**"Logo de l'établissement"**

**Évaluer la performance, la faisabilité, l'acceptabilité et l'impact des algorithmes de décision de traitement pour la tuberculose pulmonaire chez les enfants au "nom du pays"**

Étude **TDA4Child**

(**T**B treatment **D**ecision **A**lgorithmsfor **Child**ren)

Version: 1 – Avril 2023

Table des matières

[**1 Abréviations et acronymes** 4](#_Toc136194900)

[**2 À propos de ce protocole** 5](#_Toc136194901)

[**2.1 Remerciements** 5](#_Toc136194902)

[**2.2 Financement** 6](#_Toc136194903)

[**3 Résumé du protocole** 7](#_Toc136194904)

[**4 Contexte** 10](#_Toc136194905)

[**4.1 Lacunes diagnostiques** 10](#_Toc136194906)

[**4.2 Épidémiologie de la tuberculose infantile au [[nom du pays]]** 10](#_Toc136194907)

[**4.3 Recommandation de l'OMS** 11](#_Toc136194908)

[**5 But et objectifs** 13](#_Toc136194909)

[**5.1 But** 13](#_Toc136194910)

[**5.2 Objectif principal** 13](#_Toc136194911)

[**5.3 Objectifs secondaires** 13](#_Toc136194912)

[**6 Mesure des critères d’évaluation** 15](#_Toc136194913)

[**6.1 Critères d’évaluation principaux** 15](#_Toc136194914)

[**6.2 Critères d’évaluation secondaires** 15](#_Toc136194915)

[**6.3 Moment de la mesure des résultats** 16](#_Toc136194916)

[**7 Design de l’étude** 18](#_Toc136194917)

[**7.1 Vue d’ensemble** 18](#_Toc136194918)

[**7.2 Concept d’insu** 18](#_Toc136194919)

[**8 Sites d'étude** 18](#_Toc136194920)

[**9 Population étudiée** 19](#_Toc136194921)

[**9.1 Critère d'inclusion** 19](#_Toc136194922)

[**9.2 Critère d’exclusion / de non inclusion** 19](#_Toc136194923)

[**10 L’intervention « décision de traitement »** 20](#_Toc136194924)

[**10.1 Signes de danger** 20](#_Toc136194925)

[**10.2 Dépistage du VIH** 20](#_Toc136194926)

[**10.3 Risque d'évolution** 20](#_Toc136194927)

[**10.4 Exposition à la tuberculose** 21](#_Toc136194928)

[**10.5 Évaluation des symptômes et des signes** 21](#_Toc136194929)

[**11 Définitions spécifiques à cette étude** 22](#_Toc136194930)

[**11.1 Définitions diagnostiques** 22](#_Toc136194931)

[11.1.1 Examens diagnostiques 22](#_Toc136194932)

[**11.2 Définitions des critères de jugement** 22](#_Toc136194933)

[**11.3 Évaluation standard de référence** 23](#_Toc136194934)

[**11.4 Autres définitions** 24](#_Toc136194935)

[11.4.1 TB présumée 24](#_Toc136194936)

[11.4.2 Exposition à la tuberculose 24](#_Toc136194937)

[**12 Plan d'enquête** 25](#_Toc136194938)

[**12.1 Inscription des participants et calendrier** 25](#_Toc136194939)

[**12.2 Dépistage et examens** 25](#_Toc136194940)

[**12.3 Suivi pendant l'évaluation** 26](#_Toc136194941)

[**12.4 Évaluation de fin d'étude** 27](#_Toc136194942)

[**12.5 Mesurer l'impact indirect** 27](#_Toc136194943)

[**13 Suivi de l'étude (monitoring)** 29](#_Toc136194944)

[**14 Collecte et gestion des données** 30](#_Toc136194945)

[**15 Analyse des données** 31](#_Toc136194946)

[**15.1 Taille de l'échantillon** 31](#_Toc136194947)

[**15.2 Analyses statistiques** 32](#_Toc136194948)

[15.2.1 Population étudiée en per protocole (PP) 32](#_Toc136194949)

[15.2.2 Population étudiée en intention de traiter modifiée (MITT) 32](#_Toc136194950)

[**15.3 Données manquantes sur les résultats** 34](#_Toc136194951)

[**16 Considérations éthiques** 35](#_Toc136194952)

[**16.1 Approbation éthique** 35](#_Toc136194953)

[**16.2 Consentement éclairé** 35](#_Toc136194954)

[**16.3 Assentiment** 36](#_Toc136194955)

[**17 Propriété des données et diffusion des résultats** 37](#_Toc136194956)

[**18 Budget de l'étude** 38](#_Toc136194957)

[**19 Références** 38](#_Toc136194958)

# **1 Abréviations et acronymes**

|  |  |
| --- | --- |
| **ADT** | Algorithme de décision thérapeutique |
| **ANP** | Aspiration nasopharyngée |
| **CSP** | Centre de santé primaire |
| **DB** | Diamètre brachial (circonférence mi-supérieure du bras) |
| **DIP** | Données individuelles des patients |
| **ETAT** | Emergency Triage and Treatment (Triage et traitement d'urgence) |
| **FCE** | Formulaire de consentement éclairé |
| **GLD** | Groupe d'élaboration des lignes directrices |
| **LF-LAM** | Lateral Flow Lipoarabinomannan Assay (Dosage de lipoarabinomannane à flux latéral) |
| **MAS** | Malnutrition aiguë sévère |
| **mWRD** | Test de diagnostic moléculaire recommandé par l'OMS |
| **OMS** | Organisation Mondiale de la Santé |
| **PCIME** | Prise en charge intégrée des maladies ide l’enfant |
| **PNLT** | Programme national de lutte contre la tuberculose |
| **TB** | Tuberculose |
| **TPT** | Traitement préventif de la tuberculose |
| **VIH** | Virus de l'immunodéficience humaine |

# **2 À propos de ce protocole**

Ce protocole a été développé pour harmoniser les efforts de recherche afin de valider en externe deux algorithmes de décision de traitement (ADT) pour la détection de la tuberculose pulmonaire chez les enfants qui sont inclus dans le manuel opérationnel 2022 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. L'OMS a formulé une recommandation conditionnelle générale provisoire relative à l'utilisation d'ADT intégrés pour la prise de décision concernant le traitement de la tuberculose infantile dans ses lignes directrices consolidées de l'OMS sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents en 2022(1). Deux algorithmes nouvellement développés(2)ont été inclus dans un manuel opérationnel d'accompagnement(3)comme exemples. Certaines parties de ce protocole sont basées sur ces lignes directrices consolidées en 2022 et le manuel opérationnel qui l'accompagne.

Le texte noir représente le texte générique proposé pour inclusion dans le protocole. Les conseils aux investigateurs pour adapter le protocole au contexte local sont écrits en rouge.

La justification de ce protocole a été discutée et convenue avec le Programme mondial de lutte contre la tuberculose (GTB) de l'OMS. L'élaboration de ce document a été dirigée par le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) de l'OMS (Corinne Merle et Jay Achar).

## **2.1 Remerciements**

Nous remercions pour leur contribution aux discussions et/ou révision du protocole :

Nimer Ortuno Gutierrez (Action Damien), Alexander Kay, Anna Mandalakas, Anca Vasiliu (Baylor College of Medicine, USA), Joshua Doyle, Jennifer Harris, Brittany Moore, Linos Mwiinga (Centre for Disease Control, USA), Valsan Philip Verghese (Christian Medical College, Inde), David Singini, Luunga Ziko, Monde Muyoyeta (CIDRZ, Zambie), Lisa Adams (Dartmouth Geisel School of Medicine, États-Unis), Martina Casenghi, Laura Guay, Aime Loando Mboyo, Nilesh Balbhadra Bhatt, Lise Denoeud (EGPAF ), Jihane Ben Farhat, Helena Huerga (Epicentre), Mikashmi Kholi (FIND), Padma Priyadarsini (ICMR/NIRT, Inde), Andwele Mwansasu (IDDS), Maryline Bonnet (IDR Montpellier), James Seddon (Imperial College London, UK) , Sozinho Acacio, Lucia Carratala, Joanna Ehrlich, Alberto Garcia-Basteiro, Elisa Lopez Varela (IS Global, Espagne), Nicole Salazar Austin (Université Johns Hopkins, États-Unis), Jay Achar (Karolinska Institutet, Suède), Agnes Gebhard, Victor Ombeka, Mansa Mbenga (KNCV), Peter MacPherson (Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni), Norbert Heinrich (Ludwig-Maximilians-University, Allemagne), Teshome Desta Woldehanna, Innocent Nuwagira, Daisy Trovoada (MCAT RMNCAH), Jonathon Campbell (McGill University), Lawrence Mbuagbaw (McMaster University, Canada), Djenabou Dr Sidibe (Ministère de la Santé, Guinée), Criménia Mutemba (Ministère de la Santé, Mozambique), Urhioke Ochuko, Anyaike Chukwuma et Umar Lawal (Ministère de la Santé, Nigeria), Ayeshatu M. Dr Mustapha (Ministère de la Santé, Sierra Leone), Moorine Penninah Sekadde (Ministère de la Santé, Ouganda), Schramm Birgit, Cathy Hewison, Petros Isaakidis, Calorine Mekiedje, Mabel Morales, Hannah Spencer, Deborggraeve Stijn (MSF), Eric Wobudeya (Mulago National Referral Hospital, Ouganda), Laura Olbrich (University of Munich, Allemagne), Issa Sabi (NIMR - Mbeya Medical Research Center, Tanzanie), Rhehab Chimzizi, Patrick Lungu, Winnie Mwanza, Judith Mzyece (PNLT, Zambie), Benedita Jose (PNLT, Mozambique), Rovina Ruslami (University of Padjajaran, Indonésie), Pete Dodd (University of Sheffield, Royaume-Uni), Anthony Garcia-Prats, Anneke Hesseling (Université de Stellenbosch, Afrique du Sud), Celso Khosa, Joanna Orne Gliemann, Jean Voisin Taguebue (TB Speed), Eliud Wandwalo , Anna Scardigli (Le Fond mondial), Kobto Koura (L'Union), Fawole Babajide (UNITAID), Steve Graham (Université de Melbourne, Australie), Clemax Sant Anna (Université fédérale de Rio de Janeiro, Brésil), Finny Fitri Yani (Universitas Andalas, Indonésie), Rina Triasih (Universitas Gadjah Mada, Indonésie), Roucher Clémentine, Olivier Marcy (Université de Bordeaux, France),Devan Jaganath (Université de Californie à San Francisco, États-Unis), Abigail De Villiers, Mary Gaeddert, Nguyen Hoa, Seda Yerlikaya (Université de Heidelberg, Allemagne), Gina Oladokun (University of Ibadan, Nigeria), Ben Marais (University of Sydney, Australie ), Marc Nicol (University of Western Australia), Chishala Chabala (University of Zambia, Zambie), Charlotte Colvin, Nancy Diaz, Victoria Livchits, YaDiul Mukadi, Kevin Zimba (USAID), Tiziana Masini, Danièle Simnoue Nem, Annemieke Brands, Nazir Ismail, Alexei Korobitsyn, Farai Mavhunga, Sabine Verkuijl, Kerri Viney, Nurbai Calu, Enang Enang Oyama, Geoffrey Bisoborwa, Evelyne Tibananuka, Lastone Chitembo (OMS), Michel Gasana, Jean de Dieu Iragena (OMS/AFRO), Pedro Avedillo (OMS /AMRO), Martin Van den Boom (OMS/EMRO), Askar Yedilbayev (OMS/EURO), Vineet Bhatia (OMS/SEARO), Rajendra Yadav (OMS/WPRO),Kenneth Gunasekera (Yale University, États-Unis)

## **2.2 Financement**

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose (GTB) de l'OMS et le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) remercient l'UNOPS, les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis et l'USAID pour le soutien financier de ce protocole.

# **3 Résumé du protocole**

|  |  |
| --- | --- |
| **Titre** | Évaluer la performance, la faisabilité, l'acceptabilité et l'impact des algorithmes de décision de traitement pour la tuberculose pulmonaire chez les enfants |
| **Chercheur/lieu d'étude** | À ajouter par les enquêteurs |
| **Objectifs principaux** | Décrire la précision diagnostique (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive) des ADT pour la tuberculose pulmonaire chez les enfants de moins de 10 ans au [[ nom du pays ]]. |
| **Design de l’étude** | Évaluation diagnostique interventionnelle mono/multicentrique à un seul bras |
| **Population étudiée** | La population étudiée comprend les enfants de moins de 10 ans. |
| **Critère d'inclusion** | Se présenter à un site d'étude présentant des caractéristiques de tuberculose présumée |
| **Critère d’exclusion** | Diagnostiqué et sous traitement pour la maladie tuberculeuse au moment de l'évaluation,Pas de consentement éclairé du parent ou du tuteur,Le cas échéant, l'enfant refuse de participer |
| **Intervention diagnostique** | Deux algorithmes de diagnostic sont définis dans le protocole d'évaluation basé sur des études précédemment publiées. Alors que les deux utilisent les résultats cliniques et de laboratoire pour guider la prise de décision en matière de traitement, l'un est conçu pour les sites où la radiographie est disponible. |
| **Comparateur** | La norme de référence a été adaptée à partir d'une définition de cas consensuelle proposée par un groupe international d'experts. Elle repose sur les résultats cliniques, de laboratoire et radiographiques, ainsi que sur une réponse au traitement à 2 mois de l'évaluation thérapeutique. |
| **Mesure des résultats et critères d'évaluation** | La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives négatives et positives seront calculées pour les cohortes per protocole et en intention de traiter modifiée :**Sensibilité** : le nombre d'enfants à qui il est recommandé de commencer un traitement antituberculeux par l'algorithme divisé par le nombre d'enfants classés comme souffrant de TB pulmonaire selon la définition de référence (TB pulmonaire confirmée ou non confirmée).**Spécificité** : le nombre d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer un traitement antituberculeux selon l'algorithme divisé par le nombre d'enfants classés comme peu susceptibles de souffrir de tuberculose selon la définition consensuelle.**Valeur prédictive positive** : le nombre d'enfants à qui l'algorithme recommande de commencer un traitement contre la tuberculose et qui sont classés comme souffrant de tuberculose pulmonaire selon la définition consensuelle (tuberculose pulmonaire confirmée ou non confirmée - vrais positifs), divisé par le nombre d'enfants à qui il est recommandé de commencer le traitement par l'algorithme.**Valeur prédictive négative** : le nombre d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer un traitement antituberculeux par l'algorithme et qui ne sont pas classés comme souffrant de tuberculose pulmonaire selon la définition consensuelle (vrais négatifs), divisé par le nombre d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer un traitement par l'algorithme. |
| **Durée de l'étude** | 6-12 mois |
| **Dates prévues de l’étude** | À ajouter par les investigateurs |

# **4 Contexte**

Chaque année, environ 1,1 million d'enfants et d'adolescents de moins de 15 ans tombent malades à cause de la tuberculose (TB). Bien que la tuberculose soit évitable et guérissable, en 2021, environ 200 000 enfants sont morts de la maladie(4). Bien que le traitement soit à la fois efficace et tolérable, la détection des cas continue de poser des défis à de nombreux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNLT), en particulier chez les enfants de moins de 5 ans. Moins de la moitié des enfants et des jeunes adolescents atteints de tuberculose sont diagnostiqués et notifiés chaque année.

## **4.1 Lacunes diagnostiques**

Les raisons de ce grand écart dans la détection des cas sont multiples. Le prélèvement d'échantillons, en particulier chez les enfants les plus jeunes, requiert un personnel expérimenté. La confirmation bactériologique est moins fréquente en raison de la nature paucibacillaire de la maladie chez les enfants, et de la réduction de sensibilité qui en résulte lors de l'utilisation d’examens diagnostiques disponibles. Les syndromes cliniques peuvent être non spécifiques et rapidement progressifs, entraînant une mortalité précoce et de fréquents diagnostics erronés. Pour surmonter certains de ces obstacles, les systèmes de santé exigent souvent l'orientation des enfants suspectés de souffrir de symptômes de tuberculose vers des centres de santé secondaires ou tertiaires afin que le personnel expert puisse être consulté et que les échantillons pertinents soient prélevés. Cela peut entraîner des coûts supplémentaires, entraîner des retards supplémentaires dans le diagnostic et le début du traitement, et peut finalement entraîner une morbidité et une mortalité plus élevées.

Afin de réduire l'écart de détection des cas et d'éviter les retards de diagnostic, les décideurs et les responsables de la mise en œuvre des programmes ont encouragé l'évaluation de la tuberculose chez les enfants et les adolescents dans les centres de santé primaire (CSP) ou de santé infantile, souvent par l'intégration dans les services existants pour les enfants diagnostiquant des conditions similaires. Alors que les notifications de cas de tuberculose infantile avant la pandémie de COVID-19 avaient augmenté, elles ont fortement diminué entre 2019 et 2020 en raison de la COVID(5). Les notifications des enfants se sont rétablies plus lentement par rapport aux adultes en 2021, et les efforts continuent d'être entravés par l'expertise limitée du personnel des SSP, le faible accès aux tests de diagnostic, y compris la radiographie pulmonaire, et le manque de temps dédié au personnel de santé surchargé.

## **4.2 Épidémiologie de la tuberculose infantile au [[nom du pays]]**

* Cette section doit inclure des informations sur l'épidémiologie de la tuberculose infantile dans le pays et le contexte dans lequel l'étude sera mise en œuvre. Dans la mesure du possible, les informations épidémiologiques doivent être désagrégées par âge (0-4 ans et 5-9 ans). Les enquêteurs doivent inclure les informations suivantes pour chacune des 5 années précédentes - des informations pertinentes supplémentaires peuvent être ajoutées :
* Le nombre d'enfants de moins de 10 ans (ou combinés avec de jeunes adolescents, par exemple de moins de 15 ans le cas échéant) diagnostiqués et notifiés avec une tuberculose pulmonaire, la proportion qui a commencé un traitement et les résultats de leur traitement. Inclure une brève description de toutes les tendances significatives qui ont été notées au cours de cette période.
* La proportion de cas de tuberculose pulmonaire chez les enfants de moins de 10 ans confirmés bactériologiquement
* La mortalité attribuée à la tuberculose chez les enfants de moins de 10 ans
* La prévalence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les enfants de moins de 10 ans, si elle est connue
* La prévalence de la malnutrition aiguë sévère chez les enfants de moins de 10 ans diagnostiqués avec une tuberculose pulmonaire
* Décrire l'approche actuelle du diagnostic de la tuberculose infantile dans le pays, y compris le ou les niveaux auxquels les services de dépistage, de diagnostic et de traitement sont disponibles et les étapes de tout algorithme de diagnostic utilisé (par exemple, exigence de radiographie et de tests bactériologiques).

## **4.3 Recommandation de l'OMS**

Pour améliorer la détection des cas chez les enfants, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans sa mise à jour des lignes directrices sur la tuberculose de 2022, a inclus une recommandation générale provisoire sur l'utilisation des ADT intégrées(1). Un ensemble de données individuelles sur les patients (DIP) a été établi à partir de plusieurs études mises en œuvre dans une série de pays à forte charge de tuberculose. Le DIP comprenait les dossiers de 4811 enfants avec un âge médian de 26 mois(1). Les données de 13 études représentant 5 des 6 régions de l'OMS ont été incluses(2). Trente-huit pour cent des enfants inclus avaient une tuberculose dont 30 % étaient bactériologiquement confirmées.

L'algorithme du guide de l'Union Desk(6), qui cherchait à opérationnaliser les meilleures pratiques recommandées antérieurement, a été utilisé comme norme de référence à des fins de comparaison. Sept TDA ont été évalués et les estimations regroupées de la sensibilité et de la spécificité ont été comparées. Pour l'ensemble de la population d'enfants de moins de 10 ans, la sensibilité combinée des sept ADT ou systèmes de notation variait de 16 % à 95 %, tandis que la spécificité combinée variait de 9 % à 89 %.

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GLD) a convenu que même si aucun des ADT évalués n'était optimale dans sa performance, il était nécessaire de poursuivre les travaux sur les ADT pour combler les lacunes dans la détection des cas de tuberculose chez les enfants. Les algorithmes incluant des critères cliniques jouent un rôle important dans la décision d'initier un traitement, en particulier dans les CSP où l'expertise clinique peut faire défaut.

Étant donné qu'une spécificité élevée d'un algorithme entraîne une faible sensibilité et vice versa, le GLD a convenu que les algorithmes de décision thérapeutique devraient donner la priorité à la sensibilité, afin de minimiser le risque de cas de tuberculose manqués tout en acceptant le risque de surdiagnostic et de traitement inutile chez certains enfants.

En fin de compte, une recommandation conditionnelle provisoire (ci-dessous) a été incluse dans les lignes directrices consolidées de l'OMS sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents, avec une période de validité de 24 mois après laquelle de nouvelles preuves devraient être examinées.

|  |
| --- |
| "Chez les enfants atteints de tuberculose pulmonaire présumée fréquentant des établissements de soins de santé, des algorithmes de décision thérapeutique intégrés peuvent être utilisés pour diagnostiquer la tuberculose pulmonaire." |

Recommandation conditionnelle provisoire de l'OMS(1)

Suite à la recommandation du GLD, deux algorithmes de décision thérapeutique ont été développés pour servir d'exemples de mise en œuvre(2). Ces algorithmes ont été optimisés à partir de l'ensemble de données DIP utilisées dans l'examen des données probantes du GLD. Les systèmes de notation intégrés à chaque algorithme ont une sensibilité d'environ 85 % et une spécificité comprise entre 30 et 37 %. Des étapes d'évaluation supplémentaires ont été ajoutées aux algorithmes pour améliorer leur précision. La validation externe de ces algorithmes à partir de divers contextes de mise en œuvre est une étape importante pour mieux comprendre leur rôle dans le diagnostic et le traitement programmatiques de la tuberculose pulmonaire chez les enfants. Ce protocole générique vise à harmoniser les méthodes de recherche pour la génération de données vers cette validation externe.

# **5 But et objectifs**

## **5.1 But**

Décrire la performance diagnostique, la faisabilité, l'acceptabilité par les professionnels de santé et l'effet sur les notifications de cas de l'étude des ADT pour la tuberculose pulmonaire chez les enfants de moins de 10 ans dans des conditions programmatiques au [[**nom du pays**]]

## **5.2 Objectif principal**

1. Décrire la précision diagnostique (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive) des ADT pour la tuberculose pulmonaire chez les enfants de moins de 10 ans au [[**nom du pays**]].

## **5.3 Objectifs secondaires**

Les investigateurs qui souhaitent comparer les ADT de l'étude avec ceux qui sont déjà utilisés sur les sites de l'étude peuvent ajouter des objectifs secondaires - par exemple, "Comparer la précision diagnostique de l’ADT de l'étude avec des algorithmes historiquement mis en œuvre".

Les investigateurs voudront peut-être décrire l'expérience des soignants lors de la mise en œuvre de l'ADT. Cela nécessiterait la définition d'un objectif secondaire, la description et la mise en œuvre d'un processus de consentement dédié et l'élaboration d'un questionnaire structuré pour la collecte de données.

1. Recueillir le nombre et la proportion d'enfants qui ont terminé l'évaluation de l’ADT de l'étude, et le temps écoulé depuis l’initiation de l'algorithme jusqu'à chaque étape de l'algorithme de l'étude.
2. Rapporter le nombre et la proportion d'enfants perdus de vue à chaque étape de l'algorithme de l'étude.
3. Rapporter le nombre et la proportion d'enfants décédés au cours des 2 premiers mois de suivi qui :
	* Ont été recommandés pour commencer le traitement de la maladie tuberculeuse par l'évaluation de l'algorithme de l'étude
	* Non pas été recommandés pour commencer le traitement de la maladie tuberculeuse par l'évaluation de l'algorithme de l'étude
4. Décrire la proportion d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer le traitement après l'évaluation de l'algorithme de l'étude, qui commencent par la suite un traitement contre la tuberculose dans les 2 mois suivant l'évaluation initiale
5. Décrire la proportion d'enfants qui ont été évalués avec un test mWRD
6. Décrire la proportion d'enfants évalués avec l'algorithme A qui ont une radiographie pulmonaire
7. Indiquer la proportion d'enfants recommandés pour commencer un traitement contre la tuberculose qui sont confirmés bactériologiquement
8. Comparer les taux de notification de la tuberculose chez les enfants et les adultes avant et après le début de l'étude
9. Recueillir les discordances entre la décision d'initiation du traitement par le clinicien et la recommandation de l'ADT
10. Décrire la satisfaction des professionnels de santé et la faisabilité de la mise en œuvre de l'algorithme
11. Recueillir la fidélité des professionnels de santé à remplir le score de l’ADT

# **6 Mesure des critères d’évaluation**

## **6.1 Critères d’évaluation principaux**

La performance de l'algorithme de décision thérapeutique sera mesurée en comparant la décision de’ADT d'initier un traitement antituberculeux avec des classifications basées sur une définition de référence de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant (Annexe 1)(7). Étant donné que le temps nécessaire pour appliquer l'algorithme de décision de traitement peut varier, le résultat de chaque participant sera enregistré lorsque son calendrier de suivi sera terminé.

**Sensibilité :** le nombre d'enfants à qui il est recommandé de commencer un traitement antituberculeux par l'algorithme divisé par le nombre d'enfants classés comme souffrant de TB pulmonaire selon la définition de référence (TB pulmonaire confirmée ou non confirmée).

**Spécificité :** le nombre d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer un traitement antituberculeux selon l'algorithme divisé par le nombre d'enfants classés comme peu susceptibles de souffrir de tuberculose selon la définition consensuelle.

**Valeur prédictive positive :** le nombre d'enfants à qui l'algorithme recommande de commencer un traitement contre la tuberculose et qui sont classés comme souffrant de tuberculose pulmonaire selon la définition consensuelle (tuberculose pulmonaire confirmée ou non confirmée - vrais positifs), divisé par le nombre d'enfants à qui il est recommandé de commencer le traitement par l'algorithme.

**Valeur prédictive négative :** le nombre d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer un traitement antituberculeux par l'algorithme et qui ne sont pas classés comme souffrant de tuberculose pulmonaire selon la définition consensuelle (vrais négatifs), divisé par le nombre d'enfants pour lesquels il n'est pas recommandé de commencer un traitement par l'algorithme.

La faisabilité de la mise en œuvre de l'algorithme sera mesurée par les résultats suivants :

## **6.2 Critères d’évaluation secondaires**

**Évaluation de la complétion l’ADT :** la proportion d'enfants inclus qui ont terminé toutes les étapes de l'algorithme et ont reçu une décision de traitement.

**Délai depuis le début de l'évaluation :** à chacune des étapes suivantes de l'algorithme :

 Prélèvement d'échantillons respiratoires/d'urine/de selles pour les tests en laboratoire

 Disponibilité du résultat de laboratoire

 Score initial de l'algorithme (le cas échéant)

 Recommandation finale de traitement d'algorithme

 Début du traitement (le cas échéant)

**Perdus de vue à chaque étape de l’ADT :** la proportion d'enfants qui ne terminent pas une étape donnée dans l’ADT dans les 2 semaines suivant la date prévue.

**Mortalité post-évaluation :** proportion d'enfants qui meurent dans les 2 mois suivant la détermination d'une recommandation de traitement basée sur un algorithme.

**Initiation au traitement de la tuberculose contre l'évaluation du traitement par algorithme :** la proportion d'enfants inclus qui commencent un traitement antituberculeux dans les 2 mois suivant une recommandation de l'ADT de ne pas commencer le traitement.

**mWRD, LF-LAM ou culture réalisée :** la proportion d'enfants inclus qui ont eu un test bactériologique pour la tuberculose.

**Radiographie thoracique réalisée :** la proportion d'enfants inclus évalués à l'aide de l'algorithme A (voir annexe 2) qui sont évalués pour la tuberculose avec une radiographie pulmonaire.

**Confirmation de laboratoire :** la proportion d'enfants inclus avec une recommandation de commencer un traitement contre la tuberculose qui ont une tuberculose confirmée en laboratoire.

**Taux de notification de la tuberculose :** le nombre de personnes déclarées atteintes de tuberculose dans la zone de couverture d'un site au cours des 24 mois précédant ou des 6 ou 12 mois suivant le début de l'étude. Si possible, ce résultat doit être désagrégé par âge (0-4, 5-9, 10-14, 15 ans et plus) et par sexe.

**Initiation TB discordante :** la proportion d'enfants pour lesquels la décision de traitement du personnel soignant est différente de la recommandation de l'algorithme.

**Fidélité du score de l’ADT :** la différence entre le score de l’ADT calculé par le professionnel de santé et le score de l’ADT dérivé des valeurs enregistrées, exprimée en proportion.

**Acceptabilité par les soignants et faisabilité de l'ADT :** la proportion de professionnel de santé qui répondent « plutôt d'accord » ou « tout à fait d'accord » aux questions relatives à l'acceptabilité et à la faisabilité.

## **6.3 Moment de la mesure des résultats**

L'attribution d'un résultat de l'évaluation de l'algorithme doit avoir lieu une fois que toutes les étapes de l'algorithme ont été réalisées et qu'un critère d'évaluation valide peut être attribué à un participant (voir la section 12.2). Cela signifie que le temps écoulé entre le début de l'évaluation de l'algorithme et l'attribution d'un résultat variera pour chaque participant.

 

La figure 1 décrit un scénario dans lequel l'évaluation de l'algorithme est terminée et un résultat est attribué. L'évaluation standard de référence suit 2 mois plus tard (voir 13.4 Suivi post-évaluation)

# **7 Design de l’étude**

## **7.1 Vue d’ensemble**

Cette étude mettra en œuvre une évaluation diagnostique interventionnelle uni/multicentrique à un seul bras chez les enfants de moins de 10 ans ayant une tuberculose pulmonaire présumée, utilisant l'algorithme de décision thérapeutique intégré. Les résultats de l'algorithme seront utilisés pour les soins aux patients et seront comparés à une norme de référence (décrite ci-dessous) pour mesurer la performance diagnostique.

Lors de la considération de la durée de la période d’inclusion dans l'étude, les investigateurs doivent envisager d’avoir analyser l’ensemble des données environ 12 mois après le début de l'étude. Cela peut se traduire par une clôture de l'étude ou une analyse intermédiaire pré-planifiée.

## **7.2 Concept d’insu**

Les cliniciens impliqués dans la mise en œuvre de l'algorithme de décision de traitement ne seront pas « en aveugle » sur les scores résultants. Un comité externe d'évaluation des critères de jugement (voir annexe 4) qui examinera les cas où un enfant décède ou lorsque le début du traitement est discordant par rapport à la recommandation de l'ADT sera, lui, « en aveugle » pour les scores générés par l'algorithme de décision thérapeutique, mais pas par les informations cliniques pertinentes.

# **8 Sites d'étude**

Les investigateurs nationaux doivent inclure une description de chaque site d'étude proposé. Les informations pertinentes incluent :

* Accès sur site et hors site aux tests de diagnostic et aux méthodes de collecte d'échantillons dans le cadre de l'algorithme, y compris le test de dépistage du VIH, la radiographie thoracique et l'interprétation des radiographies, le mWRD, la culture de M. *tuberculosis* et le LF-LAM. Lorsque l'accès est hors site, décrire les procédures de transport des échantillons et le délai d'obtention des résultats.
* Nombre de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire au cours de l'année civile précédente – désagrégé par âge – 0-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans (ou 5-14 ans si les tranches d'âge de 5 ans ne sont pas disponibles), 15-19 ans, ≥ 20 ans.
* Expérience des professionnels de santé du site – des informations importantes peuvent inclure le niveau de formation officielle, la validation de cours de formation sur la tuberculose, l'expérience en pédiatrie et pour la collecte d'échantillons chez les jeunes enfants.
* Estimation de la prévalence du VIH et de la malnutrition aiguë sévère parmi les enfants éligibles
* Description de la zone de drainage du site.
* Expérience antérieure en tant que site d'étude pour la recherche diagnostique sur la tuberculose

Lors du choix des sites d'étude, les investigateurs nationaux doivent essayer d'inclure des sites avec une variété de caractéristiques contextuelles - par exemple, l'expérience des professionnels de santé, l'accès sur place à la radiographie et au mWRD.

# **9 Population étudiée**

Cette étude recrutera des enfants de moins de 10 ans comme participants. Tous les enfants de moins de 10 ans fréquentant un site d'étude seront considérés pour inclusion.

## **9.1 Critère d'inclusion**

Un enfant sera admissible à l'inclusion si tous les critères énumérés ci-dessous sont satisfaits.

1. Moins de 10 ans au jour de l'évaluation
2. Remplit les critères de TB présumée selon la définition 11.3.1

Un professionnel de santé sera éligible pour être inclus dans l'évaluation d'acceptabilité s'il a évalué au moins dix enfants au cours de la période d'étude.

## **9.2 Critère d’exclusion / de non inclusion**

Un enfant ne sera pas éligible à l'inclusion si l'un des critères ci-dessous est présent.

1. Diagnostiqué et sous traitement pour une tuberculose maladie au moment de l'évaluation
2. Le parent ou le tuteur n'autorise pas l'enfant à participer à l'étude ou refuse de signer le formulaire de consentement éclairé (FCE) (annexe 3)
3. L'enfant ne souhaite pas participer à l'étude ou refuse de signer le formulaire d'assentiment (le cas échéant)

Un professionnel de santé ne sera pas éligible à l'inclusion s'il refuse de participer à l'étude, s'il refuse de signer le formulaire de consentement éclairé ou s'il n'a évalué aucun enfant à l'aide de l'algorithme pendant la période d'étude (annexe 5)

# **10 L’intervention « décision de traitement »**

Les enfants éligibles seront évalués par le personnel du site d'étude selon l'algorithme A ou B (annexe 2)(3)en fonction de l'accès du site à la radiographie.

## **10.1 Signes de danger**

La première étape des deux algorithmes consiste à déterminer si l'enfant présente des signes et des symptômes indiquant un problème de santé urgent. Chez les enfants de moins de 5 ans, ces signes et symptômes font généralement référence à des « signes de danger », tels que définis par l'approche PCIME. Chez les enfants plus âgés, ces signes et symptômes sont définis dans le triage, l'évaluation et le traitement d'urgence pédiatrique (ETAT)(3).

Si l'un de ces signes est présent, l'enfant doit être stabilisé et référé à un niveau de soins supérieur dans la mesure du possible. Une fois stabilisé, l'enfant présumé tuberculeux doit continuer à être évalué à l'aide de l'algorithme A ou B. Les enfants présumés tuberculeux sont ensuite stratifiés en fonction de leur risque de progression rapide de la tuberculose (section 10.3).

## **10.2 Dépistage du VIH**

Les enfants dont le statut VIH est inconnu doivent se voir proposer un dépistage rapide du VIH accompagné de conseils avant et après le test, conformément aux recommandations de l'OMS pour les enfants présumés tuberculeux ou exposés à la tuberculose. Une approche avec des tests approuvés au niveau national et adaptée à l'âge doit être utilisée (par exemple, des dosages immunologiques combinés anticorps/antigène pour les enfants de plus de 18 mois et des tests PCR virologiques chez les enfants de moins de 18 mois). Cela permet à l'enfant d'être placé dans le groupe à risque approprié pour informer la prise en charge clinique, comme décrit ci-dessous

## **10.3 Risque d'évolution**

Les enfants à haut risque de progression comprennent ceux âgés de moins de 2 ans, vivant avec le VIH ou souffrant de malnutrition aiguë sévère (MAS) (définie comme un score Z poids/taille inférieur à -3 écarts-types ou un périmètre brachial inférieur à 115 mm ou avec un œdème bilatéral prenant le godet).

Pour les enfants présentant des caractéristiques à haut risque, un échantillon respiratoire (expectoration spontanée ou provoquée, échantillon d’ANP, aspiration gastrique ou selles) doit être prélevé pour être testé avec un mWRD (par exemple, Xpert MTB/RIF ou Xpert Ultra) si disponible. Pour les enfants vivant avec le VIH, un échantillon d'urine doit être prélevé et envoyé pour un test LF-LAM, s'il est disponible. Si Xpert ou LF-LAM ne sont pas disponibles, ou si le résultat est négatif, ou s'il y a un délai avant de recevoir les résultats, les enfants à haut risque doivent passer à l'étape suivante dans l'un ou l'autre des ADT.

Les enfants sans caractéristiques à haut risque doivent d'abord être pris en charge et traités pour le diagnostic le plus probable en fonction des signes et symptômes présentés (p. ex., asthme, pneumonie, coqueluche, paludisme). Cela comprend généralement une cure d'antibiotiques à large spectre et un examen clinique après 1 à 2 semaines. Si l'enfant présente des symptômes persistants ou qui s'aggravent lorsqu'ils sont évalués après 1 à 2 semaines, ils doivent fournir des échantillons pour les tests avec un mWRD. Si l'Xpert est indisponible ou négatif ou si un délai de plus de 5 jours est prévu avant de recevoir le résultat, l'enfant doit passer à l'étape suivante dans l'un ou l'autre des algorithmes.

## **10.4 Exposition à la tuberculose**

Lors de l'examen des antécédents cliniques, le professionnel de santé ou le clinicien doit déterminer si l'enfant a été exposé à une personne atteinte de tuberculose pulmonaire contagieuse (Xpert, frottis ou culture positive) au cours des 12 derniers mois. Cela peut inclure une exposition domestique ou une exposition rapprochée à une personne à l'extérieur de la maison. Les enfants chez qui une exposition à la tuberculose est identifiée mais dont le traitement de la maladie tuberculeuse n'est pas recommandé doivent être évalués pour un traitement préventif de la tuberculeuse (TPT).

## **10.5 Évaluation des symptômes et des signes**

S'il n'y a pas d'exposition à la tuberculose identifiée, l'étape suivante consiste à évaluer les signes et symptômes énumérés dans l'algorithme à l'aide des informations recueillies au cours des antécédents cliniques et de l'examen physique de l'enfant.

Lorsqu'elle est disponible (algorithme A), une radiographie thoracique doit être effectuée. La présence de signes et de symptômes, et de caractéristiques radiographiques (le cas échéant) suggérant une tuberculose pulmonaire doit être notée comme décrit par chaque algorithme (annexe 2).

Si le score résultant est supérieur à 10, l'algorithme recommande que l'enfant commence un traitement antituberculeux. Si le score est de 10 ou moins, l'enfant doit revenir dans 1 à 2 semaines pour une réévaluation.

# **11 Définitions spécifiques à cette étude**

## **11.1 Définitions diagnostiques**

### 11.1.1 Examens diagnostiques

Les tests mWRD suivants sont appropriés pour le TDA :

* Xpert MTB/RIF,
* Xpert MTB/RIF Ultra,
* Truenat MTB,
* Truenat MTB Plus,
* Tests TB-LAMP,
* Moderate complexity automated NAATs :
	+ Abbott RealTime MTB et Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott),
	+ FluoroType MTBDR et FluoroType MTB (Bruker/Hain Lifescience),
	+ BD MAX MDR-TB (Becton Dickinson),
	+ cobas MTB et cobas MTB-RIF/INH (Roche)

Les définitions suivantes font référence aux résultats des tests mWRD et LF-LAM, le cas échéant. Si les résultats des tests initiaux sont indéterminés, les tests doivent être répétés conformément aux instructions du fabricant. Lorsque des résultats indéterminés ne peuvent pas être répétés, « Résultat non disponible » doit être enregistré.

 **MTB détecté** : Un résultat de test positif tel que défini par le fabricant. Les résultats « trace » sur Xpert doivent être interprétés comme MTB détecté.

 **MTB non détecté** : Un résultat de test négatif tel que défini par le fabricant.

 **Non effectué** : Le test n'a pas été effectué. Les raisons pour lesquelles le test n'est pas effectué lorsqu'il est requis peuvent être incluses dans les formulaires de collecte de données.

 **Résultat non disponible** : Le test a été effectué, mais le résultat n'est pas disponible pour les enquêteurs, ou le test a donné un résultat invalide ou erroné.

## **11.2 Définitions des critères de jugement**

L'algorithme de décision thérapeutique comprend les paramètres suivants :

 **Initier le traitement antituberculeux :** Lorsque l'évaluation algorithmique recommande l'initiation du traitement pour l'enfant.

 **Ne pas initier un traitement antituberculeux :** Lorsque l'évaluation algorithmique finale ne recommande pas l'initiation du traitement pour l'enfant.

 **Transféré en raison de la présence de signes de danger :** L'enfant est transféré dans un autre établissement de santé en raison de la présence de signes de danger nécessitant des soins médicaux urgents.

 **Traité avec succès pour une (des) condition(s) autre(s) que la tuberculose :** Deux semaines après le traitement des maladies non tuberculeuses, les symptômes de l'enfant ne persistent pas et ne se sont pas aggravés. L'enfant ne sera pas réévalué pour la tuberculose pendant l'épisode en cours.

 **Perdu de vue pendant la période d'évaluation de l'algorithme :** Un participant sans signe de danger qui ne termine pas l'évaluation de l'algorithme et ne peut donc pas se voir attribuer une recommandation de traitement finale.

## **11.3** **Évaluation standard de référence**

L'évaluation standard de référence pour la détection de la tuberculose sera adaptée à partir d'une définition de cas consensuelle proposée par un panel international d'experts (Annexe 1)(7). Chaque participant sera évalué et un résultat lui sera attribué 2 mois après la fin de l'évaluation initiale par l'ADT (voir 13.3 Suivi pendant l'évaluation).

Chaque participant recevra l'un des critères d'évaluation suivants de l'évaluation de la norme de référence (définition consensuelle) :

 **Tuberculose confirmée**

 **Tuberculose non confirmée**

 **Tuberculose peu probable**

 **Inclassable**

Le comité externe d'évaluation du critère de jugement (voir annexe 4) examinera les cas dans lesquels un enfant décède ou lorsque la décision d'initiation du traitement par le personnel de santé est discordante par rapport à la recommandation de l'ADT, et pourra réattribuer les critères d'évaluation standard de référence si nécessaire.

 **Vrais positifs** seront définis comme des enfants évalués par la norme de référence comme des cas de tuberculose « confirmés » ou « non confirmés »

**Vrais négatifs** seront définis comme des enfants évalués par la norme de référence comme des cas de tuberculose « peu probables ».

## **11.4 Autres définitions**

### 11.4.1 TB présumée

Personne qui présente des symptômes ininterrompus ou des signes évocateurs de tuberculose (énumérés ci-dessous) durant plus de 2 semaines(3).

**Toux** : toux persistante et incessante depuis 2 semaines ou plus, ou toux de toute durée chez les enfants vivant avec le VIH.

**Fièvre** : fièvre persistante pendant 2 semaines ou plus (le score de l'algorithme est basé sur la durée de la fièvre selon l'historique plutôt que sur la température réelle à l'examen).

**Léthargie** : léthargie persistante inexpliquée ou diminution de l'enjouement ou de l'activité rapportée par le parent ou la personne qui s’occupe de l’enfant.

**Perte de poids** : réduction de poids de plus de 5 % par rapport au poids le plus élevé enregistré au cours des 3 derniers mois, ou retard de croissance (déviation nette par rapport à la trajectoire de croissance précédente, ou franchissement documenté des lignes de centiles au cours des 3 mois précédents, ou score Z du « poids pour âge » de -2 ou moins, ou score Z du « poids pour taille » de -2 ou moins en l'absence d'informations sur la trajectoire de croissance précédente ou récente), ou DB≤125 mm chez les enfants entre 6 mois et 5 ans.

### 11.4.2 Exposition à la tuberculose

Contact étroit ou familial au cours des 12 mois précédant l'évaluation.

**Contact rapproché :** Une personne qui ne vit pas dans le ménage mais qui a partagé un espace clos, tel qu'un lieu de rassemblement social, un lieu de travail ou une installation, avec le patient index pendant de longues périodes pendant la journée au cours des 3 mois précédant le début de l'épisode de la maladie en cours(8).

**Contact au foyer :** Une personne qui a partagé le même espace de vie clos pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées pendant la journée avec le patient index au cours des 3 mois précédant le début du traitement en cours(8).

# **12 Plan d'enquête**

L'étude devrait collecter des données pendant environ 9 mois. Le recrutement sera ouvert pendant 6 mois, suivi de l’évaluations standard de référence jusqu'à 2 mois après la clôture de la cohorte.

## **12.1 Inscription des participants et calendrier**

Les enfants qui répondent aux critères d'inclusion et dont leurs responsables donnent leur consentement seront inscrits à l'étude au fur et à mesure qu'ils se présentent aux sites d'étude pendant la période d'étude (voir 17.3 pour une description détaillée).

Les enfants présentant une TB présumée (définie en 1.3.1) seront screenés selon les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude. Un consentement éclairé écrit sera obtenu du responsable de l’enfant avant que toute procédure spécifique à l'étude ne soit effectuée.

Une fois que l'enfant a été jugé éligible, le professionnel de santé lancera l'évaluation sur la base de l'algorithme de décision thérapeutique à l’étude sur le site. Les responsables de l’enfant seront invités à fournir leurs coordonnées afin que le personnel de l'étude puisse les contacter, s'ils ne parviennent pas à amener leur enfant pour une évaluation et pour faciliter le suivi lorsque le traitement n'est pas initié.

Les enfants et leurs responsables qui refusent de participer à l'étude ou qui ne sont pas éligibles recevront une évaluation et des soins de routine sans conséquences négatives.

Six mois après le début de l'étude, tous les professionnels de santé impliqués dans l'étude seront invités à remplir le questionnaire semi-structuré conçu pour évaluer l'acceptabilité de l'algorithme.

Si les investigateurs choisissent d'inviter un échantillon de professionnels de santé à remplir le questionnaire semi-structuré, la méthode d'échantillonnage et une courte justification doivent être incluses.

## **12.2 Dépistage et examens**

Si les investigateurs prévoient de comparer les ADT de l'étude avec des algorithmes déjà mis en œuvre sur les sites de l'étude, les informations suffisantes doivent être recueillies auprès de chaque enfant pour permettre la comparaison de tous les algorithmes proposés.

Les enfants inclus seront évalués selon l'algorithme de décision thérapeutique en cours d'étude dans chaque site (annexe 2). Dans le cadre des procédures de l'étude, les informations énumérées ci-dessous seront collectées auprès de chaque enfant :

1. Les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux et l'exposition à la tuberculose seront recueillis.
2. L'évaluation clinique comprendra :
	* Taille, poids et circonférence médio-supérieure du bras (PB)
	* Température
	* Examen clinique
3. Évaluation de la radiographie thoracique, y compris :
	* Présence de cavités
	* Présence de ganglions lymphatiques hypertrophiés
	* Présence d'opacités
	* Aspect de miliaire tuberculeuse (opacifications pulmonaires)
	* Présence d'un épanchement pleural
4. Examens de laboratoire, y compris :
	* Antécédents d'exposition au VIH, et conseil et dépistage du VIH adaptés à l'âge
5. Tests bactériologiques, y compris :
	* Résultat mWRD de l'échantillon respiratoire, si disponible
	* Culture d'échantillons respiratoires, si disponible
	* Résultat LF-LAM urinaire, si disponible
	* Examen microscopique par frottis d’échantillon respiratoire (x2), si disponible

L'évaluation par la radiographie thoracique suivra le processus de routine de chaque site d'étude.

## **12.3 Suivi pendant l'évaluation**

Au cours de l'évaluation de l’ADT, les participants peuvent être tenus de retourner sur le site de l'étude pour une évaluation plus approfondie, par exemple après le traitement d'affections non liées à la tuberculose. Dans le cadre du processus de collecte des données de l'étude, la date et l'heure des événements clés seront enregistrées pour aider à évaluer la faisabilité de la mise en œuvre de l'algorithme.

Lorsque cela est nécessaire, les participants et leur responsable se verront attribuer une date de retour sur le site de l'étude par le personnel de santé. Il leur sera conseillé de revenir plus tôt si les symptômes s'aggravent.

Si les participants ne se présentent pas dans les 3 jours suivant leur date de retour, le personnel du site téléphonera à leur responsables deux fois au cours des 3 jours suivants pour les encourager à revenir. S'ils ne se présentent pas dans les 6 semaines suivant leur date de retour, ils seront enregistrés comme « perdus de vue » pour le résultat de l’étude.

Pour réduire le risque de perdu de vue, les investigateurs du site peuvent effectuer des visites à domicile pour évaluer les enfants. Lorsque cette option est ajoutée, le FCE doit être ajusté pour inclure la possibilité d'une visite à domicile, la nécessité d'enregistrer l'adresse du domicile de l'enfant et toute mesure prise pour limiter le risque de stigmatisation de l'enfant ou de sa famille.

## **12.4 Évaluation de fin d'étude**

Tous les participants seront suivis à leur sortie de l'étude. Cela se produira 2 mois après l'achèvement de l'évaluation initiale de l'ADT. Une participation entre 6 semaines et 3 mois après l'évaluation initiale de l'algorithme sera acceptée. Lors de l'évaluation de fin de l'étude, le personnel de l'étude appliquera les critères définis dans la norme de référence (annexe 1) pour attribuer un résultat d'étude. En outre, le comité d'examen du critère de jugement évaluera les cas où un enfant est décédé ou lorsque la recommandation de l'ADT était différente de la décision de traitement du professionnel de santé.

La nécessité d'un rendez-vous de suivi à 2 mois, quelle que soit la décision de traitement prise, sera expliquée au responsable de l’enfant lors de l'entrée dans l'étude. Ce rendez-vous leur sera rappelé par le personnel soignant lors de la prise de décision thérapeutique pour leur enfant.

Les investigateurs doivent décrire toutes les approches utilisées pour réduire le risque que les participants ne se présentent pas au rendez-vous de suivi à 2 mois.

Lorsque les participants et leurs responsables ne sont pas en mesure d'assister à l’évaluation de suivi à 2 mois en personne, le professionnel de santé peut remplir le formulaire de collecte de données par le biais d'une consultation téléphonique. Des fonds (frais de transport) peuvent être fournis aux participants et à l'aidant pour la visite de suivi à 2 mois.

## **12.5 Mesurer l'impact indirect**

Les données de notification des cas de tuberculose chez les enfants et les adultes de chaque site d'étude au cours des 24 mois précédents seront collectées rétrospectivement à partir des registres des sites. Des données de notification similaires seront collectées de manière prospective à partir des registres des sites pendant une période de 12 mois (Figure 2). Les mois civils correspondants pendant la mise en œuvre de l'étude seront comparés à la moyenne des deux années précédentes.



Figure 2. Périodes de collecte des données de notification avant et après le début de l'étude

# **13 Suivi de l'étude (monitoring)**

Dans le cadre d'un système de contrôle qualité, des visites de suivi doivent être effectuées pour vérifier que l'étude est menée conformément au protocole et aux principes de bonnes pratiques cliniques. Des visites de surveillance de routine sur place doivent être effectuées tout au long du processus d'une étude de recherche. Ces visites peuvent être réalisées soit par des moniteurs externes pour bénéficier d'une évaluation par une personne extérieure au projet de recherche, soit par des moniteurs/superviseurs internes dans le cadre des procédures internes de contrôle qualité.

Dans cette section, les investigateurs doivent décrire le système de contrôle qualité qui sera mis en place. Seules les procédures critiques (telles que le processus de consentement éclairé) et les données critiques (telles que le statut des participants à l'étude) seront vérifiées en priorité lors de ces visites. Un kit de suivi sera fournie pour guider l'équipe d'étude.

# **14 Collecte et gestion des données**

Des formulaires standardisés de collecte de données seront utilisés. Les caractéristiques de base des participants seront enregistrées immédiatement après que le consentement éclairé aura été fourni. Les résultats de chaque étape de l'algorithme de décision de traitement seront enregistrés pendant l'évaluation de l'enfant. Les scores finaux générées à la suite de l'évaluation complète seront enregistrés par le personnel de l'étude lorsque tous les résultats seront disponibles. Les résultats des tests de laboratoire seront récupérés du laboratoire de traitement par le personnel de l'étude. Les participants reviendront pour une évaluation 2 mois après leur évaluation initiale afin de définir leur véritable diagnostic final. Le personnel de l'étude enregistrera les conclusions finales sur des formulaires de collecte de données dédiés.

Toutes les copies papier des données seront stockées en toute sécurité et toutes les informations informatisées seront protégées par un mot de passe. Les données de l'étude seront pseudo-anonymisées grâce à l'attribution de clés d'identification uniques.

Décrivez le flux de données, c'est-à-dire où les données sont générées, comment les données de l'étude seront enregistrées par les membres du personnel de l'étude puis transcrites dans la base de données de l'étude. Par exemple, les données peuvent d'abord être enregistrées sur des formulaires papier de collecte de données avant d'être saisies électroniquement dans une base de données sécurisée.

Décrivez où les enregistrements de données physiques et électroniques seront stockés et comment ils seront gérés. Seules les données pertinentes à cette étude seront enregistrées. Si nécessaire, la fusion des données pour l'analyse statistique sera effectuée à l'aide d'un logiciel statistique. Des sauvegardes de données seront générées régulièrement et stockées par le superviseur de la saisie des données de l'étude et l'investigateur principal. L'accès aux données de l'étude sera limité aux chercheurs impliqués dans la gestion et l'analyse des données. Une fois l'étude terminée, tous les formulaires de consentement et autres données seront conservés conformément aux politiques locales de conservation des dossiers.

# **15 Analyse des données**

## **15.1 Taille de l'échantillon**

L'analyse principale évaluera la performance de l'algorithme de diagnostic chez les enfants de moins de 10 ans ayant une tuberculose pulmonaire présumée. Les scénarios de taille d'échantillon du tableau 1 sont basés sur la véritable sensibilité de l'algorithme de diagnostic, car la minimisation du risque de résultats faussement négatifs est une priorité. La taille estimée de l'échantillon dépend fortement de la prévalence de la tuberculose parmi la population étudiée, qui est susceptible de varier selon le contexte.

Lorsque la prévalence de la tuberculose pulmonaire parmi les enfants éligibles n'est pas connue, la taille de l'échantillon avant l'étude pourrait être calculée sur la base d'une estimation, puis recalculée après que les résultats ont été attribués à tous les enfants inclus au cours du premier mois de l'étude.

Le tableau 1 comprend une gamme de tailles d'échantillons d'études basées sur des hypothèses concernant la sensibilité de l'algorithme et la prévalence de la tuberculose parmi les enfants inclus. Un plus grand nombre de permutations sont présentées en annexe 9.

| Sensibilité | Prévalence | Précision | alpha | Sujets |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 0,7 | 0,05 | 0,1 | 0,05 | 1 699 |
| 0,8 | 0,05 | 0,1 | 0,05 | 1 294 |
| 0,9 | 0,05 | 0,1 | 0,05 | 728 |
| 0,7 | 0,06 | 0,1 | 0,05 | 1 416 |
| 0,8 | 0,06 | 0,1 | 0,05 | 1 079 |
| 0,9 | 0,06 | 0,1 | 0,05 | 607 |
| 0,7 | 0,07 | 0,1 | 0,05 | 1 214 |
| 0,8 | 0,07 | 0,1 | 0,05 | 925 |
| 0,9 | 0,07 | 0,1 | 0,05 | 520 |
| 0,7 | 0,08 | 0,1 | 0,05 | 1 062 |
| 0,8 | 0,08 | 0,1 | 0,05 | 809 |
| 0,9 | 0,08 | 0,1 | 0,05 | 455 |
| 0,7 | 0,09 | 0,1 | 0,05 | 944 |
| 0,8 | 0,09 | 0,1 | 0,05 | 719 |
| 0,9 | 0,09 | 0,1 | 0,05 | 405 |

Tableau 1 Estimations de la taille de l'échantillon basées sur l'hypothèse d'une perte de vue de 5 %, et présentation de la sensibilité de l'algorithme, de la prévalence de la tuberculose parmi les participants inclus, de la précision de l'estimation de la sensibilité et de l'alpha.

## **15.2 Analyses statistiques**

Si les investigateurs proposent de comparer les ADT de l'étude avec celles déjà mises en œuvre sur les sites de l'étude, des informations supplémentaires sur l'analyse proposée doivent être incluses. Des techniques plus avancées pour ajuster les facteurs de confusion peuvent être ajoutées par les investigateurs.

### 15.2.1 Population étudiée en per protocole (PP)

Pour l'évaluation des performances de l'algorithme, les enfants ayant l'un des résultats standard de référence suivants ET l'un des résultats de l’ADT seront inclus :

**Résultats standard de référence**

« Tuberculose confirmée »,

*« Tuberculose non confirmée »,*

*« Tuberculose peu probable »*

**Résultats de l'ADT**

"Initier un traitement antituberculeux",

"Ne pas initier un traitement antituberculeux",

« Traité avec succès pour des affections autres que la tuberculose »

Voir 11.2 et 11.3 pour les définitions des critères de jugement finaaux. Les groupes de résultats de l’ADT « Ne pas commencer le traitement antituberculeux » et « Traité avec succès pour des affections non liées à la tuberculose » seront combinés pour représenter la recommandation de l’ADT de ne pas commencer un traitement antituberculeux.

### 15.2.2 Population étudiée en intention de traiter modifiée (MITT)

Une analyse en intention de traiter modifiée inclura la cohorte PP et tout enfant dont le résultat standard de référence est « inclassable ». Pour l'analyse MITT, les enfants avec des résultats standard de référence « inclassables » seront classés dans la catégorie « Tuberculose non confirmée » pour produire des estimations prudentes de la performance du diagnostic des ADT.

Pour les deux populations étudiées, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive seront calculées en définissant les vrais ou le faux positifs et les vrais ou le faux négatifs par rapport à la définition de référence pour la tuberculose pulmonaire chez l'enfant (annexe 1).(7). Les définitions des vrais positifs et des vrais négatifs sont fournies en 11.3.

La proportion et la raison des résultats non signalés seront décrites.

Les données du questionnaire semi-structuré des professionnels de santé (annexe 6) seront stratifiées selon le rôle du participant, le niveau de soins de santé du site et le nombre d'enfants évalués avec l'algorithme.

La faisabilité de l'algorithme sera rapportée à partir des données recueillies au moyen de questionnaires semi-structurés remplis par les professionnels de santé et des variables de processus enregistrant le nombre d'enfants évalués de manière appropriée aux étapes pertinentes de chaque algorithme. La pertinence et l'acceptabilité seront décrites à partir des données du questionnaire. Des discussions de groupe (Focus group) peuvent être organisées par les investigateurs du site lorsque des questions ouvertes dans le questionnaire révèlent des sujets supplémentaires qui nécessitent une exploration plus approfondie.

La distribution des variables continues sera évaluée pour la normalité et, le cas échéant, sera décrite à l'aide de moyennes et d’écart-types. Les médianes et les intervalles interquartiles seront utilisés pour les variables non distribués normalement. Les variables catégorielles seront résumées sous forme de nombres et de pourcentages. Les comparaisons des variables catégorielles entre les groupes utiliseront le test exact du chi carré ou de Fisher. Les comparaisons de variables continues entre les groupes utiliseront le test t ou le test de somme des rangs de Wilcoxon en fonction de la distribution des données. Toutes les estimations seront présentées avec des intervalles de confiance respectifs de 95 %. La concordance entre les méthodes de diagnostic sera évaluée avec le test de McNemar et l'analyse de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic).

Le taux de notification de la tuberculose par mois ou trimestre sur chaque site d'étude et agrégé sur l'ensemble de l'étude sera stratifié par groupe d'âge (0-4, 5-9, 10-14 et plus de 15 ans), sexe, statut VIH, statut MAS et niveau des soins de santé. Une analyse des tendances du taux de tuberculose avant et pendant l'intervention sera effectuée. L'association entre les taux de notification mensuels avant l'étude et les taux de notification mensuels correspondants après le début de l'étude sera rapportée sous la forme d'un rapport de taux avec des intervalles de confiance à 95 %.

Les analyses statistiques seront effectuées à l'aide de logiciels statistiques standard tels que Stata 14 (Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis) ou R (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

## **15.3 Données manquantes sur les résultats**

Les évaluations qui reçoivent le résultat « Transféré en raison de la présence de signes de danger » (voir Définitions des critères d'évaluation 11.2) seront exclues de l'évaluation des performances de l'algorithme.

Le nombre d'enfants avec un algorithme manquant et/ou le résultat standard de référence "Inclassable" sera décrit en utilisant des nombres et des proportions. Les enquêteurs peuvent minimiser les données manquantes en utilisant des consultations téléphoniques pour établir des informations sur les résultats pour les enfants.

Dans l'analyse MITT, les résultats standard de référence « Inclassifiables » seront remplacés par « Tuberculose non confirmée » pour tous les enfants avec des résultats d’ADT valides, sauf « Transféré en raison de la présence de signes de danger ».

# **16 Considérations éthiques**

## **16.1 Approbation éthique**

Dans cette section, les investigateurs doivent décrire le processus d'approbation éthique pour leur contexte. Cela peut inclure un résumé des comités d'approbation éthique locaux, nationaux et internationaux. Les efforts pour recueillir la contribution de la société civile, des membres des communautés affectées et, le cas échéant, des conseils consultatifs communautaires doivent être décrits. Il peut être fait référence à l'approbation du modèle de protocole principal par le Comité d'examen de l'éthique de la recherche de l'OMS. Confidentialité

La protection de la confidentialité des patients est essentielle. L'étude suivra les principes de la Déclaration d'Helsinki de 2018. Aucun enfant ne peut être inscrit dans cette étude tant qu'un consentement éclairé écrit n'a pas été fourni.

Le dossier du patient qui sera utilisé pour saisir les données dans le formulaire de rapport de cas (CRF) sera conservé en lieu sûr sur le site de l'étude. Le CRF n'inclut pas un nom et d'autres données à partir desquelles un individu peut être identifié. Au lieu de cela, un numéro de patient sera généré sur la base, par exemple, du numéro de registre de la tuberculose et du code d'identification du site d'étude, de l'année du diagnostic, etc. Cela sera utilisé pour faciliter le lien avec le registre et les dossiers médicaux au cas où cela serait nécessaire pour le contrôle de la qualité, validation des données ou une collecte de données sur les résultats du traitement pour les participants à l'étude. Seul le personnel autorisé de l'étude aura accès au dossier du patient. Tout le personnel de l'étude sera formé aux principes de bonnes pratiques cliniques avant le début de l'étude.

## **16.2 Consentement éclairé**

Les responsables d'enfants éligibles pour l'inclusion dans l'étude recevront des informations sur la tuberculose et sur la manière dont elle est diagnostiquée. Les informations seront fournies dans une langue qu'ils peuvent lire ou pourront leur être lues par un membre de l'équipe d'étude, sur demande.

Les responsables de l’enfant doivent avoir la possibilité d'obtenir des informations supplémentaires sur l'étude auprès du médecin responsable ou de l'accompagnateur du traitement. La décision de participer à l'étude n'affectera pas la qualité des soins qu'ils reçoivent.

Le consentement écrit du responsable de l’enfant sera demandé (voir l'annexe 3 pour la FCE). Lorsque l'aidant ne peut pas signer, une empreinte du pouce en présence d'un témoin sera acceptée. Le consentement sera demandé par un membre de l'équipe d'étude dédié qui a été formé pour être en mesure d'expliquer l'étude et de documenter le résultat du processus de consentement dans le formulaire de consentement éclairé. Cette personne ne sera pas impliquée dans le processus de diagnostic de l'enfant.

Les enfants qui ne sont pas éligibles à la participation, ou qui se retirent par la suite, seront pris en charge conformément aux directives nationales sans conséquences négatives pour leurs soins en cours.

## **16.3 Assentiment**

Le processus d'obtention de l'assentiment des enfants impliqués dans la recherche peut varier selon les contextes. Les investigateurs doivent revoir cette section et l'adapter pour s'assurer que les normes, recommandations et directives locales sont suivies.

L'assentiment doit être recherché auprès des enfants de plus de 7 ans ou des enfants plus jeunes qui sont censés comprendre les implications de la participation à cette étude. Il représente l'accord affirmatif de l'enfant à participer et implique le partage d'informations de l'équipe d'étude par le biais d'une discussion scénarisée (annexe 8) et d'un formulaire d'assentiment qui peut être signé par l'enfant (annexe 7). Le processus d'assentiment sera facilité par un membre de l'équipe d'étude suffisamment formé.

Les enfants ne doivent pas être inclus dans l'étude lorsque le responsable de l’enfant donne son consentement éclairé mais que l'enfant refuse de participer.

# **17 Propriété des données et diffusion des résultats**

Dans cette section, les enquêteurs doivent décrire à qui appartiennent les données créées par l'étude et comment les résultats de l'étude seront diffusés (par exemple par le biais de rapports techniques, de publications scientifiques, de présentations), transmis aux communautés participantes, et partagés avec les autorités sanitaires nationales, la communauté scientifique élargie et la communauté touchée élargie dans le but d'influencer et d'améliorer la détection des cas de tuberculose chez les enfants au niveau national et mondial.

# **18 Budget de l'étude**

Dans cette section, les chercheurs doivent fournir un budget global pour l'étude et indiquer la source de financement. Un budget indicatif sera fourni.

Il convient de prévoir les activités suivantes :

* + Soumission éthique,
	+ Salaire d'un coordinateur d'études qui sera responsable des activités quotidiennes,
	+ Salaire d'une personne focale de l'étude pour chaque site qui supervisera la conduite de l'étude,
	+ Salaire pour
		1. La saisie des données – en fonction du flux de données, la saisie peut être effectuée dans chaque site d'étude ou les données collectées sur papier avec une saisie électronique centralisée des données,
		2. La gestion des données (par exemple, stockage, sauvegarde, nettoyage, reporting)
	+ Salaire pour la supervision d'étude/suivi interne,
	+ Formation des sites de l'étude,

Cette liste est juste indicative et non exhaustive. Elle doit être adaptée à l'organisation de l'étude dans chaque pays.

# **19 Références**

1. Directives consolidées de l'OMS sur la tuberculose : Module 5 Prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé ; 2022.

2. Gunasekera KS, Marcy O, Muñoz J, Lopez-Varela E, Sekadde MP, Franke MF, et al. Développement d'algorithmes de décision de traitement pour les enfants évalués pour la tuberculose pulmonaire : une méta-analyse des données individuelles des participants. The Lancet Santé de l'enfant et de l'adolescent. 2023.

3. WHO Operational Handbook on Tuberculosis: Module 5 Prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé ; 2022.

4. Rapport mondial sur la tuberculose 2022. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé ; 2022.

5. Ranasinghe L, Achar J, Groschel MI, Whittaker E, Dodd PJ, Seddon JA. Impact mondial du COVID-19 sur la tuberculose infantile : une analyse des données de notification. Lancet Glob Santé. 2022;10(12):e1774-e81.

6. Guide de bureau de l'Union pour le diagnostic et la prise en charge de la tuberculose chez les enfants. Paris, France : Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires ; 2016.

7. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Définitions de cas cliniques pour la classification de la tuberculose intrathoracique chez les enfants : une mise à jour. Clin Infect Dis. 2015;61Suppl 3:S179-87.

8. Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose : Dépistage du module 2. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé ; 2021.