberculeuse, il existe des mesures simples de contrôle de l'infection qui peuvent être facilement mises en place pour réduire la probabilité de transmission nosocomiale de la TB-MR. Ceux-ci incluent:

* + Faire attendre les patients à l'extérieur ;
  + Utiliser les fenêtres pour la ventilation naturelle ;
  + Avoir des zones d'attente séparées pour les patients TB et TB-MR avec des entrées et des arrivées d'air séparées ;
  + Envisager des zones d'attente séparées pour les patients qui toussent si l'espace le permet ;
  + Séparer les zones d'attente pour les cliniques ART et les cliniques TB ;
  + S'assurer que la circulation d'air est éloignée du fournisseur de soins de santé pendant la consultation ;
  + Réorganiser le mobilier de la zone de consultation pour suivre la direction du flux d'air (c'est-à-dire pour s'assurer que les prestataires de soins de santé et les salles d'attente générales sont éloignées de la direction du flux d'air contaminé);
  + Éviter de programmer les patients pour des visites de puits les jours où des patients connus atteints de TB-MR sont vus ; surtout pour les jeunes enfants
  + Veiller à ce qu'un traitement approprié soit administré et maintenu pour tous les patients tuberculeux ;
  + Demander aux patients souffrant de toux active de porter des masques chirurgicaux pour réduire la transmission, une pratique qui est devenue beaucoup plus courante à l'ère de la COVID-19
  + Éviter les hospitalisations inutiles ;
  + Faire sortir les patients sous traitement des services aussi rapidement que possible une fois qu'un traitement efficace a été commencé et peut être maintenu dans la communauté. Ceci peut se faire quelques jours à quelques semaines après le début du traitement contre la tuberculose multirésistante ;
  + Prendre des mesures spéciales de contrôle des infections lors de procédures de diagnostic hautement infectieuses telles que la collecte induite d'expectorations ;
  + Envisagez d'autres mesures de contrôle des infections environnementales telles que l'utilisation de lampes ultraviolettes.

## Exemple de cas: Contrôle d’infection

### Rwanda

Dans une clinique de soins primaires du Rwanda rural, l'infirmière note que trois patients ont été diagnostiqués et sont actuellement traités pour une tuberculose multirésistante. L'un d'eux est un enfant de 5 ans qui a été vu à la clinique il y a 6 mois avec une diarrhée. L'infirmière est très inquiète de la transmission de la tuberculose dans sa petite clinique de quatre pièces. Elle demande des bancs au gouvernement pour que les patients puissent attendre dehors, mais elle sait que cela ne fonctionnera pas pendant la saison des pluies. Elle dirige une clinique prénatale le mercredi matin et une clinique de vaccination le mercredi et le jeudi matin. Elle demande à tous les patients tuberculeux de venir pour un test d'expectoration et un DOT après 14 heures. les mercredis et jeudis, et elle laisse les fenêtres de la clinique ouvertes la nuit. Elle organise également un DOT à domicile pour ses patients atteints de tuberculose multirésistante et leur rend visite à domicile tous les mois pour effectuer des visites de suivi et prélever des échantillons. Elle demande également un petit auvent pour la clinique, afin que tous les échantillons de crachats puissent être collectés à l'extérieur, même sous la pluie.

## Lutte contre les infections à base communautaire

Les patients atteints de tuberculose multirésistante peuvent être traités en toute sécurité dans le cadre communautaire et le risque de transmission continue est faible une fois que le patient suit un traitement approprié contre la tuberculose multirésistante. Certaines mesures communautaires et familiales doivent être prises pour réduire la transmission au sein du ménage et de la communauté. Ceux-ci incluent:

* + Les patients atteints de tuberculose multirésistante devraient idéalement dormir dans une chambre séparée.
  + Les fenêtres du domicile d'un patient atteint de tuberculose multirésistante doivent rester ouvertes aussi souvent que possible.
  + Les patients atteints de tuberculose multirésistante devraient passer autant de temps à l'extérieur que possible, y compris les visites avec des amis et des membres de la famille.
  + Les patients atteints de tuberculose multirésistante doivent bénéficier d'un soutien social pour pouvoir poursuivre leur traitement contre la tuberculose multirésistante.

Les membres du ménage et de la communauté craignent souvent d'être infectés par la tuberculose multirésistante lorsqu'un enfant atteint de tuberculose multirésistante est renvoyé dans la communauté. Tant que l'enfant est maintenu sous traitement approprié contre la tuberculose multirésistante, son risque de contagion est faible. Si vous utilisez des médicaments du groupe A et qu'il n'y a pas de résistance de deuxième ligne et que les médicaments sont bien pris, la personne n'est généralement pas contagieuse après 2 semaines, elle doit reprendre ses activités normales, y compris les équipes scolaires et sportives, à condition de son état clinique permet. L'éducation doit être dispensée aux membres de la famille et aux membres clés de la communauté (c'est-à-dire les enseignants, les entraîneurs, les ministres). Cela réduira la stigmatisation et la discrimination. Les points spécifiques à aborder incluent :

* + Une fois que l'enfant est sous traitement contre la tuberculose multirésistante, il est peu probable qu'il transmette la maladie.
  + Les enfants atteints de tuberculose multirésistante peuvent partager des toilettes, des ustensiles, des balles, des outils, des crayons, etc.
  + Les enfants atteints de TB-MR se sentent mieux physiquement et psychologiquement lorsqu'ils peuvent retourner dans leur environnement et leurs activités habituels.

## Exemple de cas: Contrôle d’infection

### Pérou

Blanca est une fillette de 9 ans qui a reçu un diagnostic de TB-MR il y a 3 mois. Elle est cliniquement améliorée et prête à rentrer chez elle. Sa famille et ses amis sont heureux qu'elle revienne, mais ils craignent qu'elle ne tombe malade. Ils commencent à commérer dans le quartier, et certaines personnes menacent même de l'empêcher d'entrer dans son immeuble.

Inquiète, sa mère parle au prêtre local qui accepte de l'aider à parler de la TB-MR avec la communauté. Avec la permission de la famille, le prêtre rencontre le médecin et l'infirmière TB-MR de Blanca pour en savoir plus sur la maladie. Il prêche un sermon le dimanche avant que Blanca ne rentre à la maison dans lequel il donne à la communauté des faits sur la TB-

MR. Lui et la mère de Blanca répondent à toutes les questions des gens. L'appartement de Blanca est petit et elle ne peut pas avoir sa propre chambre à coucher. L'église fait don d'un matelas à la famille pour que Blanca puisse avoir sa propre chambre à coucher. Elle retourne à l'école une semaine

après son retour à la maison. Son professeur envoie une note à la maison sa deuxième semaine indiquant que Blanca a été punie pour avoir emprunté le crayon d'un autre enfant. La mère de Blanca s'arrange pour que le prêtre parle également avec l'école. Blanca reçoit son DOT d'un agent de santé communautaire avant d'aller à l'école tous les jours. Après 2 mois, elle s'épanouit dans la communauté et joue dans l'équipe de football des filles.



*Crédit photo: Marcela Tommasi*

# REFERENCES CHOISIES

Ce guide de terrain est destiné à fournir des conseils pratiques aux cliniciens et aux programmes prenant en charge les enfants exposés, infectés et atteints de formes de tuberculose multirésistante. Une grande partie du contenu de ce manuel provient d'opinions d'experts recueillies. En plus de l'opinion d'experts, certaines références clés ont été utilisées dans l'élaboration de ce guide. Ceux-ci incluent:

### Articles évalués par des pairs

Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, Inrig K, Schaaf HS, Marais BJ, et al. Tuberculose résistante aux médicaments : directives pédiatriques. Pediatr Infect Dis J. 2011 juin;30(6):501-5.

Cohen T, Murray M, Abubakar I, Zhang Z, Sloutsky A, Arteaga F, et al. Introductions multiples de tuberculose multirésistante dans les ménages, Lima, Pérou. Maladies Infectieuses Émergentes. 2011 juin;17(6):969-75.

Cruz AT, Garcia-Prats AJ, Furin J, Seddon JA. Traitement de l'infection tuberculeuse multirésistante chez les enfants. Pediatr Infect Dis J. 2018 Oct; 37(10):1061-4.

Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. Prise en charge clinique des adultes et des enfants atteints de tuberculose multirésistante et ultrarésistante. Clin Microbiol Infect. 2017;23(3):131-40

Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Résultats du traitement pour les enfants atteints de tuberculose multirésistante : une revue systématique et une méta-analyse. Lancet Infect Dis. 2012 Juin;12(6):449-56.

Golla V, Snow K, Mandalakas AM, Schaaf HS, Du Preez K, Hesseling AC, et al. L'impact de la résistance aux médicaments sur le risque d'infection et de maladie tuberculeuse chez les enfants contacts familiaux : une étude transversale. Maladies infectieuses BMC. 2017;17(1):593.

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. (2018) Traitement et résultats chez les enfants atteints de tuberculose multirésistante : Une revue systématique et une méta-analyse des données individuelles des patients. PLoS Med 15(7): e1002591. https://doi.org/10.1371/ journal.pmed.1002591

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesseling AC, Achar J, et al. Nouveaux médicaments nouveaux et réutilisés pour la tuberculose pédiatrique multirésistante. Recommandations basées sur la pratique. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(10):1300-10.

Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence de la tuberculose multirésistante chez les enfants : examen systématique et estimations mondiales. Lancet. 2014;383:1572–9

Jonckheree S, Furin J. Surmonter les défis du diagnostic, de la prévention et du traitement de la tuberculose pédiatrique résistante aux médicaments. Expert Rev Respir Med. 2017;11(5):385-94.

Marks SM, Mase SR, Morris SB. Examen systématique, méta-analyse et rapport coût-efficacité du traitement de la tuberculose latente pour réduire la progression vers la tuberculose multirésistante. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15;64(12):1670-1677. doi: 10.1093/cid/cix208.

McAnaw SE, Hesseling AC, Seddon JA, Dooley KE, Garcia-Prats AJ, Kim S, et al. Essais cliniques pédiatriques sur la tuberculose multirésistante : défis et opportunités. Int J Infect Dis. 2017; 56:194-9.

Nachman S., Ahmed A., Amanullah F., et al. Vers une inclusion précoce des enfants dans les essais de médicaments antituberculeux : une déclaration de consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Juin; 15(6):711-20

Reubenson G. Tuberculose résistante aux médicaments pédiatriques : une perspective mondiale. Médicaments pédiatriques. 2011 Déc 1;13(6):349-55.

Schaaf HS, Marais BJ. Prise en charge de la tuberculose multirésistante chez l'enfant : un guide de survie pour les pédiatres. Paediatr Respir Rev. 2011 Mar;12(1):31-8.

Schaaf, HS., Garcia-Prats, A., McKenna, L. et Seddon, J. Les défis de l'utilisation de médicaments nouveaux et réutilisés pour le traitement de la tuberculose multirésistante chez les enfants. Revue d'experts en pharmacologie clinique 2018, 11(3) : 233-44.

Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Prise en charge des enfants exposés à Mycobacterium tuberculosis multirésistant. Lancet Infect Dis. 2012 Juin;12(6):469-79.

Seddon JA, Hesseling AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes, et al. Thérapie préventive pour les enfants contacts de la tuberculose multirésistante : une étude de cohorte prospective. Clin Infect Dis. 2013 Déc;57(12)1676-84.

Walters, E., van der Zalm, M., Palmer, M., et al. Xpert MTB/RIF sur les selles est utile pour le diagnostic rapide de la tuberculose chez les jeunes enfants atteints d'une maladie pulmonaire sévère. Journal des maladies infectieuses pédiatriques 2017, 36(9) : 837-43

### Livres, actes de conférence et directives cliniques

Curry International Tuberculosis Center, Département de la santé publique de Californie. Tuberculose pharmacorésistante : A survival guide for clinicians, 2011. [Consulté sur : http://[www.](http://www/) nationaltbcenter.ucsf.edu/drtb/docs/MDRTB\_book\_2011.pdf]

Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Prise en charge des contacts des patients atteints de tuberculose multirésistante et ultrarésistante. Stockholm: Centre européen de prévention et de contrôle des maladies; 2012. [Accessed at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/> Publications/201203-Guidance-MDR- TB-contacts.pdf]

Institute of Medicine (États-Unis), Académie des sciences d'Afrique du Sud. Tuberculose résistante aux médicaments chez les enfants. La menace émergente de la tuberculose pharmacorésistante dans le Sud

Afrique: Défis et solutions mondiaux et locaux : Résumé d'un atelier conjoint, Washington,

D.C.: Presse des académies nationales (États-Unis) ;2011. [Accessed at: http:// [www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) books/NBK55582/pdf/TOC.pdf]

Médecins Sans Frontières. Traiter la tuberculose pharmacorésistante : que faut-il faire ? Médecins Sans Frontières; 2011. [Accessed at: <http://www.msf.org.uk/TB_> Report\_2011.aspx]

Partners In Health. Guide PIH pour la prise en charge médicale de la tuberculose multirésistante. Boston: Partners In Health; 2003. [Accessed at: http:// parthealth.3cdn. net/9512565bbaca05aca2\_aqm6v2gyk.pdf]

Projet Sentinel sur la tuberculose pédiatrique résistante aux médicaments. Conseils cliniques rapides : L'utilisation du delamanide et de la bédaquiline chez les enfants atteints de tuberculose pharmacorésistante. Boston:

Projet Sentinel sur la tuberculose résistante aux médicaments. 2016. [Accessed at: [http://sentinel-project.](http://sentinel-project/) org/2016/05/16/advancing-access-for-new-tb-drugs-for- children/]

Organisation mondiale de la santé. Communication rapide sur les orientations mises à jour sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. août 2021. Disponible à: https:// [www.who.int/publications/i/item/9789240033450.](http://www.who.int/publications/i/item/9789240033450)

Treatment Action Group. Rapport de pipeline sur le VIH, la tuberculose et le VHC, 2018. Disponible à: [www.](http://www/) treatmentactiongroup.org/pipeline-report.

Organisation mondiale de la santé. Directives de traitement de l'OMS pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine : Mise à jour 2018. Texte pré-final. Disponible à partir de : https://[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/) publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

Organisation mondiale de la santé. Communication rapide. Changements clés dans le traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine. Août 2018.https://[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/) publications/2018/WHO\_RapidCommunicationMDRTB.pdf.

Organisation mondiale de la santé. Directives de traitement de l'OMS pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine . Mise à jour 2018. Disponible à: https://[www.who.int/tb/publications/2018/](http://www.who.int/tb/publications/2018/) WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

Organisation mondiale de la santé. Directives pour la prise en charge programmatique de la tuberculose pharmacorésistante : Mise à jour d'urgence 2008. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2008. [Accessed at: <http://whqlibdoc.who.int/> publications/2008/9789241547581\_eng.pdf]

Organisation mondiale de la santé. Prise en charge de la TB-MR : Une Guide pratique. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2008. [Accessed at: <http://whqlibdoc.who.int/> publications/2009/9789241547765\_eng.pdf]

Organisation mondiale de la santé, 2014. Orientations pour les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants. <http://apps.who.int/iris/bitstream/> handle/10665/112360/9789241548748\_eng.pdf?sequence=1

Organisation mondiale de la santé. Vers un accès universel au diagnostic et au traitement de la tuberculose multirésistante et ultrarésistante d'ici 2015 Genève, Suisse. ISBN: 978 92 4 150133 WHO/HTM/TB/2011.3. 2011.

# ANNEXE A: EXEMPLE DE FORMULAIRE D'ADMISSION

|  |  |
| --- | --- |
| **DONNÉES PERSONNELLES** | |
| Nom : | Type d’Évaluation: |
| Soignant(e): | Date de naissance : |
| Lieu de résidence: | Âge : |
| Sexe: |
| Numéro de dossier médical : |
| Telephone: |  |
| Adresse et numéro de téléphone portable (si différent de ci-dessus) : | |
| Nom de l'évaluateur : | |
| Établissement de santé : | |
| **ANTÉCÉDENTS DE LA TB** | |
| □ Jamais diagnostiqué | Année du premier diagnostic de tuberculose : |
| Avez-vous déjà reçu du BCG ?   * Oui, année(s): * Non * Inconnue | Diagnostiqué par :   * AFB □ Xpert MTB/RIF: * Culture □ Autre (précisez) * CXR |
| Probable TB-MR   * Oui □ Non | |
| Vérifiez tous les facteurs de risque qui s'appliquent :   * Contact étroit avec une TB-MR connue * Contact étroit avec une personne décédée de la tuberculose ou ayant échoué au traitement antituberculeux * Traitement précédent * Incapacité à améliorer le traitement actuel de la tuberculose | |
| Résumé de l'utilisation antérieure de médicaments antituberculeux  (marquer chaque médicament que le patient a reçu pendant > 1 mois chez un enfant ou un contact connu)   * INH □ SM □ FQ □ AMX-CLV * RIF □ KM □ THA/PTO □ CFZ * EMB □ AMK □ CS □ autre: * PZA □ CM □ PAS □ autre: | |
| **ANTÉCÉDENTS DE VACCINATION** | |
| L'enfant a-t-il été complètement vacciné pour l'âge :   * Oui * Non   Si non, quels vaccins manquent ? | Le patient a-t-il reçu le BCG ?   * Oui * Non   La cicatrice du BCG est-elle présente ?   * Oui * Non |

|  |  |
| --- | --- |
| **DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES** | |
| Actuellement à l'école :   * Oui * Non * N/A | Qui sont les principaux soignants ?  Les soignants sont-ils salariés ?   * Oui * Non   Si oui, quel est leur travail ? |
| Nombre de membres du ménage : |
| Nombre de membres du ménage au moment du diagnostic de tuberculose : |
| Nombre de membres du ménage au moment du diagnostic de TB-MR : |
| À quelle distance le patient habite-t-il de l'établissement de santé ? | Le(s) parent(s) ont-ils été testés pour le VIH ?   * Oui * Non   Si oui, date et résultat : |
| Comment le patient est-il arrivé à l'établissement de santé ? |
| Combien de temps faut-il au patient pour se rendre à l'établissement de santé ? |
| **RÉVISION DES SYSTÈMES** | |
| Cochez tout ce qui s'applique   * Toux □ Essoufflement au repos □ Gonflement ou "grosseurs" dans le cou, les bras ou l'aine * Crachat □ Essoufflement au □ Douleur vertébrale * Manque d'appétit effort □ Mal de dos * Perte de poids □ Fatigué, apathique, pas □ autre: * Bronchospasme en jouant | |
| * Hémoptysie   Plus grande quantité en ml : Date du premier épisode d'hémoptysie :  Quantité la plus récente en ml : Date de la dernière hémoptysie : | |
| Médicaments actuels : | Allergies ou effets indésirables : |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX** | | |
| Diabète   * Oui □ Non | Asthme   * Oui □ Non | Hospitalisation(s) précédente(s) ?   * Oui □ Non   Hospitalisation(s) en pneumologie ?   * Oui □ Non   Motif(s) d'hospitalisation : |
| Autre : | |
|  | | Nom de l’hôpital (ou des hôpitaux) : |
| Le patient a-t-il été testé pour le VIH ?   * Oui * Non   Si oui, date et résultat : | |  |
| Transfusion(s) antérieure(s)   * Oui * Non | | Date de la / des transfusion(s) : Indication pour la / les transfusion(s) : |
| **DÉROULEMENT DE LA NAISSANCE ET ANTÉCÉDENTS CHIRURGICAUX** | | |
| Le patient est-il né à domicile ?   * Oui * Non   La mère a-t-elle reçu des soins prénatals ?   * Oui * Non   Y a-t-il eu des problèmes lors de la naissance ?   * Oui * Non   Si oui, décrivez les : | | Chirurgie antérieure ?   * Oui * Non Procédure(s) :   Date(s) de la / des interventions chirurgicale(s) : |
|  | | Complications : |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **EXAMEN PHYSIQUE** | | | |
| T : | TA : | FC : | FR : |
| Poids : | Taille : | IMC : | PB : |
| APPARENCE GÉNÉRALE | | | |
| **Yeux et oropharynx**  Conjonctivite : | **Présence de lymphadénopathie ?**  Distension veineuse jugulaire : | **Cœur**  Tachycardie ? | **Poumons**  Sifflement ? |
| Sclère : | Thyromégalie : | Souffles ? | Râles ? |
| Oropharynx : |  | Bruits cardiaques additionnels ? | Bruits respiratoires bronchiques ? |
| **Abdomen**  Bruits intestinaux ? | **Membres**  Œdème ? | **Neuro**  État mental : | **Développement** Décrivez le développement selon l’âge : |
| Organomégalie ? | Cyanose ? | Réflexes : |  |
| Douloureux à la palpation ? | Pouls : | Force : |  |
|  |  | Démarche : |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **RÉSULTATS DES TESTS** | | | | | | | | | | | | |
| Test de sensibilité aux médicaments : | | | | | | | | | | | | |
|  | Numéro d’échantillon | Date du prélèvement | Date des résultats | Résultats BAAR (**P**os., **N**ég., **I**nconnu) | | | | Laboratoire (c.-à-d. Xpert MTB/RIF, culture, etc.) | | Résistant à | | Sensible à |
| 1 |  |  |  | P |  | N | I |  | |  | |  |
| 2 |  |  |  | P |  | N | I |  | |  | |  |
| 3 |  |  |  | P |  | N | I |  | |  | |  |
| 4 |  |  |  | P |  | N | I |  | |  | |  |
| 5 |  |  |  | P |  | N | I |  | |  | |  |
| 6 |  |  |  | P |  | N | I |  | |  | |  |
| Radiographie thoracique : | | | | | | | | | | | | |
| Autres résultats de laboratoire : | | | | | | | | | | | | |
| Interprétation / intention : | | | | | | | | | | | | |
| **RÉSUMÉ DES CONTACTS CONNUS AVEC LA TB** | | | | | | | | | | | | |
| Nom | Relation | Date du | A vécu | Historique de | | | | Est décédé | Historique | État | État | Résistant à |
| de | avec le | TB | dans le | multiples | | | | pendant | de | actuel | actuel | quels médicaments ? |
| contact | patient | de TB | même | traitements ? | | | | le | TB-MR | du | du contact |  |
|  |  |  | foyer |  | | | | traitement ? | documentée ? | RIF | TB\*\* |  |
|  |  |  | lorsque |  | | | |  |  | RIF\* |  |  |
|  |  |  | contact |  | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  | avait la TB ? |  | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  | O N I |  | O | N I |  | O N I | O N I | P N I | G T S  D I |  |
|  |  |  | O N I |  | O | N I |  | O N I | O N I | P N I | G T S  D I |  |
|  |  |  | O N I |  | O | N I |  | O N I | O N I | P N I | G T S  D I |  |
|  |  |  | O N I |  | O | N I |  | O N I | O N I | P N I | G T S  D I |  |

Sauf indication contraire, indiquez **O**ui, **N**on ou **I**nconnu. Pour l’état BAAR, indiquez **P**ositif, **N**égatif ou **I**nconnu.

\*\* Pour l’état actuel, indiquez ***G***uéri, en cours de **T**raitement, **S**ymptomatique mais pas en cours de traitement, **D**écédé ou **I**nconnu

**ANNEXE B1 : MÉDICAMENTS UTILISÉS POUR TRAITER LA TB-MR**

|  |  |
| --- | --- |
| Bédaquiline (Bdq) Comprimé, 100 mg |  |
| Délamanide (Dlm) Comprimé, 50 mg |  |
| Linézolide (Lzd) Comprimé, 600 mg | Graphical user interface, text, application  Description automatically generated |
| Lévofloxacine (Lfx) Comprimé de 250 mg, comprimé dispersible de 100 mg |  |
| Éthionamide (Eto) Forme : comprimé  Dose : 250 mg ou 125 mg en comprimé dispersible |  |
| Amoxicilline/acide clavulanique (Amx/clv) Forme : comprimé  Dose : 500 mg |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Moxifloxacine (Mfx) Forme : comprimé  Dose : 400 mg ou 100 mg en comprimé dispersible |  |
| Clofazimine (Cfz) Forme : capsule molle  Dose : 100 mg, 50 mg |  |
| Cyclosérine (Cs) Forme : gélule  Dose : 250 mg ou 125 mg en gélule |  |
| Amikacine flacon de 500 mg, IM |  |
| Acide para-aminosalicylique (Pas) Forme : granulés  Dose : 4 g |  |

**ANNEXE B2 : FORMULATIONS DE MÉDICAMENTS À USAGE PÉDIATRIQUE SELECTIONNÉES POUR LE TRAITEMENT DE LA TB-MR**

|  |  |
| --- | --- |
| Bédaquiline, comprimé dispersible de 20 mg |  |
| Clofazamine, comprimé de 50 mg | Text, letter  Description automatically generated |
| Délamanide, comprimé de 25 mg | Text, whiteboard  Description automatically generated |

|  |  |
| --- | --- |
| Lévofloxacine, comprimé dispersible de 100 mg |  |

**APPENDICE C : FORMULAIRE DE GESTION DES CONTACTS POUR LES ENFANTS EXPOSÉS À LA TB-MR**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **INFORMATIONS PERSONNELLES DE L’ENFANT** | | | |
| Nom de l’enfant : | | Nom de la clinique : | |
| Date de naissance de l’enfant : | | Numéro de téléphone de la clinique : | |
| Numéro de dossier de l’enfant : | | Numéro de fax de la clinique : | |
| Adresse de l’enfant : | | | |
| **INFORMATIONS DU PATIENT SOURCE** | | | |
| Nom du patient source : | | Date du prélèvement : | |
| Relation avec l’enfant : | | Résultats de l’expectoration (c.-à-d. frottis, Xpert MTB/RIF, culture) : | |
| Résultats du DST : | | | |
|  | Résistant | Sensible | Non testé |
| Isoniazid |  |  |  |
| Rifampicine |  |  |  |
| Fluoroquinolones |  |  |  |
| Amikacine |  |  |  |
| Ethionamide |  |  |  |
| **EXAMEN PHYSIQUE** | | | |
| Poids : | Date du test VIH : | Date du test Mantoux : | Date de la radiographie thoracique (CXR) : |
| Taille/longueur : | Résultats du test VIH : | Taille (en mm) du test Mantoux : | Interprétation de la radiographie thoracique (CXR) : |
| Symptômes :  □ Toux > 2 semaines □ Fièvre  □ Perte de poids □ Manque d’énergie  □ Sueurs nocturnes □ Articulations/colonne vertébrale  anormales | | Gestion :   * Orientation vers spécialiste * Prophylaxie * Sortie/observation | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TRAITEMENT PRÉVENTIF** | | | |
|  | Date de début | Dose | Nombre de comprimés |
| Isoniazid |  |  |  |
| Lévofloxacine |  |  |  |
| Ethambutol |  |  |  |
| Autre (c.-à-d. délaminide, moxifloxacine) : |  |  |  |
| **TABLEAU DE SUIVI** | | | |
| Mois | Poids | Taille | Examen clinique effectué |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |
| 4 |  |  |  |
| 6 |  |  |  |
| 9 |  |  |  |
| 12 |  |  |  |

**APPENDICE D : PROTOCOLES DE COLLECTE DES ÉCHANTILLONS**

## Aspiration gastrique

L’aspiration gastrique peut être utilisée chez les enfants lorsque les crachats ne peuvent être expectorés spontanément ni induits par l’utilisation de solution saline hypertonique. L’aspiration gastrique présente un risque réduit de transmission car cette procédure ne génère pas d’aérosol. Les mesures habituelles de prévention

des infections doivent être respectées et le personnel doit utiliser des respirateurs (car la procédure peut accidentellement induire une toux chez le patient), des protections oculaires et des gants non stériles.

Procédures pour l’aspiration gastrique adaptées des directives de l’OMS de 2006. Une vidéo instructive sur la procédure se trouve sur le site internet suivant : https://[www.youtube.com/](http://www.youtube.com/) watch?v=IWl\_TY\_LbZk&feature=youtu.be

### Contre-indications

* L’enfant n’est pas à jeun depuis 4 heures
* Faible numération plaquettaire (c.-à-d. < 50 mm3) ou tendance au hémorragies

### Matériel nécessaire

* Gants non stériles
* Sonde nasogastrique (10 Fr)
* Seringue de 5-30 ml avec le connecteur approprié pour la sonde nasogastrique
* Papier Litmus
* Récipient à échantillon
* Formulaires de demande de laboratoire
* Stylo
* Eau stérile ou solution saline
* Solution de bicarbonate de sodium (8%)
* Alcool/chlorhexidine

### Procédure

* Positionner l’enfant sur le dos ou sur le côté.
* Demander à un assistant de maintenir l’enfant.
* Mesurer la distance entre le nez et le ventre pour évaluer la longueur de la sonde à introduire dans l’estomac.
* Attacher une seringue à la sonde nasogastrique.
* Introduire délicatement la sonde nasogastrique dans le nez et la faire progresser dans l’estomac.
* Aspirer le contenu gastrique (2 à 5 ml) au moyen de la seringue fixée à la sonde nasogastrique.
* Pour vérifier que la position de la sonde est correcte, tester le contenu gastrique avec le papier Litmus : le Litmus bleu devient rouge en réaction au contenu gastrique acide. La position de la sonde peut également être contrôlée en injectant 3 à 5 ml d’air dans l’estomac et en écoutant avec un stéthoscope au niveau de l’estomac.
* Si aucun fluide n’est aspiré, injecter 5 à 10 ml d’eau stérile ou de solution saline et essayer d’aspirer à nouveau. Si cela ne fonctionne toujours pas, répéter l’opération. Ne pas répéter plus de trois fois.
* Prélever le contenu gastrique (idéalement au moins 5 à 10 ml).
* Transférer le fluide gastrique contenu dans la seringue dans un récipient stérile.
* Ajouter à l’échantillon un volume égal de bicarbonate de sodium pour neutraliser le contenu gastrique acide et prévenir la destruction des bacilles tuberculeux.

### Après la procédure

* Essuyer le récipient à échantillon avec de l’alcool/chlorhexidine pour prévenir les infections croisées et étiqueter le récipient.
* Remplir les formulaires de demande de laboratoire.
* Transporter l’échantillon au laboratoire dans une glacière pour qu’il soit traité le plus rapidement possible (dans un délai de 4 heures).
* Donner à l’enfant sa nourriture habituelle.

## Induction de l’expectoration

L’induction de l’expectoration (IE) est un procédure utile pour obtenir des échantillons de crachat dans les situations où des patients présumés ou connus de TB ne peuvent pas expectorer eux-mêmes et où un résultat bactériologique est nécessaire pour le diagnostic ou le suivi.

### Points de pratique

* La procédure peut être répétée deux fois dans la même journée, à au moins 4 heures d’intervalle, pour obtenir les échantillons.
* En raison du risque de bronchospasme, seul le personnel de santé qualifié est habilité à réaliser la procédure (de préférence un/une infirmier/infirmière).
* L’induction d’expectoration est une procédure générant des aérosols. Par conséquent, il est nécessaire de prendre des mesures de prévention des infections appropriées. Spécifiquement :

- Un site approprié doit être disponible. La condition minimale est une petite salle avec une bonne ventilation.

- Le personnel doit utiliser des respirateurs, des protections oculaires et des gants non stériles.

### Matériel nécessaire

*Général*

* Masque( respirateur) pour le praticien et le soignant (si présent)
* Protection oculaire et gants non stériles pour le praticien
* Oxygène (en réserve en cas d’urgence)
* Oxymètre de pouls
* Formulaire de demande

*Préparation pré-nébulisation*

* Chambre d’inhalation et masque
* Inhalateur doseur de salbutamol

*Nébulisation*

* Masque, chambre et tube
* Filtre antibactérien
* Nébuliseur (de préférence ultrasonique)
* Solution stérile de 3 à 6 % de chlorure de sodium, si possible réfrigérée (plus irritante)

*Aspiration*

* Matériel de succion généralement nécessaire pour les enfants de moins de 5 ans.
* Cathéter de succion (7 ou 8 Fr)
* Appareil de succion mécanique et réceptacle à mucus ou seringue de 50 ml si non disponible
* Récipient de collecte du crachat
* Solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %

### Mesures de contrôle des infections

*Gestion du matériel*

* Les chambres d’inhalation doivent être stérilisées après chaque patient (de préférence) ou désinfectées après chaque patient en les immergeant dans de l’hexanios pendant au
* moins 15 minutes, puis rincées, puis à nouveau immergées dans un nouveau bain d’hexanios pendant 15 minutes. Bien rincer et essuyer.
* Tous les masques, les tubes, les cathéters de succion et les seringues doivent être désinfectés avec du chlorure à 2 % puis mis au rebut.
* Les filtres antibactériens doivent être mis en place et changés pour chaque patient pour protéger le nébuliseur, le cylindre à oxygène (si employé) et tout autre appareil d’aspiration (si employé).

*Gestion de l’environnement*

Le site doit rester inutilisé avec les fenêtres ouvertes ou avec un ventilateur d’extraction en marche pendant au moins 30 minutes après la procédure pour permettre le renouvellement adéquat de l’air dans la pièce. Durant cette période, personne ne doit pénétrer dans cette pièce sans respirateur.

### Contre-indications

* L’enfant n’est pas à jeun depuis 2 heures
* Détresse respiratoire sévère
* Saturation d’oxygène inférieure à 92 % dans l’air de la pièce
* Hémorragie - numération plaquettaire faible (< 50 mm3) saignements de nez ou autre source d’hémorragie
* Niveau de conscience réduit
* Historique d’asthme important ou autre maladie chronique obstruant les voies respiratoires

### Procédure

*Avant la nébulisation*

* Expliquer la procédure au patient et à l’adulte qui l’accompagne.
* Placer le patient en position assise.
* Demander aux enfants plus âgés de se rincer la bouche avec de l’eau.
* Utiliser l’oxymètre de pouls pour obtenir la saturation d’oxygène de référence.
* Administrer 2 bouffées de salbutamol à 10 secondes d’intervalle. Utiliser une chambre d’inhalation pour tous les enfants. Attendre 5 minutes avant de commencer la nébulisation.
* Préparer un récipient à crachats.

*Nébulisation*

* Remplir le nébuliseur avec 5 ml de solution saline hypertonique à 3-6 %.
* Mettre un respirateur N95 ou FFP2 et en fournir un à l’accompagnateur adulte.
* Placer le masque du nébuliseur sur le visage du patient.
* Laisser le patient inhaler.
* Arrêter la procédure et récupérer un échantillon dès que le patient commence à tousser de manière productive. Chez les jeunes enfants, être particulièrement attentif à mettre en marche la succion au bon moment pour éviter que l’échantillon ne soit avalé. Si la procédure n’induit pas l’expectoration, continuer jusqu’à ce que le réservoir soit vide (pas plus de 15 minutes) puis essayer de collecter un échantillon.

Le patient doit être surveillé pour déceler une détresse respiratoire et la procédure doit être stoppée à tout moment si une forte toux ou un sifflement se développent.

*Succion nasopharyngée (habituellement nécessaire pour les enfants de moins de 5 ans)*

* Procéder à 1 ou 2 minutes de clapping sur le torse.
* Déposer l’enfant à plat sur le dos ou sur le côté, le visage à l’opposé du praticien.
* Utiliser un appareil de succion mécanique ou un extracteur de mucus, si disponibles. Sinon :

- Fixer un cathéter de succion sur une seringue de 50 ml. Lubrifier l’extrémité du cathéter.

- Mesurer la distance entre la pointe du nez et le tragus de l’oreille.

- Insérer cette longueur de cathéter de succion.

- Au moment de l’insertion et du retrait du tube, tirer sur le piston de la seringue pour créer une succion.

- Une fois que la seringue est pleine d’air et de mucus, la déconnecter du cathéter de succion et purger l’air (pointe vers le haut) afin que la seringue ne contienne plus que du mucus..

- Pour collecter le mucus, injecter 2 ml de solution saline à 0,9 % dans la seringue pour la rincer puis vider son contenu dans le récipient à échantillon.

À noter : parfois la production de crachat peut prendre jusqu’à 24 heures. Par conséquent, si un bon échantillon de crachat n’est pas produit immédiatement, il est possible de donner un récipient à échantillon aux enfants plus âgés pour qu’ils l’emportent chez eux.

Tous les patients doivent être surveillés pendant au moins 15 minutes après la procédure pour s’assurer qu’il n’y a pas de signes de détresse respiratoire. Vérifier à nouveau la saturation d’oxygène après la procédure. Donner de l’oxygène si la saturation est descendue en-dessous de 90 %.

### Possibles effets indésirables à anticiper

Dans tous les cas, tenter d’obtenir un échantillon seulement si l’état du patient le permet. Ne pas répéter la procédure en cas d’effets indésirables graves.

* Quintes de toux (~ 40 %)

Si grave, arrêter la procédure et administrer du salbutamol. De l’oxygène doit être disponible et peut être administré dans les cas graves.

* Saignements de nez (~ 8 %)

Arrêter la procédure et exercer une pression constante sur la partie médiane du nez jusqu’à le saignement s’arrête. À noter : il est très commun de trouver du sang dans les échantillons collectés par succion nasopharyngée. Cela ne représente pas un effet indésirable.

* Sifflement (< 1 %)

Surveiller attentivement l’enfant. Arrêter la procédure si le sifflement augmente. Administrer du salbutamol et de l’oxygène si le sifflement est sévère.

* Vomissements (< 1 %)

Arrêter la procédure et surveiller attentivement l’enfant jusqu’à ce que les vomissements s’arrêtent.

*Protocoles avec l’aimable autorisation de Michael Rich*



The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis c/o the Department of Global Health and Social Medicine Harvard Medical School

641 Huntington Avenue Boston, MA 02115 USA

[www.sentinel-project.org](http://www.sentinel-project.org/)