

Tuberculose pédiatrique : traitements courts et alternatives de prélèvements

Pr Christophe Delacourt

Pneumologie Pédiatrique

Déclarations d'intérêt



Dans le domaine de la tuberculose :

Collaborations ponctuelles (orateur) :

Qiagen

Oxford Immunotec Ltd

TB pédiatrique : bien diagnostiquer pour bien traiter

La TB pédiatrique est souvent pauci-bacillaire :
minorité de cas avec confirmation microbiologique

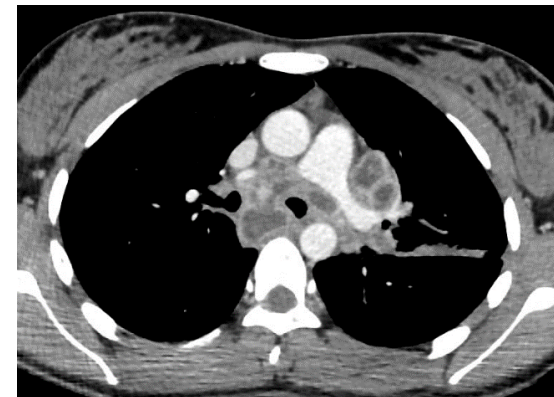
2 enjeux

Importance de la reconnaissance du faisceau d'arguments justifiant initiation de traitement : épidémiologie, clinique, imagerie, tests immuns

Optimiser les méthodes de recueil microbiologiques



maladie devenue rare en France
(< 200 cas/an)
risque de non reconnaissance
et de délai diagnostic



Recherches microbiologiques : Quelles méthodes permettent les meilleurs rendements ?



« Classiques »

Expectoration spontanée
Aspiration gastrique

« Alternatives »

Expectoration induite
Aspiration naso-pharyngée
String test
Selles

Recherches microbiologiques : Quelles méthodes permettent les meilleurs rendements ?

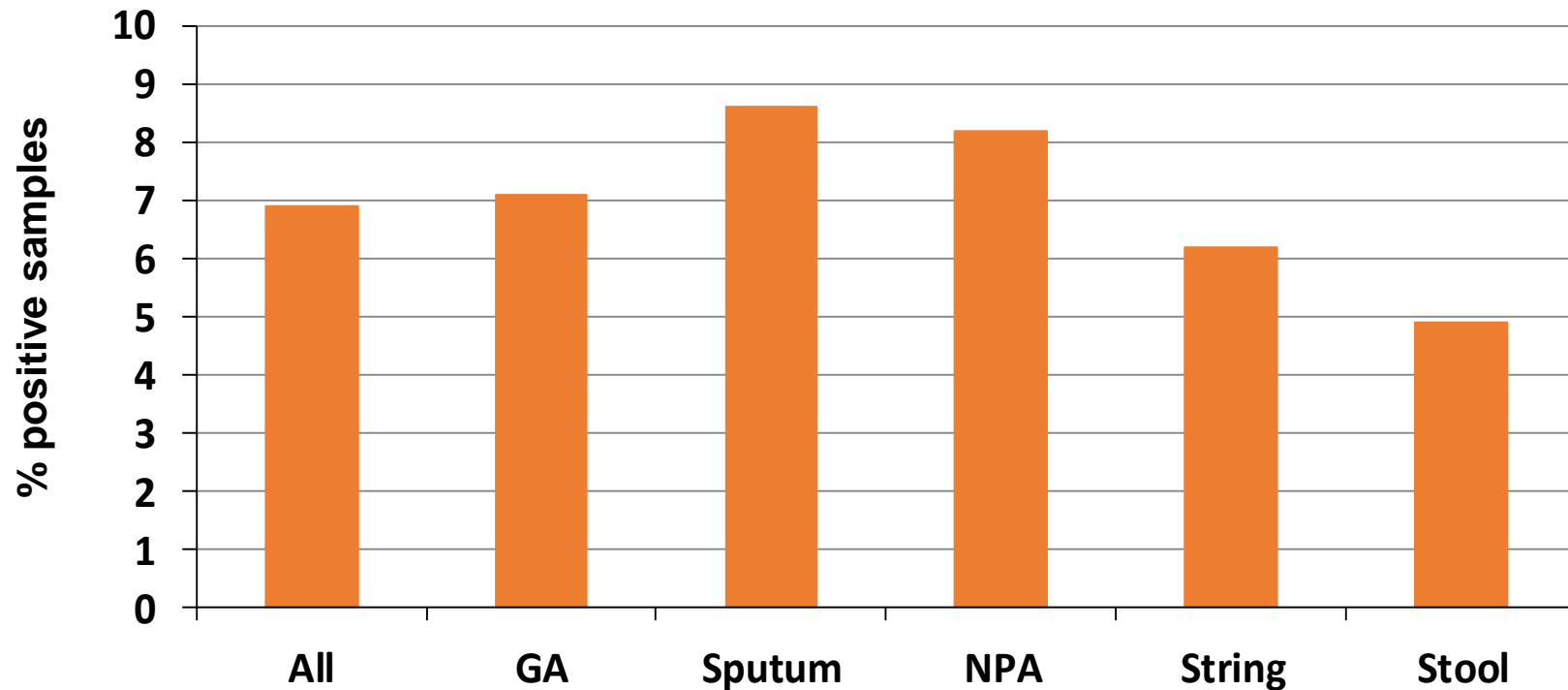
Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update

Stephen M. Graham,^{1,2,3} Luis E. Cuevas,⁴ Patrick Jean-Philippe,⁵ Renee Browning,⁶ Martina Casenghi,⁷ Anne K. Detjen,² Devasena Gnanashanmugam,⁶ Anneke C. Hesselink,⁸ Beate Kampmann,^{9,10} Anna Mandalakas,¹¹ Ben J. Marais,¹² Marco Schito,^{5,a} Hans M. L. Spiegel,⁵ Jeffrey R. Starke,¹¹ Carol Worrell,^{13,b} and Heather J. Zar¹⁴

« Valid specimens » include respiratory specimens from sputum sampled by expectoration, sputum induction, gastric aspirates, or naso-pharyngeal aspirates and can include a stool sample.

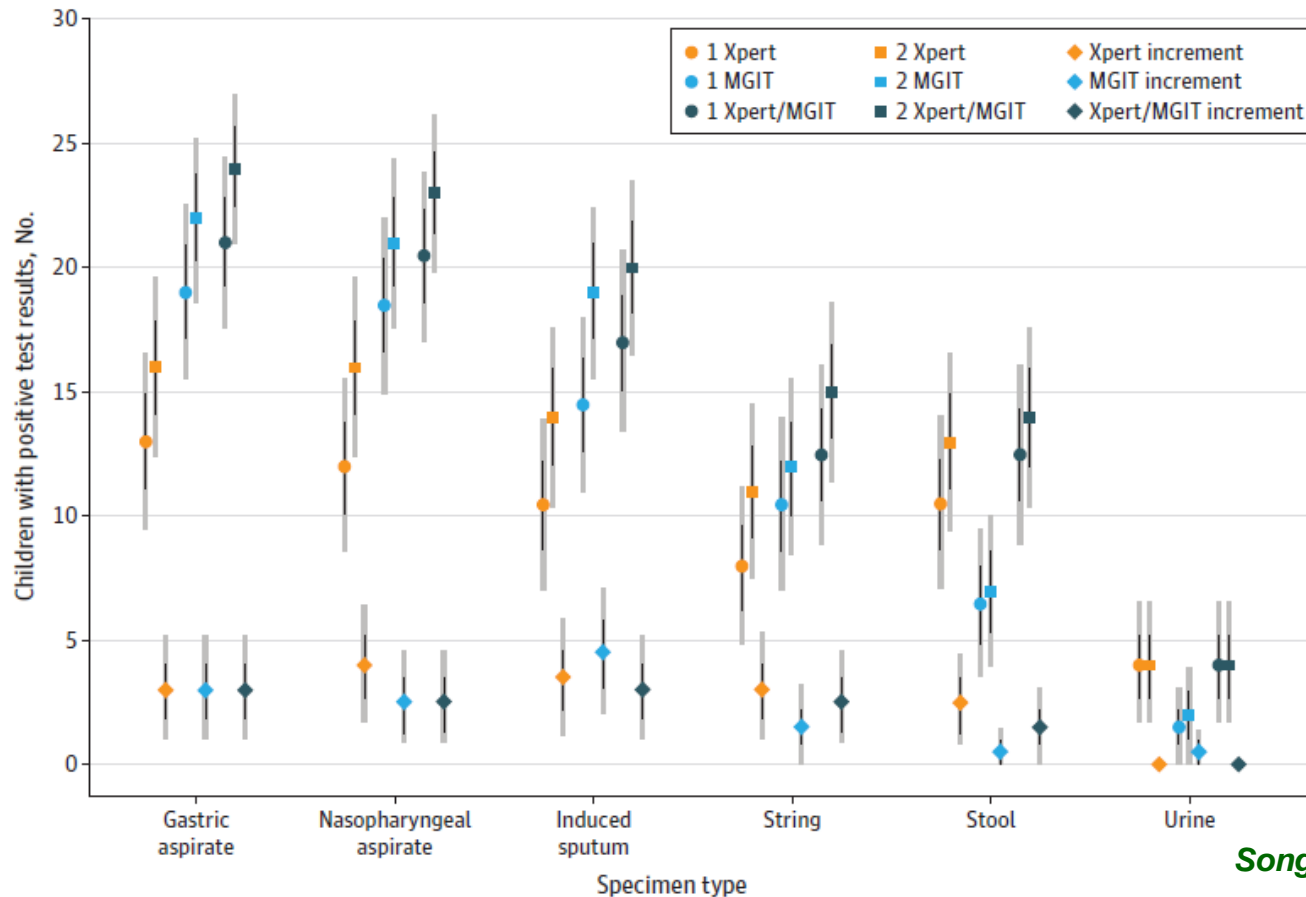
Recherches microbiologiques : Quelles méthodes permettent les meilleurs rendements ?

Etude PAANTHER-ANRS (Cambodge, Vietnam, Cameroun, Burkina)
272 enfants, VIH+, avec suspicion de TB. Comparaison de différentes méthodes de recueil



Recherches microbiologiques : Quelles méthodes permettent les meilleurs rendements ?

Consecutive series of children < 5 years with suspicion of TB (symptoms and parenchymal abnormality, or cervical lymphadenopathy), and with ≥ 1 evaluable specimen for ≥ 4 primary study specimen types. Of the 294 children who met criteria for analysis, 31 had confirmed TB (Kenya)



Xpert MTB/RIF: sensibilité/spécificité à partir de différentes méthodes de recueil

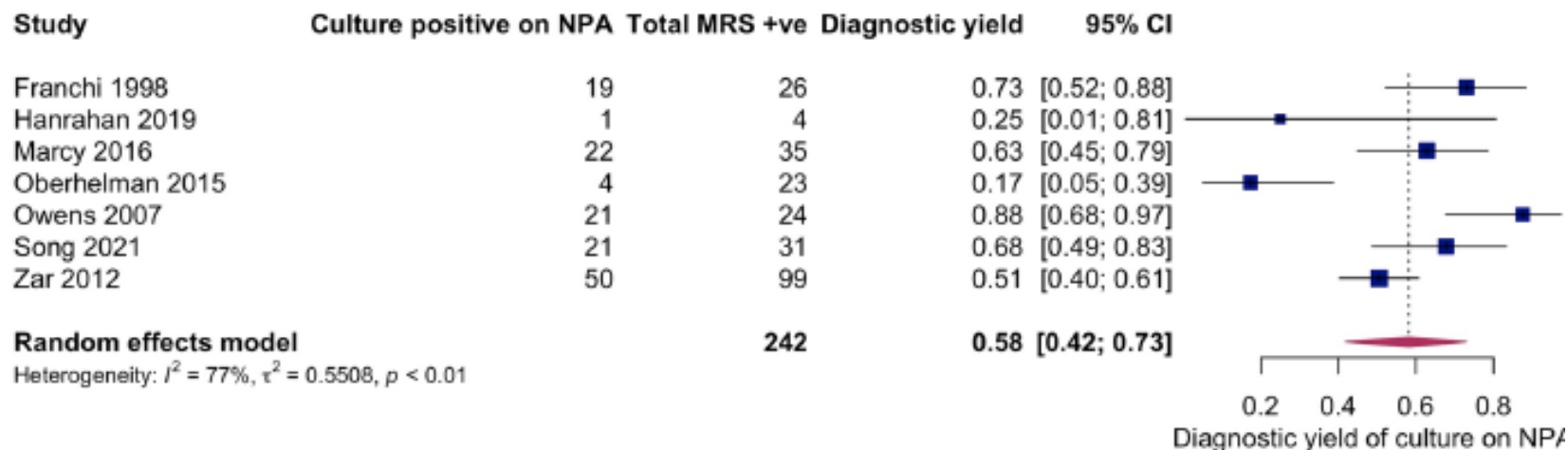
Etude PAANTHER-ANRS. 272 HIV+ children with TB suspicion. 29 (10.7%) with at least 1 sample with positive culture.

Overall sensitivity: 79.3 (60.3–92.0)

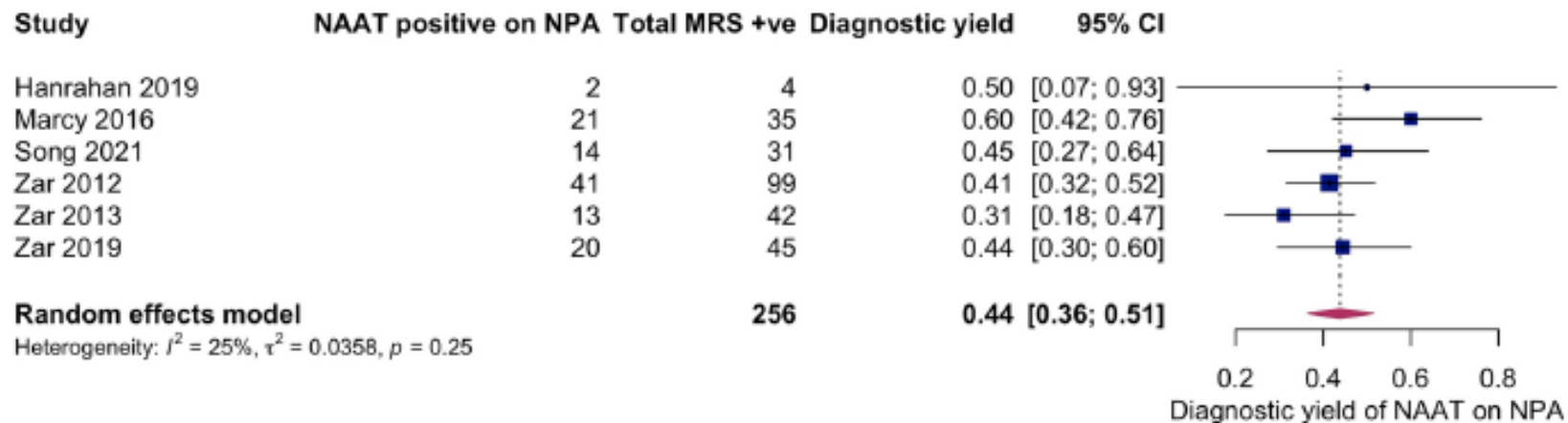
Samples	Specificity % (95% CI)	Sensitivity in Smear- Positive Culture- Confirmed Tuberculosis n/N, % (95% CI)	Sensitivity in Smear- Negative Culture- Confirmed Tuberculosis n/N, % (95% CI)
All	97.5 (94.7–99.1)	14/14, 100 (76.8–100)	9/15, 60.0 (32.3–83.7)
Standard samples	98.4 (95.8–99.5)	14/14, 100 (76.8–100)	7/15, 46.7 (21.3–73.4)
Alternative samples	98.8 (96.4–99.7)	14/14, 100 (76.8–100)	8/15, 53.3 (26.6–78.7)

Aspiration naso-pharyngée chez enfants avec diagnostic microbiologique : méta-analyse

A) Culture

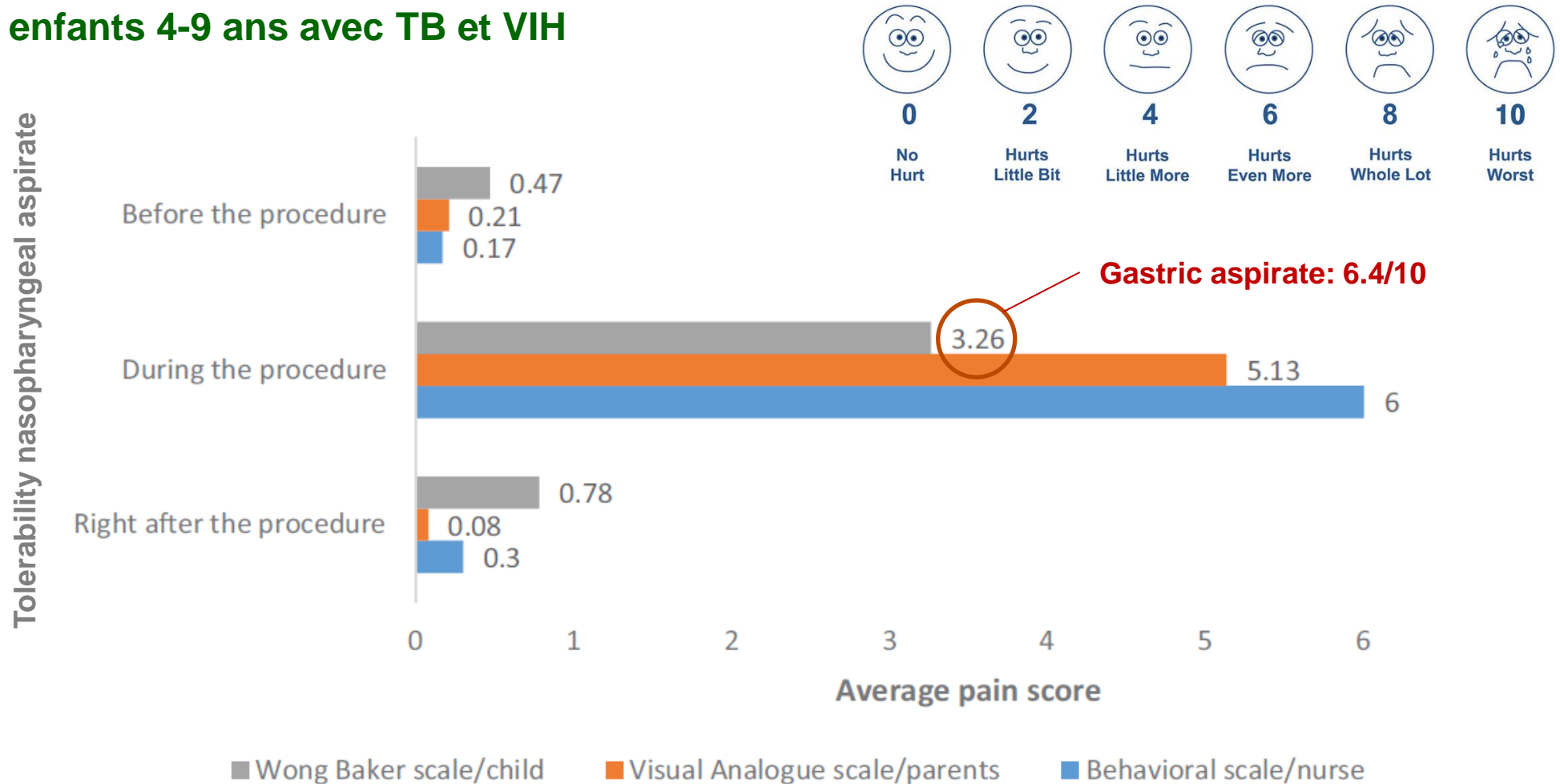


B) NAAT



Aspiration naso-pharyngée chez enfants : une meilleure tolérance qu'aspiration gastrique

32 enfants 4-9 ans avec TB et VIH





TB pédiatrique : simplifier les traitements

- **Les raccourcir dans les formes non sévères**
- **Disposer de formes solubles**

Traitements courts : une évidence acquise pour les infections latentes

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 5: Management
of tuberculosis in children
and adolescents

TB preventive treatment options

The following options are recommended for the treatment of TB infection regardless of HIV status: 6 or 9 months of daily isoniazid, or a 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid or a 3-month regimen of daily isoniazid plus rifampicin.

(strong recommendation, moderate to high certainty in the estimates of effect).

A 1-month regimen of daily rifapentine plus isoniazid or 4 months of daily rifampicin alone may also be offered as alternatives.

(Conditional recommendation, low to moderate certainty in the estimates of effect)

Privilégier les traitements courts : pour la TB-maladie aussi !

Treatment regimens

In children and adolescents between 3 months and 16 years of age with non-severe TB (without suspicion or evidence of multidrug- or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), a 4-month treatment regimen (2HRZ(E)/2HR) should be used.

*(**NEW**: strong recommendation, moderate certainty of evidence)*

World Health Organization 2022

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 5: Management
of tuberculosis in children
and adolescents

Traitement court de la TB maladie : essai SHINE

Essai randomisé ouvert comparant traitement standard (HRZ(E) 2 mois / HR 4 mois, n=602) à traitement court (HRZ(E) 2 mois / HR 2 mois, n=602)

Sites : Ouganda (n=376), Zambie (n=364), Afrique du Sud (n=315), Inde (n=149)

Inclusions :

Âge < 16 ans

Poids \geq 3 kgs

Indication à traitement anti-TB posée par médecin

Examen direct négatif sur au moins 2 prélèvements respiratoires

TB non sévère

Critère principal : Evolution défavorable à 72 semaines : événements liés à la tuberculose (échec du traitement, changement ou reprise du traitement antituberculeux, récurrence de la tuberculose), perte de suivi pendant le traitement ou décès (toute cause).

Critère secondaire : Evolution défavorable à 72 semaines chez les enfants dont le diagnostic initial de tuberculose a été confirmé rétrospectivement par le panel d'experts

Qu'est-ce qu'une TB maladie non sévère ?

Non sévère

Sévère

Intra-thoracique

Nodule de Ghon ou opacité alvéolaire non expansive, non broncho-pneumonique, limitée à un seul lobe

Hypertrophie ganglionnaire intrathoracique non compliquée

Epanchement pleural sans maladie parenchymateuse sévère

Opacité alvéolaire expansive,
Bronchopneumonie tuberculeuse,
Opacités alvéolaires multilobaires,
Cavitations
Aspect de miliaire
Compression des grosses bronches

Péricardite tuberculeuse

Extra-thoracique

Ganglion périphérique
Adénopathies abdominales sans atteinte d'organes
Erythème noueux
Conjonctivite phlycténulaire

Atteinte organes abdominaux
Atteinte tuberculeuse ostéo-articulaire
Atteinte neuro-méningée
Atteinte génito-urinaire

Traitement court de la TB maladie : essai SHINE

Characteristic	4-Month Treatment (N = 602)	6-Month Treatment (N = 602)
Age		
Median (interquartile range) — yr	3.4 (1.5 to 6.9)	3.5 (1.5 to 7.1)
Range	2 mo to 15 yr	2 mo to 15 yr
Clinical presentation — no. (%)		
Respiratory tuberculosis	398 (66)	406 (67)
Mixed respiratory and peripheral lymph-node tuberculosis	182 (30)	171 (28)
Peripheral lymph-node tuberculosis	19 (3)	21 (3)
Other†	3 (<1)	4 (1)
<i>M. tuberculosis</i> culture and Xpert MTB/RIF testing results — no. (%)‡		
All positive results	85 (14)	80 (13)
Tuberculosis culture–positive only	40 (7)	40 (7)
Xpert MTB/RIF–positive only	14 (2)	5 (1)
Tuberculosis culture–positive and Xpert MTB/RIF–positive	31 (5)	35 (6)

Traitement court de la TB maladie : essai SHINE



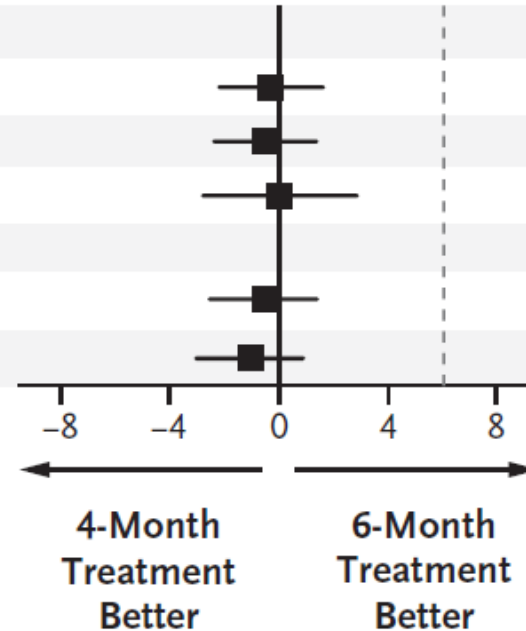
No. of Patients	4-Month Treatment	6-Month Treatment	Risk Difference (95% CI)
	<i>no. of participants with event/total no. (%)</i>		<i>percentage points</i>

Primary outcome

Modified intention-to-treat population	1145	16/572 (3)	18/573 (3)	-0.3 (-2.3 to 1.6)
Per-protocol population	1121	14/563 (2)	17/558 (3)	-0.6 (-2.5 to 1.4)
Intention-to-treat population	1204	44/602 (7)	44/602 (7)	0 (-2.9 to 2.9)

Key secondary outcome

Modified intention-to-treat population	910	10/450 (2)	13/460 (3)	-0.6 (-2.6 to 1.4)
Per-protocol population	895	8/445 (2)	13/450 (3)	-1.1 (-3.1 to 0.9)

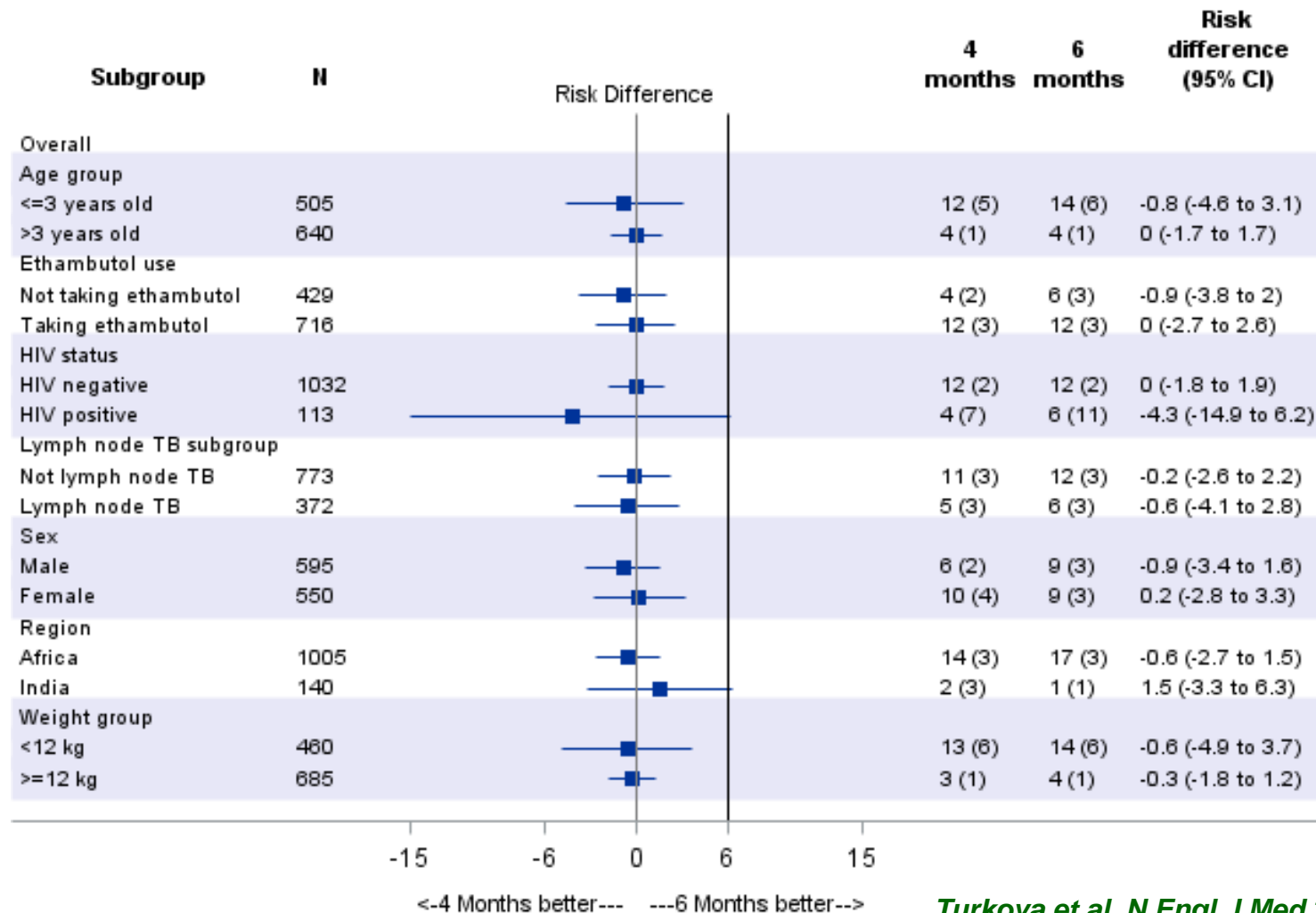


Traitement court de la TB maladie : essai SHINE

Analyse du sous-groupe avec confirmation microbiologique

	4-Month group	6-Month group
Randomised	602	602
Total in Analysis	85	80
Unassessable	7	6
Favourable	76 (89)	74 (92)
Unfavourable	2 (2)	0 (0)
Total Assessable	78	74
Difference from control in unfavourable rate (Unadjusted)	2.5%	
95% confidence interval (Unadjusted)	(-0.1 to 6.1)	

Traitement court de la TB maladie : essai SHINE



Les recos OMS dans le détail ...



Enfants avec VIH

Traitement 4 mois possible si pas de co-infection opportuniste et si traitement ARV

Enfant avec dénutrition (BMI < -3 Z score)

Traitement standard 6 mois

Enfant < 3 mois : pas de données suffisantes pour traitement court

Ethambutol : désormais systématique dans les formes avec critère(s) de sévérité ?

Et les formulations solubles en Europe ?



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
CORRESPONDENCE
A. NOGUERA-JULIAN ET AL.
Eur Respir J 2024; 63: 2400104

Availability of paediatric dispersible fixed-dose combinations of tuberculosis drugs in Spain

CHILD-FRIENDLY FORMULATIONS

These formulations make it easier for care-givers to give the correct doses and are simpler to administer to children.

SINGLE MEDICINES

FIXED-DOSE COMBINATIONS

Stop TB Partnership
GLOBAL DRUG FACILITY

January
2025

**MEDICINES
CATALOG**

GLOBAL DRUG FACILITY (GDF)



Conclusions



Le diagnostic microbiologique doit être recherché avec les méthodes de recueil les moins désagréables pour l'enfant

Les traitements courts représentent un progrès important dans le traitement de la TB pédiatrique

De nouvelles recommandations françaises sont nécessaires (et en cours)

La classification de TB « non sévère » de l'enfant doit s'appuyer sur une expertise clinique et radiologique