

DIRECTIVE

Prise en charge
d'une infection bactérienne
potentiellement grave
chez le jeune nourrisson
lorsqu'un transfert
vers une structure hospitalière
est impossible



**Organisation
mondiale de la Santé**

DIRECTIVE

Prise en charge d'une infection
bactérienne potentiellement grave chez
le jeune nourrisson lorsqu'un transfert
vers une structure hospitalière
est impossible



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Directive. Prise en charge d'une infection bactérienne potentiellement grave chez le jeune nourrisson lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière est impossible.

I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 250926 7

Les vedettes-matières sont disponibles depuis le dépôt institutionnel de l'OMS

© Organisation mondiale de la Santé 2016

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int .

Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html

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

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

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

Imprimé en Suisse

Table des matières

Abréviations et acronymes	v
Définition des termes clés	vi
Remerciements	vii
Résumé d'orientation	1
Champ d'application et objet de cette directive	4
Contexte	5
Objectif de cette directive	6
Public cible	6
Population d'intérêt	6
Questions prioritaires	7
Résultats ayant fait l'objet d'une évaluation	10
Méthodologie	11
Obtention, évaluation et synthèse des données disponibles	11
Comité d'orientation de l'OMS	11
Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices	12
Groupe d'examen par des pairs	12
Gestion des conflits d'intérêts	12
Classement de la qualité des données	12
Processus de décision	12
Données et recommandations	15
Examen systématique – Question 1 : identification des signes de danger par un agent de santé communautaire lors de visites à domicile	15
Résumé des données disponibles	15
Éléments pris en considération pour l'élaboration de la recommandation	15
Recommandation relative aux agents de santé communautaires	16
Examen systématique – Question 2 : respiration rapide comme seul signe de maladie	16
Résumé des données disponibles	16

Éléments pris en considération pour l'élaboration des recommandations	18
Recommandations relatives à la respiration rapide	19
Examen systématique – Question 3 : infection clinique grave	20
Résumé des données disponibles	20
Éléments pris en considération pour l'élaboration de la recommandation	25
Recommandation relative à l'infection clinique grave	27
Examen systématique – Question 4 : maladie grave	28
Résumé des données disponibles	29
Recommandation relative à la maladie grave	29
Diffusion, mise en œuvre et suivi de cette directive	30
Diffusion	30
Adaptation et mise en œuvre	30
Suivi et évaluation de la mise en œuvre de cette directive	31
Implications pour les futurs travaux de recherche	32
Plans pour la mise à jour de cette directive	33
Bibliographie	34
Annexes	
Annexe 1. Déclaration d'intérêts	37
Annexe 2. Tableau de GRADE résumant les données disponibles	38

Abréviations et acronymes

ASC	Agent de santé communautaire
GDG	Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices en anglais <i>Guideline Development Group</i>
GRADE	grade donné aux recommandations, examen, élaboration et évaluation en anglais <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	intervalle de confiance
IM	intramusculaire
MCA	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent en anglais <i>Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCIME	prise en charge intégrée des maladies de l'enfant
PICO	population, intervention, groupe témoin, résultat en anglais <i>Population, Intervention, Control, Outcome</i>
PSBI	infection bactérienne potentiellement grave en anglais <i>Possible serious bacterial infection</i>
RR	risque relatif
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance en anglais <i>United Nations Children's Fund</i>

Définition des termes clés

Enfant malade : maladie chez un enfant âgé de 2 à 59 mois.

Événements peu nombreux : moins de 50 événements dans le groupe témoin (1).

Infection bactérienne potentiellement grave : syndrome clinique dans la Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant auquel il est fait référence à un nourrisson malade qui nécessite un transfert urgent vers une structure hospitalière. Les signes comprennent :

- incapacité à s'alimenter depuis la naissance ou nourrisson qui arrête de bien s'alimenter (confirmé par l'observation)
- convulsions
- respiration rapide (60 respirations par minute ou plus) chez le nourrisson âgé de moins de 7 jours
- tirage sous-costal marqué
- fièvre (température de 38°C ou plus)
- hypothermie (température inférieure à 35,5°C)
- présence de mouvements seulement en cas de stimulation ou absence de mouvements.

Infection clinique grave : chez un jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours), présence d'au moins un signe d'infection grave, c'est-à-dire mouvements seulement en cas de stimulation, difficultés pour s'alimenter, température supérieure ou égale à 38°C ou inférieure à 35,5°C ou tirage sous-costal marqué.

Jeune nourrisson malade : maladie chez un nourrisson âgé de 0 à 59 jours.

Maladie grave : chez un jeune nourrisson malade, présence de l'un des signes suivants : nourrisson inconscient, convulsions, nourrisson totalement incapable de s'alimenter, apnées, nourrisson incapable de pleurer, cyanose, fontanelle bombante, malformation congénitale majeure empêchant la prise d'antibiotiques par voie orale, saignement en cours nécessitant une transfusion, pathologie chirurgicale nécessitant un transfert vers une structure hospitalière, vomissements persistants (définis comme la survenue de vomissements après trois tentatives d'alimentation du nourrisson en 30 minutes avec des vomissements après chaque tentative d'alimentation).

Nouveau-né : nourrisson âgé de 0 à 28 jours.

Pneumonie avec respiration rapide : chez un jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours), fréquence respiratoire supérieure ou égale à 60 respirations par minute comme seul signe d'infection possible.

Respiration rapide : chez un jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours), fréquence respiratoire supérieure ou égale à 60 respirations par minute.

Remerciements

Le Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent de l'Organisation mondiale de la Santé tient à remercier les nombreuses personnes et organisations ayant apporté leurs contributions lors de l'élaboration de cette directive.

Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices

Président

Maharaj K Bhan Department of Science and Technology, Government of India, Inde

Spécialiste de la méthodologie GRADE

Agustin Conde-Agudelo Department of Obstetrics and Gynaecology, Fundación Clínica Valle del Lili, Colombie

Membres

Caroline Yonaba Okengo Service de pédiatrie générale et de prise en charge de l'infection à VIH, Centre Universitaire Yalgado Ouedraogo, Burkina Faso

Charu C Garg Ministry of Health and Family Welfare, Inde

Dharma S Manandhar Mother and Infant Research Activities, Népal

Elizabeth Molyneux College of Medicine, Malawi

Fred Were Department of Paediatrics, University of Nairobi, Kenya

Haroon Saloojee Division of Community Paediatrics, Department of Paediatrics and Child Health, University of the Witwatersrand, Afrique du Sud

Jonathon Simon Center for Global Health & Development, Boston University, États-Unis d'Amérique

Khalid Yunis American University of Beirut, Liban

Kim Mulholland Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Australie

Lulu Bravo National Institutes of Health, University of the Philippines, Manille, Philippines

Patricia Hibberd Department of Pediatrics, Massachusetts General Hospital for Children, États-Unis d'Amérique

Salim Sadruddin Save the Children USA, Canada

Syed Abu Jafar Md Musa Ministry of Health and Family Welfare, Bangladesh

Tabish Hazir ARI Research Cell, Children's Hospital, Pakistan Institute of Medical Sciences, Pakistan

Vinod Paul WHO Collaborating Centre for Training & Research in Newborn Care, All India Institute of Medical Sciences, Inde

Wally Carlo Division of Neonatology, University of Alabama at Birmingham, États-Unis d'Amérique

Pairs ayant participé à l'examen externe des lignes directrices

Ajay Khera Ministry of Health and Family Welfare, Inde

Barbara Stoll Emory University, États-Unis d'Amérique

Jerome Klein Boston Medical Center, États-Unis d'Amérique

Joy Lawn Maternal, Adolescent, Reproductive & Child Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Royaume-Uni

Linda Wright National Institutes of Health, États-Unis d'Amérique

Luwei Pearson UNICEF, Kenya

Mohammad Shahidullah Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Bangladesh

Nnenna Ihebuzor Primary Health Care Systems Development, National Primary Health Care Development Agency, Nigéria

Sarah Saleem Department of Community Health Sciences, Aga Khan University, Pakistan

Trevor Duke Centre for International Child Health, University of Melbourne, Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, Australie

Examen systématique des données disponibles et attribution du score GRADE

Schémas antibiotiques plus simples pour la prise en charge du jeune nourrisson malade dont les parents n'acceptent pas un transfert vers une structure hospitalière

Jeeva Shankar (Chef d'équipe) Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde

Neeraj Gupta Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde

Manisha Mehta Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde

Ramesh Agarwal Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde

Schémas antibiotiques simplifiés pour le nouveau-né et le jeune nourrisson qui présentent une respiration rapide

Mike Zangenberg (Chef d'équipe) Department of International Health, Immunology and Microbiology, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Danemark

Amha Mekasha	Department of Paediatrics and Child Health, Addis Ababa University, School of Medicine, Éthiopie
Rakesh Lodha	Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde
Sushil K Kabra	Paediatric Pulmonology Division, Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde

Visites à domicile par un agent de santé communautaire afin d'améliorer l'identification des maladies graves et le recours aux soins dans un établissement de santé pour les nouveau-nés et les jeunes nourrissons dans les pays à revenu faible ou moyen

Rakesh Lodha (Chef d'équipe)	Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde
Amitesh Tripathi	Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde
SK Kabra	Department of Paediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Inde
HPS Sachdev	Sitaram Bhartiya Institute of Medical Sciences, Inde

Modèles de prestation de services réalisables, acceptables et au rapport coût-efficacité favorable pour le nouveau-né et le nourrisson âgés de 0 à 59 jours qui présentent une infection bactérienne grave possible : examen systématique

Jai K Das (Chef d'équipe)	Division of Women and Child Health, Aga Khan University, Pakistan
Zohra S Lassi	Division of Women and Child Health, Aga Khan University, Pakistan
Mehar Hoda	Division of Women and Child Health, Aga Khan University, Pakistan
Rehana A Salam	Division of Women and Child Health, Aga Khan University, Pakistan

Coût et rapport coût-efficacité de la prise en charge d'une infection bactérienne grave possible chez le jeune nourrisson : examen systématique

Harish Nair (Chef d'équipe)	Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, Royaume-Uni
Harry Campbell	Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, Royaume-Uni
Shanshan Zhang	Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, Royaume-Uni

Comité d'orientation de l'OMS

Shamim Qazi	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, Suisse
Rajiv Bahl	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, Suisse

Autres membres du personnel de l'OMS et consultants

Samira Aboubaker	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, Suisse
Andrew Mbewe	Bureau régional de l'Afrique, Congo
Rajesh Mehta	Bureau régional de l'Asie du Sud-Est, Inde
Lulu Muhe	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, Suisse
Nalini Singh	Département Pandémies et épidémies, Suisse
Sachiyo Yoshida	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, Suisse
Severin von Xylander	Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent, Suisse

Financement et remerciements

Cette publication a été préparée avec l'aide d'une subvention de l'Agence des États-Unis pour le développement international. L'OMS remercie l'ensemble des personnes et des institutions qui ont contribué en temps ou en nature au processus d'élaboration de ces recommandations. Elle tient à souligner les contributions apportées par le Dr Matthew Fox de l'Université de Boston (États-Unis d'Amérique), du Dr Lulu Muhe (Suisse) et du Dr Peggy Henderson (Suisse) qui ont participé à l'élaboration de ce document.

Résumé d'orientation

Chaque année, environ 2,8 millions d'enfants meurent au cours des premiers mois de vie, 98 % de ces décès survenant dans les pays en développement. Selon les recommandations actuelles de l'OMS, la prise en charge des infections chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) consiste en un transfert pour recevoir un traitement en milieu hospitalier avec l'administration pendant sept à 10 jours d'un schéma associant deux antibiotiques injectables, à savoir de la pénicilline ou de l'ampicilline plus de la gentamicine. Les données disponibles montrent cependant qu'en situation de ressources limitées, de nombreux jeunes nourrissons qui présentent des signes d'infection bactérienne potentiellement grave (en anglais Possible serious bacterial infection, soit PSBI) ne reçoivent pas le traitement en milieu hospitalier recommandé, un tel traitement n'étant pas accessible, pas acceptable ou financièrement inabordable pour les familles. S'il reste impératif de faire en sorte qu'un plus grand nombre de jeunes nourrissons atteints d'une infection grave soient traités en milieu hospitalier en améliorant la disponibilité et l'accessibilité de ce traitement, fournir à ces jeunes nourrissons un traitement efficace dans des établissements de santé de premier niveau ou au niveau de la communauté lorsque leur famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière permettrait que ces nourrissons aient un meilleur accès à des soins susceptibles de leur sauver la vie. Auparavant, il n'existait que peu de données permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une prise en charge d'un jeune nourrisson qui présente une PSBI dans un établissement de santé du niveau le moins élevé ; mais au cours de la dernière décennie, plusieurs travaux de recherche ont été menés pour apporter des informations utiles en vue d'élaborer des lignes directrices fondées sur des données factuelles. L'évaluation des études terminées récemment montre qu'il est maintenant possible d'élaborer des orientations cliniques et programmatiques mondiales sur la prise en charge des PSBI lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière n'est pas possible.

Élaborée par un panel d'experts internationaux et reposant sur un examen approfondi des données existantes, cette directive contient des recommandations sur l'utilisation des antibiotiques chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent une PSBI afin de diminuer les taux de mortalité dans cette population. Elle est conçue pour être utilisée en situation de ressources limitées lorsqu'une famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. Elle fournit des orientations programmatiques sur le rôle des agents de santé communautaires et des visites à domicile pour identifier des signes d'infection grave chez le nouveau-né et chez le jeune nourrisson. Son but est également de fournir des orientations cliniques sur les traitements antibiotiques les plus simples à la fois sans danger et efficaces pour le traitement en consultation externe de l'infection clinique grave et de la respiration rapide (pneumonie) chez le nourrisson âgé de 0 à 59 jours.

Cette directive ne doit pas remplacer la prise en charge en milieu hospitalier recommandée par l'OMS qui demeure l'option de traitement privilégiée pour le jeune nourrisson qui présente une infection clinique grave ou une maladie grave. Lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière est impossible, il est impératif que le jeune nourrisson pris en charge en consultation externe bénéficie d'un suivi rapproché.

Un Comité d'orientation de l'OMS et un Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices (en anglais *Guideline Development Group*, soit GDG) de 18 membres regroupant des experts ont été créés pour élaborer ces recommandations. Les membres du GDG ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts et aucun conflit d'intérêts n'a été identifié. Le groupe a élaboré un ensemble de questions prioritaires et l'OMS a chargé des institutions indépendantes de procéder à un examen systématique pour chacune de ces questions. Les membres du GDG ont ensuite passé en revue et évalué la qualité des données disponibles en utilisant la méthodologie GRADE (grade donné aux recommandations, examen, élaboration et évaluation, en anglais *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*, soit GRADE) (www.gradeworkinggroup.org) puis ont révisé et finalisé les recommandations des lignes directrices. Les recommandations finales, qui ont été approuvées par le Comité d'examen des directives de l'OMS, figurent ci-dessous dans le résumé des recommandations.

Le public cible de cette directive comprend : 1) les responsables nationaux de l'élaboration des politiques dans les ministères de la santé ; 2) les administrateurs de programmes travaillant dans le domaine de la santé de l'enfant, des médicaments essentiels et de la formation des agents de santé ; 3) le personnel de santé et les cliniciens qui prennent en charge des enfants malades à différents niveaux des soins de santé, que ce soit dans le secteur public ou dans le secteur privé ; et 4) les partenaires du développement apportant un soutien financier et/ou technique pour les programmes en rapport avec la santé de l'enfant.

Recommandations de l'OMS de 2015 sur la prise en charge de l'infection bactérienne potentiellement grave chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours lorsque sa famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert pour qu'il reçoive des soins dans une structure hospitalière

N°	Recommandation	Force de la recommandation	Qualité des données
1	Agents de santé communautaires et visites à domicile pour les soins postnatals Lors des visites à domicile effectuées dans le cadre des soins postnatals (2), les agents de santé communautaires doivent expliquer aux familles comment reconnaître les signes de danger, évaluer les jeunes nourrissons afin de rechercher les signes de danger et favoriser un recours aux soins adaptés. ^a	Forte	Moyenne
2	Jeune nourrisson âgé de 0 à 6 jours qui présente une respiration rapide comme seul signe de maladie Un jeune nourrisson âgé de 0 à 6 jours qui présente une respiration rapide comme seul signe de maladie doit être transféré vers une structure hospitalière. Lorsque sa famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière, ce jeune nourrisson doit recevoir un traitement par amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours par un agent de santé qualifié.	Forte	Faible

N°	Recommandation	Force de la recommandation	Qualité des données
3	<p>Jeune nourrisson âgé de 7 à 59 jours qui présente une respiration rapide comme seul signe de maladie</p> <p>Un jeune nourrisson âgé de 7 à 59 jours qui présente une respiration rapide comme seul signe de maladie doit recevoir un traitement par amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours par un agent de santé qualifié. Ce nourrisson n'a pas besoin d'être transféré vers une structure hospitalière.</p>	Forte	Faible
4	<p>Jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours qui présente une infection clinique grave</p> <p>Un jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) qui présente une infection clinique grave et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière doit être pris en charge en consultation externe par un agent de santé qualifié de manière appropriée et doit recevoir l'un des deux schémas antibiotiques suivants :</p> <p><i>Option 1</i> : gentamicine administrée par voie intramusculaire à la dose de 5 à 7,5 mg/kg (chez le nourrisson qui présente un faible poids de naissance, la dose quotidienne de gentamicine à administrer est de 3 à 4 mg/kg) une fois par jour pendant sept jours et amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours. Un suivi rapproché est essentiel.</p> <p><i>Option 2</i> : gentamicine administrée par voie intramusculaire à la dose de 5 à 7,5 mg/kg (chez le nourrisson qui présente un faible poids de naissance, la dose quotidienne de gentamicine à administrer est de 3 à 4 mg/kg) une fois par jour pendant deux jours et amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours. La réalisation d'un suivi rapproché est essentielle. En cas d'utilisation de cette option, le nourrisson doit obligatoirement être évalué attentivement au 4^{ème} jour.^b</p>	Forte	Moyenne
5	<p>Jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours qui présente une maladie grave</p> <p>Un jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours qui présente un signe quel qu'il soit de maladie grave (présent au cours de l'examen initial ou apparu au cours du traitement d'une infection clinique grave) doit être hospitalisé après avoir reçu un traitement antibiotique pré-transfert (3).^c</p>	Forte	Très faible

^a Si la naissance a lieu dans un centre de santé, la mère et le nouveau-né doivent recevoir des soins dans cet établissement de santé pendant au moins 24 heures. Si la naissance a lieu à domicile, le premier contact après la naissance doit avoir lieu le plus tôt possible dans les 24 heures. Pour l'ensemble des nouveau-nés et des mères, il est recommandé d'avoir au moins trois contacts supplémentaires après la naissance : dans les 3 jours (48 à 72 heures) suivant la naissance, entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après la naissance, et six semaines après la naissance.

^b L'Option 1 est l'option privilégiée ; mais dans les situations ne permettant pas au système de santé de mettre en œuvre l'Option 1, il est possible d'envisager d'utiliser l'Option 2. Le GDG a estimé qu'il y avait de bonnes chances pour que l'Option 2 soit plus facile à utiliser, permette un accès plus équitable, s'accompagne d'une meilleure observance du traitement, soit plus abordable et ait une efficacité similaire. Les différents pays sont supposés adapter ces recommandations en fonction des contextes sociaux, culturels et économiques locaux. Ils sont encouragés à faire en sorte que les principaux partenaires échangent leurs vues sur le sujet afin de rassembler des informations utiles pour décider des recommandations à utiliser et pour les introduire dans les programmes nationaux.

^c Administrer par voie intramusculaire la première dose d'ampicilline (50 mg/kg par dose) ou de benzyle pénicilline (50 000 unités/kg par dose) et de gentamicine (5 à 7,5 mg/kg par dose).

Champ d'application et objet de cette directive

Élaborée par un panel d'experts internationaux et reposant sur un examen approfondi des données existantes, cette directive contient différentes recommandations sur l'utilisation des antibiotiques chez le nouveau-né (âgé de 0 à 28 jours) et le jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) qui présentent une PSBI afin de diminuer les taux de mortalité dans cette population. Elle est conçue pour être utilisée en situation de ressources limitées lorsqu'une famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. Son but est de fournir des orientations cliniques sur les traitements antibiotiques les plus simples à la fois sans danger et efficaces pour le traitement en consultation externe de l'infection clinique grave et de la respiration rapide (pneumonie) chez le nourrisson âgé de 0 à 59 jours. Elle fournit également des orientations programmatiques sur le rôle des agents de santé communautaires et des visites à domicile pour identifier des signes d'infection grave chez le nouveau-né et chez le jeune nourrisson.

Cette directive est destinée à aider les agents de santé à prendre des décisions appropriées pour la prise en charge des jeunes nourrissons malades dont la famille n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. Elle servira également de guide aux responsables nationaux de l'élaboration des politiques dans les ministères de la santé, aux administrateurs de programmes et aux partenaires du développement. Elle apportera enfin des informations utiles pour la révision de la version actuelle des documents de formation et des *Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant (PCIME)*, *livret de tableaux (3)* et *Mémento de soins hospitaliers pédiatriques (4)*.

Cette directive est conçue uniquement pour un usage en situation de ressources limitées dans le contexte des soins de santé primaires. Elle est destinée à être utilisée par des agents de santé formés et non par des agents de santé communautaires non professionnels (à l'exception des recommandations spécifiques aux agents de santé communautaires). Elle suppose que les agents de santé aient reçu une formation appropriée, disposent de l'équipement, des outils d'aide au travail et des médicaments nécessaires et bénéficient d'une supervision et d'une surveillance appropriées. Pour assurer le succès du programme ainsi que pour identifier et rassembler des données sur les effets indésirables des médicaments (par exemple sur la toxicité de la gentamicine), le programme devra faire l'objet d'un suivi ; les perceptions de la communauté devront également être surveillées étroitement. En outre, la surveillance de la résistance aux antimicrobiens devra être renforcée.

Cette directive ne doit pas remplacer la prise en charge en milieu hospitalier recommandée par l'OMS qui demeure l'option de traitement privilégiée pour le jeune nourrisson qui présente des signes d'infection grave (4). Lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière est impossible, il est impératif que le jeune nourrisson pris en charge en consultation externe bénéficie d'un suivi rapproché.

Contexte

Chaque année, environ 2,8 millions d'enfants meurent au cours des premiers mois de vie, 98 % de ces décès survenant dans les pays en développement (5). On estime que les infections néonatales, notamment les septicémies et les méningites, sont responsables de plus de 420 000 décès chaque année, 136 000 de ces décès étant dus à des pneumonies (6). Selon les recommandations actuelles de l'OMS, la prise en charge des infections chez le nouveau-né (âgé de 0 à 28 jours) et chez le jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) consiste en un transfert pour recevoir un traitement en milieu hospitalier avec l'administration pendant au moins sept jours d'un schéma associant deux antibiotiques injectables, à savoir de la benzylpénicilline ou de l'ampicilline plus de la gentamicine (3,4). Les données disponibles montrent cependant qu'en situation de ressources limitées, de nombreux jeunes nourrissons qui présentent des signes d'infection grave ne reçoivent pas le traitement en milieu hospitalier recommandé, un tel traitement n'étant pas accessible, pas acceptable ou financièrement inabordable pour les familles (7-14). Lorsqu'ils ne sont pas transférés comme recommandé vers une structure hospitalière, ces nourrissons ne reçoivent aucun traitement, ce qui est à l'origine de décès dus à des infections injustifiés et potentiellement évitables dans cette population. Il reste impératif de faire en sorte qu'un plus grand nombre de jeunes nourrissons atteints d'une infection grave soient traités en milieu hospitalier en améliorant la disponibilité et l'accessibilité de ce traitement ; mais le fait de fournir à ces jeunes nourrissons un traitement efficace dans des établissements de santé de premier niveau ou au niveau de la communauté lorsque leur famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière permettrait de prodiguer des soins susceptibles de sauver la vie à un plus grand nombre de ces nourrissons.

Des travaux de recherche menés en Inde et au Bangladesh ont montré qu'un nouveau-né âgé de 0 à 28 jours qui présente des signes d'infection grave pouvait, lorsque sa famille refuse un transfert vers une structure hospitalière, être traité dans la communauté avec de la gentamicine administrée par voie injectable en association avec du cotrimoxazole administré par voie orale ou de la pénicilline procaine administrée par voie injectable (8,9). Une étude ultérieure menée au Pakistan a montré qu'une association de pénicilline procaine et de gentamicine est beaucoup plus efficace qu'une association de cotrimoxazole et de gentamicine (10). Aucune donnée provenant d'études menées en Afrique n'était disponible. Les études menées en Asie fournissaient bien une validation du principe, mais le traitement proposé était difficile à administrer dans le cadre des programmes. Des schémas antibiotiques plus simples associant des antibiotiques administrés par voie orale et intramusculaire ou avec un changement de voie d'administration de la voie injectable à la voie orale après les deux ou trois premiers jours de traitement pourraient être plus faciles à utiliser en consultation externe dans les systèmes de santé en situation de ressources limitées.

Objectif de cette directive

Un transfert pour recevoir des soins dans une structure hospitalière reste la méthode privilégiée pour la prise en charge des nouveau-nés et des jeunes nourrissons qui présentent une PSBI. Mais pour faciliter la prise en charge en temps opportun des cas d'infections courantes pouvant engager le pronostic vital lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière n'est pas accepté ou pas accessible, des lignes directrices doivent également être disponibles pour leur prise en charge dans les établissements de santé du premier niveau ou dans la communauté. Auparavant, il n'existait que peu de données permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une prise en charge d'un jeune nourrisson qui présente une PSBI dans un établissement de santé du niveau le moins élevé ; mais au cours de la dernière décennie, plusieurs travaux de recherche ont été menés pour apporter des informations utiles en vue d'élaborer des lignes directrices fondées sur des données factuelles. Ces travaux comprennent notamment un ensemble de projets de recherche soutenus par la Fondation Bill & Melinda Gates et par l'Agence des États-Unis pour le développement international et menés par le programme *Saving Newborn Lives* de Save the Children et par l'OMS dans cinq pays en Asie du Sud et en Afrique sub-saharienne. Ces études sont maintenant terminées, et un examen a été entrepris en vue d'élaborer des orientations cliniques et programmatiques mondiales sur la prise en charge des PSBI lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière n'est pas possible ou pas accessible.

Public cible

Le public cible de cette directive comprend : 1) les responsables nationaux de l'élaboration des politiques dans les ministères de la santé ; 2) les administrateurs de programmes travaillant dans le domaine de la santé de l'enfant, des médicaments essentiels et de la formation des agents de santé ; 3) le personnel de santé et les cliniciens qui prennent en charge des enfants malades à différents niveaux des soins de santé, que ce soit dans le secteur public ou dans le secteur privé ; et 4) les partenaires du développement apportant un soutien financier et/ou technique pour les programmes en rapport avec la santé de l'enfant.

Population d'intérêt

Cette directive se concentre sur la prise en charge du nouveau-né (âgé de 0 à 28 jours) et du jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) dans les situations de ressources limitées qui présentent des signes cliniques de la PSBI et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. Les signes cliniques de la PSBI sont les suivants :

- respiration rapide (fréquence respiratoire ≥ 60 respirations/minute)
- tirage sous-costal marqué
- fièvre (température de 38°C ou plus)
- hypothermie (température inférieure à 35,5°C)
- présence de mouvements seulement en cas de stimulation ou absence de mouvements
- incapacité à s'alimenter depuis la naissance ou nourrisson qui arrête de bien s'alimenter
- convulsions.

Comme cela a déjà été indiqué précédemment, l'hospitalisation reste la première priorité pour la prise en charge de ces nourrissons. **Cette directive ne s'applique que dans les cas où l'hospitalisation n'est pas acceptée ou n'est pas accessible.**

Justification de la tranche d'âge utilisée

Pour la prise en charge des enfants atteints d'une infection respiratoire aiguë ou d'une pneumonie, le programme mondial de lutte contre les infections respiratoires aiguës de l'OMS, lancé dans les années 1980, utilisait les tranches d'âge allant de la naissance jusqu'à 2 mois et de 2 mois jusqu'à 59 mois. Les signes et la prise en charge chez le nourrisson atteint de pneumonie et âgé de 29 à 59 jours étaient similaires à ceux chez le nourrisson âgé de 0 à 28 jours, par opposition à ceux chez l'enfant âgé de 2 à 59 mois (15). La PCIME, lancée pour la première fois en 1997, utilisait les mêmes tranches d'âge parce que les signes et la prise en charge des PSBI étaient similaires chez le nourrisson âgé de 29 à 59 jours et chez le nourrisson âgé de 0 à 28 jours, par opposition aux signes et à la prise en charge chez l'enfant âgé de 2 à 59 mois (3).

La directive figurant dans le présent document fournit des recommandations pour le traitement en consultation externe de *deux sous-groupes de jeunes nourrissons qui présentent une PSBI*, en fonction de l'augmentation de la sévérité clinique. Ces sous-groupes sont définis comme suit :

- **Pneumonie avec respiration rapide** : jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) qui présente une fréquence respiratoire ≥ 60 respirations par minute comme seul signe d'infection possible.
- **Infection clinique grave** : jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) qui présente au moins un signe d'infection grave (c'est-à-dire mouvements seulement en cas de stimulation, nourrisson qui ne s'alimente pas bien confirmé par l'observation, température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 35,5^{\circ}\text{C}$ ou tirage sous-costal marqué).

Questions prioritaires

Afin d'identifier et d'évaluer les données disponibles sur le traitement en consultation externe, le Comité d'orientation de l'OMS a élaboré quatre grandes questions prioritaires sur l'innocuité et l'efficacité de schémas antibiotiques plus simples pour le traitement de la PSBI chez le jeune nourrisson. Chacune de ces questions a été décrite en fonction de ses caractéristiques : population, intervention, groupe témoin, résultat (en anglais *Population, Intervention, Control, Outcome*, soit PICO). Un schéma antibiotique plus simple a été défini comme un schéma antibiotique pour lequel le nombre d'injections requises était inférieur au nombre d'injections requises pour le traitement de référence associant pénicilline et gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant au moins sept jours (soit 14 injections). Il pouvait s'agir d'une injection d'antibiotique pendant sept jours associée ou non à un antibiotique administré par voie orale (soit sept injections), d'une mise en route du traitement par un traitement administré par voie intramusculaire puis passage à un antibiotique administré par voie orale après deux ou trois jours (soit deux à six injections) ou un traitement antibiotique administré par voie orale seule (soit aucune injection).

Pour faire la synthèse des données disponibles, les questions suivantes relatives aux nourrissons dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière ont été formulées pour servir de base à un examen systématique :

1. *Chez l'ensemble des nouveau-nés âgés 0 à 28 jours et par rapport à l'absence de visites à domicile, la réalisation de visites à domicile par un agent de santé communautaire permet-elle d'identifier avec succès les nouveau-nés atteints de maladies graves et d'améliorer le recours aux soins dans un établissement de santé ?*
 - a. **Population** : nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours.
 - b. **Intervention** : visites à domicile par un agent de santé communautaire.
 - c. **Groupe témoin** : absence de visites à domicile par un agent de santé communautaire.
 - d. **Résultat** : identification des nouveau-nés atteints de maladies graves et amélioration du recours aux soins dans un établissement de santé.

2. *Chez le nouveau-né (âgé de 0 à 6 jours) et le jeune nourrisson (âgé de 7 à 59 jours) qui présentent une respiration rapide comme seul signe de PSBI, les schémas antibiotiques plus simples, administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté, sont-ils aussi efficaces qu'une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours, l'évaluation se faisant par la mesure des taux de mortalité et des taux de détérioration de l'état clinique (apparition de signes d'infection grave ou de maladie grave) au cours des deux semaines suivant le début du traitement ?*
 - a. **Population** : nouveau-nés (âgés de 0 à 6 jours) et jeunes nourrissons (âgés de 7 à 59 jours) qui présentent une respiration rapide comme seul signe de PSBI.
 - b. **Intervention** : schémas antibiotiques plus simples, administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté.
 - c. **Groupe témoin** : une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours.
 - d. **Résultat** : mortalité et détérioration de l'état clinique au cours des deux semaines suivant le début du traitement.

3. *Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent une infection clinique grave suspectée ou confirmée, les schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté peuvent-ils être aussi efficaces qu'une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours en permettant l'obtention de taux comparables de mortalité, de détérioration de l'état clinique (c'est-à-dire l'apparition d'un signe quel qu'il soit de maladie grave) et de persistance de signes d'infection grave au cours des deux semaines suivant le début du traitement ?*
 - a. **Population** : nouveau-nés et jeunes nourrissons (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent une infection clinique grave suspectée ou confirmée.
 - b. **Intervention** : schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté.
 - c. **Groupe témoin** : une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours.
 - d. **Résultat** : mortalité, détérioration de l'état clinique et persistance de signes d'infection grave au cours des deux semaines suivant le début du traitement.

4. *Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de maladie grave, les schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté sont-ils aussi efficaces qu'une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours, l'évaluation se faisant par la mesure des taux de mortalité, de détérioration de l'état clinique (c'est-à-dire l'apparition d'un nouveau signe de maladie grave) et de persistance de signes d'infection grave au cours des deux semaines suivant le début du traitement ?*
- Population** : nouveau-nés et jeunes nourrissons (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de maladie grave.
 - Intervention** : schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté.
 - Groupe témoin** : une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours.
 - Résultat** : mortalité, détérioration de l'état clinique et persistance de signes d'infection grave, au cours des deux semaines suivant le début du traitement.

Un examen systématique des données disponibles a été effectué pour chacune des questions prioritaires mentionnées ci-dessus, ce qui a permis d'obtenir les données présentées dans ce document. Deux autres questions prioritaires ont été formulées pour faire l'objet d'un examen systématique afin de connaître les contextes dans lesquels administrer les traitements possibles pour des soins en consultation externe chez le nourrisson dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière et d'obtenir des informations supplémentaires sur ces traitements :

- Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de PSBI pris en charge par des schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté, quels sont les coûts totaux/quel est le rapport coût-efficacité du traitement par des schémas antibiotiques plus simples efficaces (définis comme associés à une réduction équivalente ou supérieure de la mortalité, de la détérioration de l'état clinique, de l'absence de récupération et des rechutes), par rapport à une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours ?*
 - Population** : nouveau-nés et jeunes nourrissons (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de PSBI.
 - Intervention** : prise en charge par des schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté
 - Groupe témoin** : une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours
 - Résultat** : coûts totaux/rapport coût-efficacité d'un traitement par des schémas antibiotiques plus simples efficaces.
- Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de PSBI pris en charge par des schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté, et par rapport à une*

association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours, quels sont les modèles de prestation de services¹ qu'il est faisable et acceptable d'utiliser, qui sont efficaces et qui présentent un rapport coût-efficacité favorable, et quelles sont les conditions que le système de santé doit remplir pour utiliser ces différents modèles ?

- a. **Population** : nouveau-nés et jeunes nourrissons (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de PSBI.
- b. **Intervention** : prise en charge par des schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté
- c. **Groupe témoin** : une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours
- d. **Résultat** : faisabilité, acceptabilité, efficacité et rapport coût-efficacité des différents modèles de prestation de services.

Les résultats de ces deux derniers examens systématiques ne sont pas présentés comme tels, mais ont plutôt apporté des informations utiles lors des discussions qui ont abouti à l'élaboration des recommandations.

Résultats ayant fait l'objet d'une évaluation

Pour chaque question prioritaire, deux résultats essentiels et deux résultats importants ont été évalués. Les deux **résultats essentiels** étaient : 1) la survenue d'un décès au cours des deux semaines suivant le début du traitement pour une PSBI ; et 2) l'échec du traitement au cours des 8 jours suivant le début du traitement, l'échec du traitement étant défini comme une détérioration de l'état clinique après le début du traitement pour une PSBI comprenant le décès, la nécessité d'une hospitalisation/ le transfert vers une structure hospitalière, la nécessité de changer d'antibiotiques, l'apparition de nouveaux signes cliniques d'infection ou la persistance de signes de la maladie. Les deux **résultats importants** étaient : 1) la rechute clinique (définie comme la survenue de tout signe d'infection au cours des deux semaines suivant la disparition de l'ensemble des signes de PSBI clinique) ; et 2) l'observance du traitement (définie comme le respect ou l'observance du traitement comme indiqué dans les méthodes de l'étude). Ce document présente une synthèse de l'ensemble des résultats ; seuls les résultats essentiels, qui représentent l'élément central sur lequel s'est appuyé le GDG, sont présentés dans les tableaux de GRADE.

¹ Ces modèles de prestation de service peuvent inclure : 1) l'auto-transfert, avec un traitement en consultation externe dans un établissement de santé ; 2) l'utilisation d'agents de santé communautaires pour identifier les jeunes nourrissons malades et les orienter vers des services de consultation externe pour recevoir des soins ; et 3) l'utilisation d'agents de santé communautaires pour identifier et traiter les jeunes nourrissons au niveau de la communauté.

Méthodologie

Afin d'examiner les résultats des travaux de recherche récemment achevés, le Comité d'orientation de l'OMS a organisé une réunion qui s'est tenue les 7 et 8 octobre 2013 à Genève. Les participants étaient des membres du personnel de l'OMS, les Membres du Comité d'orientation de l'OMS et les membres du GDG (voir la description ci-dessous). Le GDG a conclu que les nouvelles données étaient suffisantes pour mettre à jour les lignes directrices de l'OMS sur la prise en charge de la PSBI chez le jeune nourrisson dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. Il a ensuite élaboré les questions prioritaires dont la liste figure ci-dessus, et l'OMS a chargé des institutions indépendantes de procéder à un examen systématique pour chacune de ces questions.

Obtention, évaluation et synthèse des données disponibles

Le processus de récupération des données relatives aux questions prioritaires s'est fait selon les normes décrites dans le document *Handbook for guideline development* de l'OMS (16). La liste des personnes ayant réalisé l'examen de ces données se trouve à la Section **Remerciements**. Pour chaque examen systématique, un protocole spécifique a été élaboré et comprenait les mots-clés et la stratégie pour effectuer la recherche des données disponibles ainsi que les questions en format PICO utilisées pour définir les critères d'inclusion et d'exclusion. Pour chaque question prioritaire, la décision concernant la stratégie détaillée à adopter pour cette recherche a été prise après une série de discussions entre le Comité d'orientation et le chef de l'équipe chargée de l'examen systématique des données. Chaque examen inclut la préparation d'un organigramme montrant le nombre d'études exclues et le nombre d'études retenues. Les bases de données Medline et Embase ont été utilisées pour identifier les publications évaluées par des pairs disponibles. Des recherches ont également été réalisées dans le Système d'enregistrement international des essais cliniques de l'OMS, dans *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, dans *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register* et dans le site *ClinicalTrials.gov* pour déterminer si d'autres études pertinentes seraient en cours. Pour chaque question prioritaire, la qualité des données disponibles a été évaluée en utilisant la méthodologie GRADE (www.gradeworkinggroup.org). La qualité des données pour les différentes interventions thérapeutiques a été classée comme étant bonne, moyenne, faible ou très faible sur la base des définitions figurant dans le *GRADE guide* (17). Lorsque cela se justifiait, des tableaux de GRADE ont été préparés en utilisant le logiciel *GRADE profiler*. Les examens sont disponibles sur fichier et seront publiés. Sur la base de ces examens, le Comité d'orientation de l'OMS a proposé un premier ensemble de projets de recommandations.

Comité d'orientation de l'OMS

Un Comité d'orientation, dont les membres appartenaient au Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent (MCA) de l'OMS, a supervisé

le processus d'examen des données pour l'élaboration de cette directive. La liste des membres du personnel de l'OMS ayant participé à l'élaboration de ce document figure à la Section **Remerciements**.

Groupe chargé de l'élaboration des lignes directrices

L'OMS a organisé un GDG de 18 membres constitué d'experts internationalement reconnus. Une liste de ces membres est disponible à la Section **Remerciements**. Les membres de ce groupe ont été chargés de l'examen et de l'évaluation de la qualité des données identifiées par un examen systématique en utilisant la méthodologie GRADE (décrite ci-dessous) et de réviser et de finaliser les recommandations figurant dans cette directive.

Groupe d'examen par des pairs

Un Groupe d'examen par des pairs a été chargé d'examiner les recommandations et les documents servant à leur justification élaborés par le GDG. Les membres de ce groupe étaient originaires de différents pays et travaillaient dans différentes disciplines ; leur nom ainsi que leur affiliation figure à la Section Remerciements.

Gestion des conflits d'intérêts

Préalablement à leur participation aux différentes réunions, tous les membres du GDG ont dû signer et soumettre une déclaration d'intérêts. Le Comité d'orientation de l'OMS a examiné ces déclarations avant la réunion du GDG afin de déterminer s'il existait un conflit d'intérêt pour certains participants et, le cas échéant, si la participation de ces participants à la réunion devait être empêchée ou limitée. Aucun conflit d'intérêts nécessitant la mise en place d'une mesure particulière n'a été déclaré ; les intérêts déclarés figurent à l'**Annexe I**.

Classement de la qualité des données

Pour évaluer la qualité des données, le GDG a utilisé la méthodologie GRADE. Cette méthodologie est une approche largement utilisée pour étudier de manière séparée la qualité des données et la force des recommandations (17). La collaboration Cochrane et l'OMS (16) l'ont adoptée comme norme pour préparer des examens systématiques de données et élaborer des recommandations. Des tableaux GRADE donnent une synthèse des informations examinées : résultats de l'étude, limites de l'étude, manque éventuel de cohérence des résultats entre différentes études, caractère indirect éventuel des données, manque éventuel de précision et autres facteurs susceptibles d'avoir un impact sur le jugement de la qualité des données. Les membres du GDG ont ensuite utilisé ces informations pour déterminer la qualité globale des données : très faible, faible, moyenne ou bonne (voir le **Tableau 1**).

Processus de décision

Le Comité d'orientation de l'OMS a convoqué une réunion du GDG qui s'est tenue à Genève du 19 au 21 novembre 2014. Chaque membre du GDG a reçu une copie des examens systématiques des données disponibles qui avaient été préparés.

Tableau 1. Définition de la qualité des données en utilisant la méthodologie GRADE

Qualité des données	Définition
Bonne	Il est très improbable que des travaux de recherche supplémentaires modifient la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet
Moyenne	Il est probable que des travaux de recherche supplémentaires auront un impact important sur la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet et pourraient changer cette estimation
Faible	Il est très probable que des travaux de recherche supplémentaires auront un impact important sur la certitude vis-à-vis de l'estimation de l'effet et changeront cette estimation
Très faible	Toute estimation de l'effet est très incertaine

Pour chaque projet de recommandation, le Comité d'orientation de l'OMS a présenté une synthèse des données disponibles, le tableau de GRADE ainsi qu'un projet de recommandation. Des tableaux d'aide au processus de décision ont également été préparés en notant (a) les avantages et les risques des interventions dans une perspective de santé publique, (b) les valeurs, les préférences et l'acceptabilité pour les administrateurs de programmes, les responsables de l'élaboration des politiques et les personnels de santé et (c) la faisabilité de la mise en œuvre des recommandations (y compris les ressources nécessaires, en se concentrant sur les programmes nationaux en situation de ressources limitées). Il a été demandé à tous les membres de passer en revue les documents d'examen systématique et de remplir de manière indépendante par écrit un formulaire dans lequel ils devaient faire des commentaires sur les recommandations et les tableaux d'aide au processus de décision proposés et suggérer des révisions. Dans ce formulaire, il leur était également demandé pour chaque recommandation d'évaluer les points suivants : la qualité globale des données en utilisant la méthodologie GRADE (de manière indépendante du score attribué à la synthèse des données disponibles), l'équilibre entre les avantages et les effets néfastes, les valeurs à prendre en considération lors de l'élaboration d'une recommandation, et l'applicabilité de chacune des recommandations proposées pour les populations censées en bénéficier. Enfin, chaque membre a été invité à donner son évaluation de la force à attribuer à chacune des recommandations sur la base des critères fournis dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2. Critères d'évaluation de la force des recommandations

Force de la recommandation	Justification
Recommandation forte	Le GDG est confiant que les effets désirés obtenus en suivant la recommandation l'emportent sur les effets non désirés.
Recommandation nuancée	Le GDG conclut que les effets désirés obtenus en suivant la recommandation l'emportent probablement sur les effets non désirés. Cependant, la recommandation ne peut être appliquée que pour certains groupes, pour certaines populations ou dans certaines circonstances OU de nouvelles données pourraient changer l'équilibre entre les risques et les avantages OU les avantages obtenus peuvent ne pas justifier dans toutes les situations les coûts à couvrir ou les ressources à mettre en œuvre.
Absence de recommandation	Des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires pour être en mesure de faire une recommandation.

Pour finaliser chaque recommandation, le GDG a ensuite utilisé un processus de recherche de consensus. Chaque participant a rempli un formulaire où il donnait son opinion et proposait une formulation. Les membres du Comité d'orientation de

l'OMS ont préparé une synthèse des différentes opinions avancées. Cette synthèse a ensuite été présentée aux membres du GDG afin d'évaluer le degré de consensus obtenu et les points pour lesquels les opinions divergeaient fortement. Le président a alors animé une discussion sur la recommandation, puis le groupe a remanié le texte de cette recommandation. Enfin, le président du GDG a essayé d'obtenir un consensus entre les membres du GDG sur la formulation de la recommandation, la qualité des données et la force de la recommandation.

Les membres du personnel de l'OMS n'ont pas exprimé d'opinion personnelle sur les données et lors des discussions ou lors des décisions sur la formulation du texte, la force des recommandations ou la qualité des données disponibles. À toutes les étapes de la réunion, ils ont expliqué en détail les principes et les lignes directrices à suivre dans le processus de décision de l'OMS.

Dans tous les cas sauf un, le Comité est parvenu à un accord unanime sur les recommandations une fois révisées par le GDG. Cette exception concernait l'Option 2 de la recommandation 4 prévoyant un traitement de l'infection grave chez le nourrisson âgé de 0 à 59 jours par de la gentamicine administrée par voie intramusculaire à la dose de 5 à 7,5 mg/kg une fois par jour pendant deux jours associée à de l'amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours. Un des membres du GDG n'était pas d'accord avec cette recommandation. Le groupe a décidé que si un consensus ne pouvait pas être obtenu, une majorité des deux tiers serait nécessaire pour approuver une recommandation. Les mesures supplémentaires prises pour essayer de répondre aux préoccupations exprimées¹ n'ont pas permis de trouver un consensus. Dix-sept des 18 membres étant tombés d'accord, la recommandation a été proposée.

Le Comité d'orientation de l'OMS a demandé ensuite un examen externe des recommandations par des pairs. Les projets de recommandations ont été envoyés à un Groupe d'examen par des pairs externe afin qu'il donne son avis sur la proportionnalité, le format, la clarté, la cohérence, le niveau de détail, les lacunes et les erreurs éventuelles, les éléments à prendre en considération pour la mise en œuvre et pour que les membres de ce groupe fassent d'autres observations générales, le cas échéant. Les examinateurs externes ont fait plusieurs suggestions en vue d'améliorer le document. Le Comité d'orientation a examiné l'ensemble des suggestions et des commentaires faits par ces examinateurs et a fait des modifications, s'il y avait lieu. Cela a par exemple permis d'améliorer les données factuelles sur lesquelles étaient basées la recommandation relative à la respiration rapide chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 6 jours, d'améliorer la sous-section sur le suivi et l'évaluation, d'améliorer la formulation générale du texte et du mode de présentation et de mettre à jour la liste des références. La version finale a été approuvée par le GDG.

¹ Le membre du GDG qui a exprimé une opinion divergente a expliqué par écrit au Comité d'orientation de l'OMS quelles étaient ses préoccupations. Le président du GDG a préparé une réponse écrite aux points soulevés. Pour s'assurer que ces préoccupations étaient bien entendues, les deux documents ont été envoyés à chacun des autres membres du Comité, en leur demandant de dire s'ils avaient changé leur décision ou souhaitaient apporter des modifications à la formulation de la recommandation. Chaque membre a répondu qu'il restait d'accord avec la recommandation telle qu'elle avait été formulée au cours de la réunion de novembre 2014. Le GDG a alors décidé de ne pas apporter de changements à la recommandation.

Données et recommandations

Examen systématique – Question 1 : identification des signes de danger par un agent de santé communautaire lors de visites à domicile

L'examen systématique était basé sur la question prioritaire suivante : chez le nouveau-né (âgé de 0 à 28 jours) et le jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) (**population**) et par rapport à l'absence de visites à domicile (**groupe témoin**), la réalisation de visites à domicile par un agent de santé communautaire (**intervention**) permet-elle d'identifier avec succès les nouveau-nés atteints de maladies graves et d'améliorer le recours aux soins dans un établissement de santé (**résultat**) ?

Résumé des données disponibles

Six essais contrôlés randomisés (14,18–22) ont comparé la réalisation de visites à domicile par un agent de santé communautaire afin d'identifier les jeunes nourrissons atteints de maladies graves (**intervention**) à l'absence de visites à domicile (**groupe témoin**) chez des nourrissons âgés de 0 à 59 jours (**population**). Dans l'ensemble de ces six essais, décrits dans le **Tableau de GRADE 1 (Annexe 2)**, 4760 nourrissons ont été randomisés pour faire partie du groupe recevant l'intervention et 4398 autres pour faire partie du groupe témoin. L'intervention a été évaluée en termes d'amélioration du recours aux soins dans des établissements de santé (**résultat**). Après avoir regroupé les données des six essais, une amélioration significative du recours aux soins était observée dans le groupe d'intervention par rapport au groupe témoin [risque relatif (RR) : 1,35 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,15–1,58].

Éléments pris en considération pour l'élaboration de la recommandation

Équilibre entre les avantages et les effets néfastes. Le GDG a constaté que lors des visites à domicile réalisées après la naissance, l'identification des signes de danger chez les jeunes nourrissons par des agents de santé communautaires présente des avantages car elle peut permettre d'augmenter le recours précoce aux soins. En outre, la spécificité du diagnostic d'une maladie grave par des agents de santé communautaires s'avère élevée (peu de faux positifs) ; un transfert inutile vers une structure hospitalière est donc peu probable. Cependant, les agents de santé devront encore bénéficier d'une supervision et d'un soutien rapprochés pour éviter qu'ils passent à côté de nourrissons qui présentent un signe de danger.

Valeurs et préférences. Le GDG a fait remarquer que la réalisation de visites à domicile pour les nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours fait déjà partie des stratégies de l'OMS et des stratégies mises en place par les pays ; l'absence de formation et de soutien pour que les agents de santé communautaires puissent identifier les PSBI et favoriser le recours aux soins constituerait donc une occasion manquée.

Faisabilité (y compris les éléments à prendre en considération relatifs à l'utilisation des ressources). Le GDG a constaté que les soins postnatals des nouveau-nés¹ font déjà partie des recommandations de l'OMS (2), mais que l'ajout de cette recommandation sera associée à certains coûts supplémentaires pour la formation des agents de santé communautaires afin qu'ils puissent identifier les jeunes nourrissons malades. Il a cependant estimé que ces coûts seraient compensés par les avantages. En outre, les matériels de formation pour les ASC devront être modifiés.

Recommandation relative aux agents de santé communautaires

Le GDG a fait une recommandation pour les jeunes nourrissons âgés de 0 à 59 jours relative aux visites à domicile par des agents de santé communautaires :

Recommandation 1. Lors des visites à domicile effectuées dans le cadre des soins postnatals, les agents de santé communautaires doivent expliquer aux familles comment reconnaître les signes de danger, évaluer les jeunes nourrissons afin de rechercher les signes de danger et favoriser un recours aux soins adapté.

Recommandation forte basée sur des données de qualité moyenne

Remarques

Le Comité a constaté ce qui suit :

- Les agents de santé communautaires doivent bénéficier d'une formation, d'outils d'aide au travail, d'un soutien logistique ainsi que d'un suivi et d'une supervision appropriés afin d'être en mesure d'identifier les signes de danger.

Examen systématique – Question 2 : respiration rapide comme seul signe de maladie

L'examen systématique était basé sur la question prioritaire suivante : chez le nouveau-né (âgé de 0 à 28 jours) et le jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) qui présentent une respiration rapide comme seul signe de PSBI et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**), les schémas antibiotiques plus simples, administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté (**intervention**) sont-ils aussi efficaces qu'une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours (**groupe témoin**), l'évaluation se faisant par la mesure des taux de mortalité et des taux de détérioration de l'état clinique (apparition de signes d'infection grave ou de maladie grave) au cours des deux semaines suivant le début du traitement (**résultat**) ?

Résumé des données disponibles

Un seul essai [l'étude AFRINEST (13)] mené chez des nourrissons âgés de 0 à 59 jours qui présentaient une respiration rapide comme seul signe de PSBI (**population**)

¹ Si la naissance a lieu dans un centre de santé, la mère et le nouveau-né doivent recevoir des soins dans cet établissement de santé pendant au moins 24 heures. Si la naissance a lieu à domicile, le premier contact après la naissance doit avoir lieu le plus tôt possible dans les 24 heures. Pour l'ensemble des nouveau-nés et des mères, il est recommandé d'avoir au moins trois contacts supplémentaires après la naissance : dans les 3 jours (48 à 72 heures) suivant la naissance, entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après la naissance, et six semaines après la naissance.

et dont les parents n'acceptaient pas un transfert vers une structure hospitalière a été identifié. Dans cette étude, décrite dans le **Tableau de GRADE 2 (Annexe 2)**, 2333 nourrissons (2196 dans l'analyse par protocole présentée dans les tableaux de GRADE) ont été randomisés pour recevoir de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours (**intervention**) ou de la gentamicine administrée par voie intramusculaire plus de la pénicilline procaine administrée par voie intramusculaire (**groupe témoin**). Cet essai d'équivalence contrôlé randomisé a été mené au Kenya, au Nigéria et en République démocratique du Congo ; l'équivalence était définie a priori comme un IC à 95 % pour la différence de risques (DR) dont les limites se situaient entre -5,0 % et +5,0 %. Les différents traitements ont été évalués sur la base des quatre résultats suivants :

- **Échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **faible qualité**. Une méta-analyse portant sur les trois sites a montré que l'incidence de l'échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude était de 19,5 % chez les nourrissons du groupe d'intervention et de 22,0 % chez les témoins. La majorité de ces échecs était due à la persistance d'une respiration rapide au 5^{ème} jour (15,8 % en cas d'intervention contre 18,1 % chez les témoins). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (DR : -2,6 % ; IC à 95 % : -6,0 % à 0,8 %), mais la limite inférieure de l'IC était en dehors de l'intervalle d'équivalence (c'est-à-dire en deçà de -5,0 %). Ces résultats pourraient indiquer que le nouveau traitement ou que le traitement de comparaison est meilleur, mais ils n'ont pas permis de tirer de conclusions. Une analyse de sous-tranches d'âge spécifiques pour les jeunes nourrissons âgés de 0 à 6 jours (n = 802) et les jeunes nourrissons âgés de 7 à 59 jours (n = 1394) a été réalisée. Dans la tranche d'âge de 0 à 6 jours, un échec du traitement était observé dans 22,8 % des cas (96/421) dans le groupe d'intervention et dans 24,7 % des cas (94/381) dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (DR : -1,9 % ; IC à 95 % : -7,8 % à 4,0 %). Cependant, la limite inférieure de l'IC se trouvait en dehors de l'intervalle d'équivalence.
- **Mortalité au cours des deux premières semaines suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **faible qualité**. Une méta-analyse portant sur les trois sites a montré que l'incidence des décès survenant dans les 15 jours suivant le recrutement dans l'étude était de 0,4 % (n = 4) dans le groupe d'intervention et de 0,4 % (n = 4) dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (DR : -0,02 % ; IC à 95 % : 0,5 % à 0,5 %), et la DR et son IC à 95 % se situaient dans l'intervalle d'équivalence défini a priori, ce qui indiquait que les deux schémas antibiotiques étaient statistiquement équivalents. Une analyse de sous-tranches d'âge spécifiques pour les jeunes nourrissons âgés de 0 à 6 jours (n = 802) et les jeunes nourrissons âgés de 7 à 59 jours (n = 1394) a été réalisée. Dans la tranche d'âge de 0 à 6 jours, l'incidence des décès dans les 15 jours suivant le recrutement dans l'étude était de 0,7 % (n = 3) dans le groupe d'intervention et de 0,1 % (n = 1) dans le groupe témoin. L'IC à 95 % ne se situaient pas dans l'intervalle d'équivalence défini a priori, à savoir entre -0,5 % et +0,5 % (DR : 0,2 % ; IC à 95 % : -0,9 % à 1,3 %).
- **Rechute et observance du traitement.** Une méta-analyse portant sur les trois sites a montré que l'incidence des rechutes au cours de la deuxième semaine

suivant le recrutement dans l'étude était de 2,4 % chez les 914 sujets du groupe d'intervention initialement en bonne santé au 8^{ème} jour et de 2,2 % chez les 827 sujets du groupe témoin initialement en bonne santé au 8^{ème} jour. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (DR : 0,2 % ; IC à 95 % -1,2 % à 1,6 %), et la DR et son IC à 95 % se situaient dans l'intervalle d'équivalence défini a priori, ce qui indiquait que les deux schémas antibiotiques étaient statistiquement équivalents. L'observance s'est avérée meilleure dans le groupe d'intervention (98,5 %) que dans le groupe témoin (90,7 %), cette observance étant définie comme l'administration de 100 % des doses d'antibiotiques prévues sur l'ensemble des sept jours ou jusqu'au moment de l'échec du traitement.

Éléments pris en considération pour l'élaboration des recommandations

Équilibre entre les avantages et les effets néfastes. Le GDG a conclu que les avantages du traitement par voie orale par rapport au schéma antibiotique administré par voie injectable l'emportaient clairement sur les effets néfastes potentiels. Il a également conclu que les données sur la comparaison de sept jours d'amoxicilline administrée par voie orale et de sept jours de pénicilline procaine et de gentamicine administrées par voie intramusculaire ne montraient pas de différence en termes d'efficacité clinique (échec du traitement), de survenue d'événements indésirables graves et de survenue de décès. Enfin, il a été noté que le taux d'observance du traitement prescrit était plus faible chez les patients recevant un traitement antibiotique administré par voie parentérale que chez ceux recevant un traitement antibiotique administré par voie orale.

Valeurs et préférences. Le GDG a accordé une valeur importante aux avantages du traitement administré par voie orale. Il a estimé que le traitement antibiotique administré par voie orale était tout aussi efficace que le traitement antibiotique administré par voie injectable, le schéma antibiotique administré par voie orale étant privilégié car plus simple et permettant d'éviter le recours à des injections. Il a également considéré qu'il était probable que le traitement administré par voie orale présentait une meilleure acceptabilité pour les familles, était plus accessible et était associé à un taux d'achèvement du traitement plus élevé.

Faisabilité (y compris les éléments à prendre en considération relatifs à l'utilisation des ressources). Le GDG a conclu que le traitement par voie orale est faisable. Les membres ont constaté que le traitement par amoxicilline administrée par voie orale avait un coût inférieur à celui des antibiotiques administrés par voie injectable et pourrait réduire le poids économique du traitement sur les familles et sur les systèmes de santé. Ils ont également constaté que le traitement par amoxicilline administrée par voie orale est recommandé en cas de pneumonie chez l'enfant âgé de 2 à 59 mois et qu'il devait donc être disponible de manière courante dans la plupart des établissements de santé. Le GDG a cependant conclu que pour s'assurer de l'efficacité de ce schéma antibiotique, les agents de santé devaient recevoir une formation supplémentaire afin de renforcer leurs compétences en matière de diagnostic et de traitement, l'approvisionnement en amoxicilline à administrer par voie orale devait être régulier et la composante actuelle des graphiques de la PCIME relative à la prise en charge du jeune nourrisson devait être modifiée.

Recommandations relatives à la respiration rapide

Le GDG a fait deux recommandations pour les enfants qui présentent une respiration rapide comme seul signe de maladie et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière : une pour le nourrisson âgé de 0 à 6 jours et une pour le nourrisson âgé de 7 à 59 jours.

Recommandation 2. Un jeune nourrisson âgé de 0 à 6 jours qui présente une respiration rapide comme seul signe de maladie doit être transféré vers une structure hospitalière. Lorsque sa famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière, ce jeune nourrisson doit recevoir un traitement par amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours par un agent de santé qualifié.

Recommandation forte basée sur des données de faible qualité

Recommandation 3. Un jeune nourrisson âgé de 7 à 59 jours qui présente une respiration rapide comme seul signe de maladie doit recevoir un traitement par amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours par un agent de santé qualifié. Ce nourrisson n'a pas besoin d'être transféré vers une structure hospitalière.

Recommandation forte basée sur des données de faible qualité

Remarques

Le GDG a signalé les éléments suivants :

- Ces recommandations ne s'appliquent ni aux nourrissons dont le poids de naissance est inférieur à 1500 g ni à ceux qui ont été hospitalisés pour cause de maladie au cours des deux semaines précédentes, ces interventions n'ayant pas été évaluées dans ces populations. Ces nourrissons doivent être traités dans un hôpital.
- L'agent de santé doit conseiller à la personne qui s'occupe du nourrisson de lui ramener immédiatement ce nourrisson si son état se détériore.
- L'agent de santé doit obligatoirement faire un suivi au quatrième jour suivant la mise en route du traitement (c'est-à-dire après avoir terminé trois jours de traitement).
- Le risque de mortalité est plus élevé au cours de la première semaine de vie qu'au cours des 7 à 59 jours qui suivent la naissance. En outre, les causes de respiration rapide au cours de la première semaine de vie ne sont pas obligatoirement uniquement liées à la présence d'une infection respiratoire. Le GDG a donc estimé que les nourrissons âgés de 0 à 6 jours qui présentent une respiration rapide comme seul signe de maladie doivent être transférés vers une structure hospitalière.

Examen systématique – Question 3 : infection clinique grave¹

L'examen systématique était basé sur la question prioritaire suivante : chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent une infection clinique grave suspectée ou confirmée et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**), les schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté (**intervention**) peuvent-ils être aussi efficaces qu'une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours (**groupe témoin**) en permettant l'obtention de taux comparables de mortalité, de détérioration de l'état clinique et de persistance de signes d'infection grave au cours des deux semaines suivant le début du traitement (**résultat**) ?

Résumé des données disponibles

Au total, quatre essais d'équivalence contrôlés randomisés menés sur plus de 11 300 participants d'Asie (Bangladesh et Pakistan) et d'Afrique (Kenya, Nigéria et République démocratique du Congo) ont porté sur cette question (10–12,23). Ils ont évalué cinq traitements antibiotiques différents, à chaque fois en le comparant à la norme de soins associant de la gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus de la pénicilline procaine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours. Les cinq traitements évalués étaient les suivants :

1. gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours + cotrimoxazole administré par voie orale pendant sept jours ;
2. ceftriaxone administrée par voie intramusculaire pendant sept jours ;
3. gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours + amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours ;
4. pénicilline procaine + gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant deux jours, puis amoxicilline administrée par voie orale pendant cinq jours ;
5. gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant deux jours + amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours.

Les données disponibles pour chacun des cinq schémas antibiotiques en comparaison du traitement de référence sont résumées ci-dessous. Lorsqu'un même schéma antibiotique était évalué dans plus d'une étude, une méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle à effets fixes. Dans les méta-analyses, un schéma antibiotique plus simple était considéré comme « équivalent » au traitement de référence si l'IC à 95 % pour la DR pour les données groupées était compris dans un intervalle d'équivalence de -2,5 % et +2,5 % pour les échecs du traitement et de -0,5 % et +0,5 % pour les décès.

Schéma antibiotique 1 : gentamicine administrée par voie intramusculaire plus cotrimoxazole administré par voie orale pendant sept jours

Un seul essai randomisé mené au Pakistan (10) a comparé l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant sept jours plus l'administration de

¹ Chez un jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours), présence d'au moins un signe d'infection grave, c'est-à-dire mouvements seulement en cas de stimulation, difficultés pour s'alimenter confirmées par l'observation, température supérieure ou égale à 38°C ou inférieure à 35,5°C ou tirage sous-costal marqué.

cotrimoxazole par voie orale pendant sept jours (**intervention**) à l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant sept jours plus l'administration de pénicilline procaïne par voie intramusculaire pendant sept jours (**groupe témoin**) chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours dont les parents n'acceptaient pas ou n'avaient pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**). Dans cette étude, décrite dans le **Tableau de GRADE 3 (Annexe 2)**, 144 nourrissons ont été inclus dans le groupe recevant de la gentamicine administrée par voie intramusculaire plus du cotrimoxazole administré par voie orale et 145 ont été inclus dans le groupe recevant de la gentamicine plus de la pénicilline procaïne administrées par voie intramusculaire (137 et 131 dans l'analyse par protocole). Dans l'étude, l'équivalence était définie a priori comme une différence inférieure ou égale à 10,0 %. Les traitements ont été évalués sur la base des résultats suivants :

- **Échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **qualité moyenne**. Le taux d'échec était de 9,9 % dans le groupe recevant la norme de soins et de 18,2 % dans le groupe d'intervention. L'analyse a montré un *risque* d'échec du traitement au cours de la première semaine significativement *plus élevé* avec le traitement plus simple (gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus cotrimoxazole administré par voie orale pendant sept jours) par rapport à la norme de soins (gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus pénicilline procaïne administrée par voie intramusculaire pendant sept jours) (DR : 8,3 % ; IC à 95 % : 0,08 % à 16,6 %).
- **Mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **faible qualité**. Le taux de mortalité était de 1,5 % dans le groupe recevant la norme de soins et de 7,3 % dans le groupe d'intervention. L'analyse a montré un *risque* de mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude *plus élevé* avec le traitement plus simple (gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus cotrimoxazole administré par voie orale pendant sept jours) par rapport à la norme de soins (gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus pénicilline procaïne administrée par voie intramusculaire pendant sept jours) (DR : 5,8 % ; IC à 95 % : 0,9 % à 10,6 %).
- **Rechute et observance du traitement.** L'étude n'a pas fourni d'informations permettant d'obtenir une estimation des rechutes. Le taux d'observance du traitement était globalement faible et très similaire dans les deux groupes (60,6 % dans le groupe d'intervention et 58,7 % dans le groupe témoin ; RR : 1,03 ; IC à 95 % : 0,85 à 1,25).

Schéma antibiotique 2 : ceftriaxone administrée par voie intramusculaire pendant sept jours

Un seul essai randomisé mené au Pakistan (10) a comparé l'administration de ceftriaxone par voie intramusculaire pendant sept jours (**intervention**) à l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant sept jours plus l'administration de pénicilline procaïne par voie intramusculaire pendant sept jours (**groupe témoin**) chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours dont les parents n'acceptaient pas ou n'avaient pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**). Dans cette étude, décrite dans le **Tableau de GRADE 4 (Annexe 2)**, 145 nourrissons ont été

inclus dans le groupe recevant de la ceftriaxone administrée par voie intramusculaire et 145 ont été inclus dans le groupe recevant de la gentamicine plus de la pénicilline procaïne administrées par voie intramusculaire (140 et 131 dans l'analyse par protocole). Dans l'étude, l'équivalence était définie a priori comme une différence inférieure ou égale à 10,0 %. Les traitements ont été évalués sur la base des résultats suivants :

- **Échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de très **faible qualité**. Le taux d'échec du traitement était de 9,9 % dans le groupe recevant la norme de soins et de 15,7 % dans le groupe d'intervention. L'analyse n'a trouvé aucune différence significative entre les deux groupes en termes de risque d'échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude (DR : 5,8 % ; IC à 95 % : -2,1 % à 13,7 %).
- **Mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de très **faible qualité**. Le taux de mortalité était de 1,5 % dans le groupe recevant la norme de soins et de 2,1 % dans le groupe d'intervention. L'analyse n'a trouvé aucune différence significative entre les deux groupes en termes de risque de mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude (DR : 0,6 % ; IC à 95 % : -2,6 % à 3,8 %).
- **Rechute et observance du traitement.** L'étude n'a pas fourni d'informations permettant d'obtenir une estimation des rechutes. Le taux d'observance du traitement était globalement faible et très similaire dans les deux groupes (56,3 % dans le groupe d'intervention et 58,7 % dans le groupe témoin ; RR : 0,96 ; IC à 95 % : 0,78 à 1,17).

Schéma antibiotique 3 : gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours

Trois essais randomisés, menés au Bangladesh (12), au Kenya, au Nigéria et en République démocratique du Congo (11) et au Pakistan (23) ont comparé l'administration de gentamicine par voie intramusculaire plus l'administration d'amoxicilline par voie orale pendant sept jours (**intervention**) à l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant sept jours plus l'administration de pénicilline procaïne par voie intramusculaire pendant sept jours (**groupe témoin**) chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours dont les parents n'acceptaient pas ou n'avaient pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**). Dans ces trois études, décrites dans le **Tableau de GRADE 5 (Annexe 2)**, un total de 5 054 nourrissons (N = 4 729 dans l'analyse par protocole) ont été randomisés pour recevoir soit de la gentamicine administrée par voie intramusculaire plus de l'amoxicilline administrée par voie orale soit de la gentamicine plus de la pénicilline procaïne administrées par voie intramusculaire. Les traitements ont été évalués sur la base des résultats suivants :

- **Échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **qualité moyenne**. Le taux d'échec du traitement était de 8,1 % dans le groupe d'intervention et de 9,9 % dans le groupe témoin. L'analyse a montré un taux d'échec du traitement au cours de la première semaine *significativement moins élevé* chez les nourrissons ayant reçu de la gentamicine par voie intramusculaire et de l'amoxicilline par voie orale pendant sept jours par rapport à ceux ayant reçu la norme de soins

(gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus pénicilline procaïne administrée par voie intramusculaire pendant sept jours) (DR : -1,8 % ; IC à 95 % : -3,4 % à -0,2 %).

- **Mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **qualité moyenne**. Le taux de mortalité était de 1,3 % dans le groupe d'intervention et de 1,6 % dans le groupe témoin. Une méta-analyse n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes en termes de risque de mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude, mais la limite inférieure de l'IC se trouvait en dehors de l'intervalle d'équivalence défini a priori, à savoir en dehors de l'intervalle entre -0,5 % et +0,5 % (DR : -0,3 % ; IC à 95 % : -1,0 % à 0,4 %).
- **Rechute et observance du traitement.** Concernant le taux de rechute, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, même si les rechutes étaient moins fréquentes chez les nourrissons ayant reçu de la gentamicine administrée par voie intramusculaire et de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours (1,4 % dans le groupe d'intervention et 1,9 % dans le groupe témoin ; DR -0,5 % ; IC à 95 % : -1,3 % à 0,2 %). Les taux d'observance du traitement étaient pratiquement identiques dans les deux groupes (93,4 % dans le groupe d'intervention et 94,0 % dans le groupe témoin ; RR : 0,99 ; IC à 95 % : 0,98 à 1,01).

Schéma antibiotique 4 : pénicilline procaïne plus gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant deux jours, puis amoxicilline administrée par voie orale pendant cinq jours

Trois essais randomisés, menés au Bangladesh (12), au Kenya, au Nigéria et en République démocratique du Congo (11) et au Pakistan (23) ont comparé l'administration de pénicilline procaïne et de gentamicine par voie intramusculaire pendant deux jours puis d'amoxicilline par voie orale pendant cinq jours (**intervention**) à l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant sept jours plus l'administration de pénicilline procaïne par voie intramusculaire pendant sept jours (**groupe témoin**) chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours dont les parents n'acceptaient pas ou n'avaient pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**). Dans ces trois études, décrites dans le **Tableau de GRADE 6 (Annexe 2)**, un total de 5066 nourrissons (N = 4775 dans l'analyse par protocole) ont été randomisés pour recevoir soit de la pénicilline procaïne plus de la gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant deux jours puis de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant cinq jours soit de la gentamicine plus de la pénicilline (ou un troisième schéma antibiotique décrit ci-dessus). Les traitements ont été évalués sur la base des résultats suivants :

- **Échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **qualité moyenne**. Le taux d'échec du traitement était de 9,5 % dans le groupe d'intervention et de 9,9 % dans le groupe témoin. Une méta-analyse n'a trouvé aucune différence entre les deux groupes en termes d'incidence de l'échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude (DR : -0,5 % ; IC à 95 % : -2,2 % à 1,1 %), et les résultats se situaient dans l'intervalle d'équivalence défini a priori, à savoir entre -2,5 % et +2,5 %.

- **Mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **qualité moyenne**. Le taux de mortalité était de 1,8 % dans le groupe d'intervention et de 1,7 % dans le groupe témoin. Une méta-analyse n'a trouvé aucune différence significative entre les deux groupes en termes de risque de mortalité au cours des deux premières semaines suivant le recrutement dans l'étude, bien que les résultats se situaient en dehors de l'intervalle d'équivalence défini a priori, à savoir en dehors de l'intervalle entre 0,5 % et +0,5 % (DR : 0,1 % ; IC à 95 % : -0,6 % à 0,9 %).
- **Rechute et observance du traitement.** Une diminution significative du taux de rechute a été observée dans le groupe ayant reçu de la pénicilline procaine et de la gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant deux jours puis de l'amoxicilline administré par voie orale pendant cinq jours par rapport au groupe ayant reçu la norme de soins (gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours plus pénicilline procaine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours) (0,8 % dans le groupe d'intervention et 1,9 % dans le groupe témoin ; DR : -1,0 % ; IC à 95 % : -1,7 % à -0,4 %). Seules deux études ont produit des données relatives à l'observance du traitement ; les taux d'observance étaient pratiquement identiques dans les deux groupes (95,2 % dans le groupe d'intervention et 94,0 % dans le groupe témoin ; RR : 1,01 ; IC à 95 % : 1,0 à 1,03).

Schéma antibiotique 5 : gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant deux jours plus amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours

Un seul essai multicentrique mené au Kenya, au Nigéria et en République démocratique du Congo (11) a comparé l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant deux jours plus l'administration d'amoxicilline par voie orale pendant sept jours (**intervention**) à l'administration de gentamicine par voie intramusculaire pendant sept jours plus l'administration de pénicilline procaine par voie intramusculaire pendant sept jours (**groupe témoin**) chez le jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours dont les parents n'acceptaient pas ou n'avaient pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**). Dans cette étude, décrite dans le **Tableau de GRADE 7 (Annexe 2)**, un total de 1784 nourrissons (N=1676 dans l'analyse par protocole) ont été randomisés pour recevoir soit de la gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant deux jours plus de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours soit de la gentamicine plus de la pénicilline procaine administrées par voie intramusculaire. Les traitements ont été évalués sur la base des résultats suivants :

- **Échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **qualité moyenne**. Le taux d'échec du traitement était de 5,4 % dans le groupe d'intervention et de 8,1 % dans le groupe témoin. L'analyse a montré que l'incidence de l'échec du traitement au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude était *significativement moins élevée* dans le groupe ayant reçu de la gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant deux jours plus de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours que dans le groupe ayant reçu de la gentamicine plus de la pénicilline procaine administrées par voie intramusculaire pendant sept jours (DR : 2,7 % ; IC à 95 % : -5,1 % à -0,3 %).

- **Mortalité au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude.** Les données ont été considérées comme étant de **très faible qualité**. Le taux de mortalité était de 1,2 % dans le groupe d'intervention et de 1,3 % dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de risque de mortalité au cours des deux premières semaines suivant le recrutement dans l'étude, mais les résultats se trouvaient en dehors de l'intervalle d'équivalence défini a priori, à savoir en dehors de l'intervalle entre 0,5 % et +0,5 % (DR : -0,01 % ; IC à 95 % : -1,2 % à 0,9 %).
- **Rechute et observance du traitement.** Concernant le taux de rechute, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, même si les rechutes étaient moins fréquentes dans le groupe ayant reçu de la gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant deux jours plus de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours que dans le groupe ayant reçu de la gentamicine plus de la pénicilline procaine administrées par voie intramusculaire pendant sept jours (0,8 % dans le groupe d'intervention et 1,0 % dans le groupe témoin ; DR : -0,2 % ; IC à 95 % : -1,1 % à 0,8 %). Les taux d'observance étaient pratiquement identiques dans les deux groupes, mais ce taux était plus élevé dans le groupe d'intervention (97,0 % dans le groupe d'intervention et 92,5 % dans le groupe témoin ; RR : 1,05 ; IC à 95 % : 1,02 à 1,07).

Éléments pris en considération pour l'élaboration de la recommandation

Équilibre entre les avantages et les effets néfastes

Les conclusions du GDG étaient les suivantes :

- Le schéma antibiotique associant du cotrimoxazole administré par voie orale plus de la gentamicine administrée par injection intramusculaire pendant sept jours (Schéma antibiotique 1) pourrait être inférieur au schéma antibiotique de référence sur la base de l'augmentation du taux d'échec du traitement, et nettement inférieur au schéma antibiotique de référence sur la base de l'augmentation de la mortalité.
- Le schéma antibiotique associant de la gentamicine administrée par voie intramusculaire et de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours (Schéma antibiotique 3) pourrait être supérieur au traitement de référence, car il est associé à une diminution du taux d'échec du traitement et il est non-inférieur (équivalent ou meilleur) au traitement de référence en ce qui concerne la mortalité.
- Le schéma antibiotique comprenant de la pénicilline procaine plus de la gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant deux jours puis de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant cinq jours (Schéma antibiotique 4) est équivalent au schéma antibiotique de référence en ce qui concerne le taux d'échec du traitement et non-supérieur (équivalent ou moins bon) au traitement de référence en ce qui concerne la mortalité.
- Le schéma antibiotique associant de la gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant deux jours plus de l'amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours (Schéma antibiotique 5) pourrait être supérieur au schéma antibiotique de référence en raison d'échecs du traitement moins fréquents, mais il n'est pas possible d'apporter des conclusions en termes de mortalité.

- Aucun des schémas antibiotiques plus simples contenant de l'amoxicilline et de la gentamicine n'a été associé à une augmentation du risque d'évènements indésirables graves ou de décès par rapport au schéma antibiotique de référence.

Valeurs et préférences

Les membres du GDG ont identifié plusieurs avantages présentés par les schémas antibiotiques simples et qui rendraient ces schémas antibiotiques préférables au schéma antibiotique constituant la norme actuelle de soin. Ils ont constaté que par rapport au traitement de référence, qui implique un total de 14 injections, les traitements antibiotiques plus simples contenant de l'amoxicilline et de la gentamicine nécessiteraient seulement deux à sept injections. Ils ont conclu que les familles et les agents de santé ont de bonnes chances de préférer un nombre inférieur d'injections, tandis que les responsables de l'élaboration des politiques et les administrateurs de programmes ont quant eux de bonnes chances d'accorder une valeur élevée aux schémas antibiotiques plus simples, car ils sont plus faciles à administrer en consultation externe.

Cependant, les membres du GDG ont également constaté que les schémas antibiotiques plus simples présentaient certains inconvénients. Premièrement, s'ils sont utilisés, les schémas antibiotiques plus simples doivent être administrés par des prestataires correctement formés et supervisés afin d'éviter la survenue de complications liées aux injections, et un suivi régulier doit être assuré pour identifier les échecs du traitement, notamment la détérioration de l'état clinique, le besoin de changement de traitement antibiotique, l'absence d'amélioration au quatrième jour et le besoin d'un transfert vers une structure hospitalière. Deuxièmement, dans certains pays, certains éléments de la réglementation pourraient faire obstacle à l'utilisation de ces nouveaux schémas antibiotiques si certaines catégories d'agents de santé ne sont pas autorisées à administrer des injections d'antibiotiques. Enfin, l'utilisation extensive d'agents antimicrobiens chez le jeune nourrisson peut conduire à l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens ; une surveillance de la résistance aux antimicrobiens serait donc requise. Cependant, ce risque n'est pas plus élevé que celui induit par l'utilisation des recommandations actuelles de l'OMS en matière de traitement.

Faisabilité (y compris les éléments à prendre en considération relatifs à l'utilisation des ressources)

Le GDG a constaté que les schémas antibiotiques plus simples sont moins coûteux que la norme de traitement actuelle, car ils nécessitent moins d'injections et un moindre recours aux ressources humaines. En outre, l'utilisation de l'amoxicilline à administrer par voie orale est déjà recommandée pour le traitement de la pneumonie chez l'enfant âgé de 2 à 59 mois ; ce médicament devrait donc être disponible de manière courante dans la plupart des établissements de santé. Toutefois, si le recours à des schémas antibiotiques plus simples devenait effectif, il faudra s'assurer que les agents de santé reçoivent une formation afin de renforcer leurs compétences en matière de diagnostic et de traitement de la PSBI, que l'approvisionnement en amoxicilline à administrer par voie orale et en gentamicine à administrer par voie injectable soit régulier, et que la composante actuelle des graphiques de la PCIME relative à la prise en charge du jeune nourrisson utilisée dans les pays soit modifiée.

Recommandation relative à l'infection clinique grave

Le GDG a fait une recommandation pour les jeunes nourrissons (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent une infection clinique grave et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière, en recommandant deux options de traitement.

Recommandation 4. Un jeune nourrisson (âgé de 0 à 59 jours) identifié comme présentant une infection clinique grave et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière doit être pris en charge en consultation externe par un agent de santé qualifié de manière appropriée et doit recevoir l'un des deux schémas antibiotiques suivants :

Option 1 : gentamicine administrée par voie intramusculaire à la dose de 5 à 7,5 mg/kg (4) (chez le nourrisson qui présente un faible poids de naissance, la dose quotidienne de gentamicine à administrer est de 3 à 4 mg/kg) une fois par jour pendant sept jours et amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours. Un suivi rapproché est essentiel.

Recommandation forte basée sur des données de qualité moyenne

Option 2 : gentamicine administrée par voie intramusculaire à la dose de 5 à 7,5 mg/kg (4) (chez le nourrisson qui présente un faible poids de naissance, la dose quotidienne de gentamicine à administrer est de 3 à 4 mg/kg) une fois par jour pendant deux jours et amoxicilline administrée par voie orale à la dose de 50 mg/kg, cette dose étant administrée deux fois par jour pendant sept jours. La réalisation d'un suivi rapproché est essentielle. En cas d'utilisation de cette option, le nourrisson doit obligatoirement être évalué attentivement au 4^{ème} jour afin de déterminer si son état s'améliore.

Recommandation forte basée sur des données de faible qualité

Pour l'Option 2, le groupe ayant réalisé l'examen systématique en suivant la méthodologie GRADE a considéré que les données disponibles relatives à l'échec du traitement étaient de qualité moyenne et que les données disponibles relatives à la mortalité étaient de très faible qualité. Cependant, le GDG a atteint un consensus pour considérer que les données disponibles étaient globalement de faible qualité.

Bien que les données aient été considérées comme étant de faible qualité, le GDG a fait une recommandation forte pour l'Option 2. Les données ont été considérées comme étant de faible qualité parce qu'elles n'étaient issues que d'une seule étude de grande ampleur menée dans différents pays d'Afrique, tandis que les données disponibles étaient plus nombreuses (considérées comme étant de qualité moyenne) pour l'Option 1. Il n'existait cependant aucune différence importante en termes de résultats clés. L'Option 1 est l'option privilégiée ; mais dans les situations ne permettant pas au système de santé de mettre en œuvre l'Option 1, il est possible d'envisager d'utiliser l'Option 2. Le GDG a estimé qu'il y avait de bonnes chances pour que l'Option 2 soit plus facile à utiliser, permette un accès plus équitable, s'accompagne d'une meilleure observance du traitement, soit plus abordable et ait une efficacité similaire. Les différents pays sont supposés adapter ces recommandations en fonction des contextes sociaux, culturels et économiques locaux. Ils sont encouragés à faire en sorte que les principaux partenaires échangent leurs vues sur le

sujet afin de rassembler des informations utiles pour décider des recommandations à utiliser et pour les introduire dans les programmes nationaux.

Remarques

Le GDG a également signalé les éléments suivants :

- En cas d'apparition d'un signe quel qu'il soit de maladie grave à tout moment au cours du traitement, l'agent de santé doit traiter le jeune nourrisson comme un jeune nourrisson atteint d'une maladie grave.
- En cas d'apparition après 48 heures de traitement d'un signe quel qu'il soit d'infection clinique grave (qui n'était pas présent initialement), l'agent de santé doit traiter le jeune nourrisson comme un jeune nourrisson atteint d'une maladie grave.
- En cas d'apparition d'un signe quel qu'il soit d'infection clinique grave dans les 8 premiers jours, l'agent de santé doit traiter le jeune nourrisson comme un jeune nourrisson atteint d'une maladie grave.
- L'agent de santé doit conseiller à la famille de lui ramener immédiatement le jeune nourrisson si son état se détériore.
- À chaque contact (lors du traitement et lors du suivi), l'agent de santé doit évaluer le nourrisson à la recherche de signes de détérioration de son état clinique.
- L'agent de santé doit encourager l'allaitement au sein exclusif, et le jeune nourrisson malade doit être gardé au chaud en cas d'hypothermie.
- Le GDG encourage vivement les gouvernements à mettre en place une surveillance de la résistance aux antimicrobiens au niveau des pays afin d'obtenir des informations qui seront utiles lors des futures prises de décisions concernant les antibiotiques à utiliser.

Examen systématique - Question 4 : maladie grave¹

L'examen systématique était basé sur la question prioritaire suivante : chez le nouveau-né et le jeune nourrisson (âgés de 0 à 59 jours) qui présentent des signes de maladie grave et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière (**population**), les schémas antibiotiques plus simples administrés en consultation externe et/ou au niveau de la communauté (**intervention**) sont-ils aussi efficaces qu'une association de pénicilline et de gentamicine administrées par voie injectable pendant au moins sept jours (**groupe témoin**), l'évaluation se faisant par la mesure des taux de mortalité, de détérioration de l'état clinique et de persistance de signes d'infection grave au cours des deux semaines suivant le début du traitement (**résultat**) ?

¹ Chez un jeune nourrisson malade, présence de l'un des signes suivants : nourrisson inconscient, convulsions, nourrisson totalement incapable de s'alimenter, apnées, nourrisson incapable de pleurer, cyanose, fontanelle bombante, malformation congénitale majeure empêchant la prise d'antibiotiques par voie orale, saignement en cours nécessitant une transfusion, pathologie chirurgicale nécessitant un transfert vers une structure hospitalière, vomissements persistants (définis comme la survenue de vomissements après trois tentatives d'alimentation du nourrisson en 30 minutes avec des vomissements après chaque tentative d'alimentation).

Résumé des données disponibles

Aucun essai comparatif pouvant servir de base à cette recommandation n'a été identifié.

Recommandation relative à la maladie grave

Le GDG a fait une recommandation pour les jeunes nourrissons âgés de 0 à 59 jours qui présentent un signe quel qu'il soit de maladie grave :

Recommandation 5. Un jeune nourrisson âgé de 0 à 59 jours qui présente un signe quel qu'il soit de maladie grave (présent au cours de l'examen initial ou apparu au cours du traitement d'une infection clinique grave) doit être hospitalisé après avoir reçu un traitement antibiotique pré-transfert.¹

Recommandation forte basée sur des données de très faible qualité (norme de soins)

Remarques

Dans les cas où une hospitalisation est absolument impossible et bien qu'aucun essai comparatif ne soit disponible pour connaître leur efficacité relative et leur innocuité, tout enfant qui présente une maladie grave doit recevoir l'un des schémas antibiotiques suivants jusqu'à ce que son hospitalisation devienne possible (pendant un maximum de sept jours) :

1. ampicilline administrée par voie intramusculaire deux fois par jour plus gentamicine administrée par voie intramusculaire une fois par jour ;
2. ceftriaxone administrée par voie intramusculaire une fois par jour avec ou sans gentamicine administrée par voie intramusculaire une fois par jour ;
3. benzylpénicilline administrée par voie intramusculaire deux fois par jour plus gentamicine administrée par voie intramusculaire une fois par jour ;
4. pénicilline procaïne administrée par voie intramusculaire une fois par jour plus gentamicine administrée par voie intramusculaire une fois par jour.

¹ Administrer par voie intramusculaire la première dose d'ampicilline (50 mg/kg par dose) ou de benzyle pénicilline (50 000 unités/kg par dose) et de gentamicine (5 à 7,5 mg/kg par dose).

Diffusion, mise en œuvre et suivi de cette directive

Diffusion

Les recommandations contenues dans cette directive seront diffusées au moyen d'un vaste réseau de partenaires internationaux, notamment les bureaux de pays et les bureaux régionaux de l'OMS, les ministères de la santé, les centres collaborateurs de l'OMS, d'autres institutions des Nations Unies, et des organisations non gouvernementales. Elles seront également publiées sur le site Web de l'OMS. Leur diffusion stratégique aux principaux partenaires permettra que les utilisateurs les plus susceptibles d'en tirer profit reçoivent bien ce document.

Adaptation et mise en œuvre

Les premières étapes de la mise en œuvre consisteront à réviser l'ensemble des publications de l'OMS qui traitent de ces pathologies et/ou de s'assurer que cette directive sera bien incluse dans les autres documents pertinents. Il s'agit notamment des documents *Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME)*, *livret de tableaux (3)* et *Mémento de soins hospitaliers pédiatriques (4)*

La réussite de l'introduction de politiques basées sur des données factuelles et relatives à la prise en charge du jeune nourrisson malade dans les programmes et les services de soins de santé d'un pays dépend de l'adoption de processus consensuels bien planifiés et participatifs d'adaptation et de mise en œuvre. Ces processus peuvent inclure l'élaboration de lignes directrices ou de protocoles nationaux ou la révision de leurs versions existantes sur la base de ce document.

Chaque pays doit adapter ces recommandations en fonction des contextes sociaux, culturels et économiques locaux. Les pays seront encouragés à tenir des discussions avec les principaux partenaires afin d'obtenir des informations utiles pour décider de la manière d'utiliser et d'introduire ces recommandations dans les programmes nationaux. Les recommandations contenues dans cette directive doivent être adaptées dans les documents pertinents au niveau local afin de répondre aux besoins spécifiques de chaque pays et de chaque service de santé. Pour la prise en charge d'une « infection clinique grave » chez le jeune nourrisson lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière est impossible, l'option privilégiée est l'Option 1 avec sept injections. Toutefois, lorsque le système de santé ne permet pas la mise en œuvre de cette option, l'utilisation de l'Option 2 peut être envisagée. Pour aider les responsables de l'élaboration des politiques à adapter cette directive, MCA utilisera un cadre de référence, par exemple le cadre *DECIDE (24)*.

Un environnement propice doit être créé pour l'utilisation de ces recommandations, notamment par des changements dans le comportement des praticiens de santé pour qu'ils puissent utiliser des pratiques basées sur des données factuelles. Les associations professionnelles locales peuvent jouer un rôle important dans ce processus, et un processus inclusif et participatif doit être encouragé. MCA a une grande expérience de l'introduction de lignes directrices et d'outils de l'OMS dans les programmes nationaux.

Les médicaments recommandés dans le présent document font partie du modèle de liste des médicaments essentiels pour l'enfant (*Model list of essential medicines for children*) de l'OMS (25). Dans le cadre d'un système de santé fonctionnel, les médicaments essentiels doivent être disponibles à tout moment et en quantités suffisantes, dans des formes galéniques appropriées et de qualité garantie, et à un prix accessible financièrement aux personnes et à la communauté. Le document *Model list of essential medicines for children* est un guide pour l'élaboration de listes de médicaments essentiels au niveau national et institutionnel.

Dans ce contexte, les administrateurs de programmes doivent veiller à ce que les agents de santé disposent des médicaments nécessaires dans les formes galéniques recommandées et en quantités suffisantes. Ces médicaments doivent normalement être fournis par les chaînes d'approvisionnement existantes des systèmes de santé.

Pertinent pour tout examen des listes de médicaments et des politiques relatives aux médicaments au niveau national, le rapport de l'OMS de 2014 sur la surveillance globale de la résistance aux antimicrobiens révèle que la résistance aux antibiotiques est un problème grave et croissant à travers le monde (26). Les pays doivent renforcer leur plan national de lutte contre la résistance aux antimicrobiens.

Suivi et évaluation de la mise en œuvre de cette directive

Le processus de mise en œuvre doit comprendre un suivi et une évaluation afin de tirer les enseignements importants pour l'utilisation et la poursuite de la mise en œuvre de cette directive. Le suivi et l'évaluation de leur impact sur la qualité des soins doivent se concentrer en priorité sur les recommandations fortes.

La mise en œuvre de cette directive doit impliquer les programmes nationaux relatifs à la santé de l'enfant qui collectent des données et qui établissent des rapports sur la prise en charge des jeunes nourrissons malades dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. La réalisation en pratique peut exiger un examen des systèmes existants de suivi des patients, y compris des outils utilisés pour la collecte des données et l'établissement de rapports, afin de s'assurer que ces pathologies sont prises en compte de façon adéquate.

Les principaux domaines qui peuvent nécessiter un suivi sont les suivants :

- diagnostic chez le jeune nourrisson malade en cas de suspicion de septicémie ;
- traitement dans un établissement de santé du premier niveau du jeune nourrisson malade en cas de suspicion de septicémie ;
- réponse au traitement ;
- risque d'effets secondaires, en particulier le risque de toxicité de la gentamicine ;
- prestation de services (notamment la nécessité de systèmes de mesures pour suivre la couverture et la qualité des soins ainsi que le respect des protocoles de traitement) ;
- systèmes de soutien, notamment les aspects relatifs aux fournitures et à la logistique ainsi que la supervision ;
- perceptions de la communauté et acceptation par la communauté.

Dans le cadre de l'initiative *Chaque nouveau-né : un plan d'action pour mettre fin aux décès évitables* (27,28), des actions sont en cours au niveau mondial et au niveau des pays grâce à des Équipes spéciales travaillant sur les systèmes de mesures (en anglais : Metrics Task Teams) chargées de se mettre d'accord sur les indicateurs essentiels

relatifs à la prise en charge de la septicémie néonatale. La stratégie de suivi et d'évaluation s'efforcera de s'assurer que les outils existants de suivi des patients dans les établissements de santé et dans les communautés contiennent des informations sur la manière d'identifier et de prendre en charge les jeunes nourrissons malades. Toutefois, les données pourraient aussi être collectées de manière périodique par des enquêtes spéciales ou des examens de programmes.

MCA fera également un suivi de la mise en œuvre de cette directive à l'aide d'indicateurs comme le nombre de demandes en provenance des pays pour recevoir une aide à la mise en œuvre ainsi que les demandes au Siège et aux bureaux régionaux de l'OMS pour aider au suivi et à l'évaluation dans les pays ayant fait cette mise en œuvre. MCA travaillera avec les bureaux régionaux pour suivre le nombre de pays ayant mis en œuvre cette directive. En outre, MCA fera également un suivi du nombre de téléchargements de cette directive à partir des sites web de l'OMS, des partenaires et des autres parties prenantes, ainsi que du nombre de copies papier demandées aux centres de documentation de l'OMS et distribuées.

Implications pour les futurs travaux de recherche

Avant que les pays puissent utiliser cette directive pour la mise en place et la mise en œuvre des politiques à grande échelle, un travail supplémentaire est nécessaire pour déterminer comment s'y prendre au mieux et pour traiter les questions opérationnelles. Il est également important de réaliser un suivi des effets néfastes possibles, par exemple pour savoir si le risque de toxicité de la gentamicine est augmenté au niveau individuel (notamment l'ototoxicité et la néphrotoxicité), en particulier en l'absence d'une surveillance des taux sanguins de cet antibiotique. Ce suivi de l'innocuité aux niveaux les moins élevés du système de santé doit se faire en ayant recours à des approches novatrices. Au niveau de la population, des méthodes novatrices et peu coûteuses seront également nécessaires pour détecter l'apparition d'éventuels changements dans la résistance aux antimicrobiens.

Pour faciliter l'adoption des politiques et faire en sorte que l'environnement soit propice à la mise en œuvre de ces recommandations, un dialogue doit être engagé avec les responsables de l'élaboration des politiques et les partenaires au niveau des pays. Lors de l'élaboration et de la mise en œuvre des plans opérationnels au niveau des programmes, les administrateurs de programmes auront besoin de l'appui technique d'experts ayant une expérience dans la fourniture de ces interventions. Si l'instauration d'un dialogue sur ces politiques et la réalisation de projets pilotes de petite échelle ne sont pas encouragées au niveau des pays, il y aura moins de probabilité que cette directive se traduise en politiques et qu'elle soit mise en œuvre à grande échelle.

Pour favoriser la mise en œuvre à grande échelle de cette directive, l'OMS et l'UNICEF lanceront le processus en établissant un dialogue sur les politiques au niveau des pays afin de faciliter la réalisation de projets pilotes à petite échelle sur la prise en charge simplifiée du jeune nourrisson malade en cas de suspicion de septicémie lorsqu'un transfert vers une structure hospitalière est impossible. L'exécution de ces projets pilotes facilitera l'extension ultérieure de la mise en œuvre de ces interventions susceptibles de sauver la vie de ces jeunes nourrissons. Cette approche sera composée de trois éléments.

- Instauration d'un dialogue sur les politiques et organisation de réunions d'orientation au niveau national avec les ministères de la santé et les autres partenaires aux niveaux national et infranational afin de déterminer les modifications limitées de la politique à adopter pour mettre en place des sites pilotes dans un petit nombre d'établissements de santé.
- Mise en place dans un petit nombre de pays de sites pilotes afin de démontrer la faisabilité de l'utilisation de schémas antibiotiques simplifiés pour traiter les jeunes nourrissons chez lesquels une infection bactérienne grave est suspectée et dont la famille n'accepte pas ou n'a pas accès à un transfert vers une structure hospitalière. Les aspects innovants de cette approche seront dans l'évaluation et dans la mesure minutieuses des besoins logistiques à couvrir pour permettre une utilisation et une extension du programme. MCA recueillera des informations sur les besoins en ressources humaines, sur les mesures à mettre en œuvre pour assurer un fonctionnement adéquat et continu de la chaîne d'approvisionnement en produits essentiels, ainsi que sur le niveau de supervision requis et sur les moyens par lesquels ce niveau de supervision pourra être obtenu malgré les limites que les systèmes actuels de supervision présentent dans de nombreux domaines. Ces travaux sur la mise en œuvre opérationnelle doivent comprendre une évaluation spécifique dans quatre pays des obstacles réels à la mise en œuvre et au succès de cette intervention. Ils permettront ainsi de proposer des recommandations basées sur des éléments concrets sur la manière de surmonter ces obstacles. Le but est de faire un suivi de la qualité de l'exécution du programme en mesurant les résultats obtenus afin que 80 % des jeunes nourrissons reçoivent un traitement « de qualité appropriée ». La fourniture d'informations plus détaillées n'entre pas dans le cadre de ce document.
- Développement d'un partenariat entre les sites pilotes et les administrateurs de programmes afin d'apporter une assistance technique à la mise en route de projets pilotes dans d'autres établissements de santé.

Plans pour la mise à jour de cette directive

Cette directive fera l'objet d'une révision et d'une mise à jour en janvier 2019. Le Comité d'orientation de l'OMS constituera alors un GDG chargé d'examiner la littérature et, si nécessaire, de mettre à jour les recommandations. Entre temps, le Comité d'orientation de l'OMS continuera de suivre la publication de nouvelles études, de résultats intermédiaires de travaux de recherche ou de rapports sur les événements indésirables associés à la mise en œuvre de cette politique. Si les informations pertinentes disponibles indiquent que ces recommandations doivent être modifiées en urgence avant janvier 2019, un GDG sera alors constitué.

Bibliographie

1. Walker N, Fischer-Walker C, Bryce J, Bahl R, Cousens S, CHERG Review Groups on Intervention Effects. Standards for CHERG reviews of intervention effects on child survival. *Int J Epidemiol.* 2010; 39: 21–31.
2. World Health Organization. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97603/1/9789241506649_eng.pdf, consulté le 25 septembre 2015).
3. World Health Organization. Integrated Management of Childhood Illness (IMCI), chart booklet. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104772/16/9789241506823_Chartbook_eng.pdf, consulté le 25 septembre 2015).
4. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children, second edition. Guidelines for the management of common childhood illnesses. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/, consulté le 25 septembre 2015).
5. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations Population Division. Levels and trends in child mortality: report 2014. Estimations préparées par UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. New York, United Nations Children's Fund, 2014.
6. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2014; 385: 430–40.
7. Bhandari N, Bahl R, Bhatnagar V, Bhan MK. Treating sick young infants in urban slum setting. *Lancet.* 1996; 347: 1774–5.
8. Bang AT, Bang RA, Baitule SB, Reddy MH, Deshmukh MD. Effect of home-based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: field trial in rural India. *Lancet.* 1999; 354: 1955–61.
9. Baqui AH, El-Arifeen S, Darmstadt GL, Ahmed S, Williams EK, Seraji HR et al. Effect of community-based newborn-care intervention package implemented through two service-delivery strategies in Sylhet district, Bangladesh: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1936–44.
10. Zaidi AKM, Tikmani SS, Warraich HJ, Darmstadt GL, Bhutta ZA, Sultana S et al. Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 667–72.

11. African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) Group, Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, Engman C, Esamai F et al. Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young Infants with clinical signs of severe infection when referral is not possible: a randomized equivalence trial. *Lancet*. 2015; 385: 1767–76.
12. Baqui A, Saha S, Ahmed A, Shahidulla M, Quasem I, Roth DE et al. Safety and efficacy of alternative antibiotic regimens compared with 7 day injectable procaine benzylpenicillin and gentamicin for outpatient treatment of neonates and young infants with clinical signs of severe infection when referral is not possible: a randomised open-label, equivalence trial. *Lancet Glob Heal*. 2015; 3: e279–87.
13. African Neonatal Sepsis Trial (AFRINEST) Group, Tshefu A, Lokangaka A, Ngaima S, Engmann C, Esamai F et al. Oral amoxicillin compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with fast breathing when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet*. 2015; 385: 1758–66.
14. Kumar V, Mohanty S, Kumar A, Misra RP, Santosham M, Awasthi S et al. Effect of community-based behaviour change management on neonatal mortality in Shivgarh, Uttar Pradesh, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1151–62.
15. World Health Organization. Case management of acute respiratory infections in children in developing countries. Geneva, World Health Organization, 1985.
16. World Health Organization. Handbook for guideline development, second edition. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf, consulté le 25 septembre 2015).
17. GRADE Working Group. Grading guide – grading the quality of evidence and strength of recommendations (<http://www.uptodate.com/home/grading-guide>, consulté le 25 septembre 2015).
18. Bashour HN, Kharouf MH, Abdulsalam AA, El Asmar K, Tabbaa MA, Cheikha SA. Effect of postnatal home visits on maternal/infant outcomes in Syria: a randomized controlled trial. *Public Health Nurs*. 2008; 25: 115–25.
19. Bhutta ZA, Soofi S, Cousens S, Mohammed S, Memon ZA, Ali I et al. Improvement of perinatal and newborn care in rural Pakistan through community-based strategies: a cluster-randomised effectiveness trial. *Lancet*. 2011; 377: 403–12.
20. Darmstadt GL, Choi Y, Arifeen SE, Bari S, Rahman SM, Mannan I et al. Evaluation of a cluster-randomized controlled trial of a package of community-based maternal and newborn interventions in Mirzapur, Bangladesh. *PLoS One*. 2010; 5: e9696.
21. Kirkwood BR, Manu A, ten Asbroek AHA, Soremekun S, Weobong B, Gyan T et al. Effect of the Newhints home-visits intervention on neonatal mortality rate and care practices in Ghana: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 2184–92.

22. Mazumder S, Taneja S, Bahl R, Mohan P, Strand TA, Sommerfelt H et al. Effect of implementation of Integrated Management of Neonatal and Childhood illness programme on treatment seeking practices for morbidities in infants: cluster randomised trial. *BMJ*. 2014; 349: g4988.
23. Mir F, Nisar I, Tikmani SS, Baloch B, Shakoor S, Jehan F et al. Simplified antibiotic regimens for the management of sepsis in young infants in first-level facilities: randomized controlled trial Pakistan. En cours d'examen, 2015.
24. Developing and evaluating communication strategies to support informed decisions and practice based on evidence (DECIDE) (<http://www.decide-collaboration.eu/>, consulté le 25 septembre 2015).
25. World Health Organization. Model list of essential medicines for children, fourth edition. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1, consulté le 25 septembre 2015).
26. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf, consulté le 25 septembre 2015).
27. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/enap_consultation/en/, consulté le 25 septembre 2015).
28. Mason E, McDougall L, Lawn J, Gupta A, Claesen M, Pillay Y et al. From evidence to action to deliver a healthy start for the next generation. *Lancet*. 2014; 384: 455–67.

ANNEXE 1.

Déclaration d'intérêts

Tous les participants invités et tous les conseillers temporaires ayant participé aux réunions relatives aux lignes directrices ont rempli une Déclaration relative aux intérêts des experts de l'OMS qui a ensuite été examinée et évaluée. Sept participants ont déclaré avoir des intérêts susceptibles d'être perçus comme un conflit d'intérêts. Ces experts ont été invités à confirmer leurs déclarations d'intérêts oralement au début de la réunion.

1. Le Dr W. Carlo, University of Alabama, Birmingham (États-Unis d'Amérique), a déclaré disposer actuellement d'investissements dans une entité à vocation commerciale, Mednax. Mednax Inc. est un groupe médical national qui comprend les principaux fournisseurs des États-Unis d'Amérique en services dispensés par des médecins spécialisés en santé néonatale, anesthésie, santé materno-fœtale et pédiatrie.
2. Le Dr C. Garg, consultant, New Delhi (Inde), a déclaré avoir reçu des honoraires de consultation de l'OMS.
3. Le Dr P. Hibberd, Massachusetts General Hospital, Boston (États-Unis d'Amérique), a déclaré avoir reçu une subvention de recherche de la part de *Saving Lives at Birth*.
4. Le Dr E. Molyneux, College of Medicine, Blantyre (Malawi), a déclaré avoir reçu une subvention de recherche de la part de *Saving Lives at Birth* et une subvention de *GSK-Save the Children Partnership* destinée à mettre en place une formation sur la ventilation à pression positive continue à l'aide d'une « bulle ».
5. Dr K. Mulholland, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne (Australie), a déclaré avoir été pendant deux ans le Président du *Technical Steering Committee for the Simplified Antibiotic Treatment trials* au Bangladesh et au Pakistan.
6. Dr V. Paul, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (Inde), a déclaré être un universitaire prenant position publiquement sur des questions relatives à la santé de l'enfant, notamment sur le traitement des infections respiratoires aiguës.
7. Dr D. Vivio, Agence des États-Unis pour le développement international, Washington DC (États-Unis d'Amérique), a déclaré que cette Agence a contribué à couvrir ses frais de déplacement pour assister à la réunion.

Des personnes ressources externes ont été invitées à la réunion en tant qu'observateurs et ont apporté une contribution technique ; elles n'ont pas participé au processus de décision. Toutes les déclarations d'intérêts ont été examinées, et aucune n'a été jugée comme pouvant indiquer l'existence d'un conflit d'intérêts pour les experts invités à cette réunion sur l'élaboration des recommandations. La réunion n'a jamais été présidée par l'une des personnes mentionnées ci-dessus.

ANNEXE 2.

Tableau de GRADE résumant les données disponibles

TABLEAU DE GRADE 1. Visites à domicile par un agent de santé communautaire afin d'améliorer le recours aux soins dans un établissement de santé pour les nouveau-nés et les jeunes nourrissons

Résultats	Intervention et intervention de comparaison	Risques comparatifs indicatifs (IC à 95 %)		Effet relatif (IC à 95 %)	Nombre de participants (nombre d'études)	Qualité des données (GRADE)	Commentaires
		Risque prévu Avec un comparateur	Risque correspondant Avec l'intervention				
Amélioration du recours aux soins dans un établissement de santé (14,18-22)							
	Visites à domicile par un agent de santé communautaire/ absence de visite à domicile	537 pour 1000	725 pour 1000 (618 à 849)	RR 1,35 (1,15 à 1,58)	9158 (6 études)	⊕⊕⊕○ moyenne ^a	Voir la note de bas de page

^a L'étude n'a pas pu être menée à l'aveugle compte tenu de la nature de l'intervention dans les deux groupes. Le groupe recevant l'intervention était facilement identifiable en questionnant les patients

TABLEAU DE GRADE 2. Traitement de la pneumonie avec respiration rapide : amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours contre pénicilline administrée par voie intramusculaire plus gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours

Évaluation de la qualité				Nombre de patients		Effet de l'intervention par rapport au groupe témoin	Qualité	Importance	Interprétation		
Nombre d'études	Structure de l'étude	Risque de biais	Manque de cohérence	Caractère indirect des données	Manque de précision					Amoxicilline orale pendant 7 jours	Pénicilline IM ^a plus gentamicine IM pendant 7 jours
Échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude (défini par un décès, une détérioration de l'état clinique, un changement d'antibiotiques, l'absence d'amélioration au 4^{ème} jour, etc., au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude)											
1	essai randomisé (13)	peu important	une seule étude	peu important	important ^b	221/1135 (19,5 %)	234/1061 (22,0 %)	DR -2,6 % (-6,0 % à 0,8 %) 26 de moins pour 1000 (de 8 de plus à 60 de moins)	⊕⊕⊕ FAIBLE	ESSENTIELLE	La limite inférieure de l'IC dépasse les limites de l'intervalle d'équivalence, ce qui peut indiquer que le nouveau traitement ou que le traitement de comparaison pourrait être meilleur, mais il n'est pas possible de tirer de conclusion
Décès au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude											
1	essai randomisé (13)	peu important	une seule étude	peu important	important ^c	4/1135 (0,4 %)	4/1061 (0,4 %)	DR -0,02 % (0,5 % à 0,5 %) 0 de moins pour 1000 (de 5 de plus à 5 de moins)	⊕⊕⊕ FAIBLE	ESSENTIELLE	Le nouveau schéma est ÉQUIVALENT au traitement de référence

^a Intramusculaire.

^b L'IC à 95 % encadrant l'estimation obtenue à partir des données groupées comprend 1) l'effet nul et 2) tout effet néfaste ou avantage sensible.

^c Événements peu nombreux.

TABLEAU DE GRADE 3. Traitement de la PSBI : gentamicine administrée par voie intramusculaire plus cotrimoxazole administré par voie orale pendant sept jours contre pénicilline administrée par voie intramusculaire plus gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours

Évaluation de la qualité				Nombre de patients		Effet de l'intervention par rapport au groupe témoin	Qualité	Importance	Interprétation		
Nombre d'études	Structure de l'étude	Risque de biais	Manque de cohérence	Caractère indirect des données	Manque de précision					Gentamicine IM plus cotrimoxazole oral pendant 7 jours	Pénicilline IM plus gentamicine IM pendant 7 jours
Échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude (défini par un décès, une détérioration de l'état clinique, un changement d'antibiotiques, l'absence d'amélioration au 4^{ème} jour, etc., au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude)											
1	essai randomisé (10)	important ^a	une seule étude	peu important	peu important	25/137 (18,2 %)	13/131 (9,9 %)	DR 8,3 % (0,08 % à 16,6 %)	⊕⊕⊕ MOYENNE	ESSENTIELLE	Le nouveau schéma n'est pas équivalent – il est INFÉRIEUR au traitement de référence
Décès au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude											
1	essai randomisé (10)	Peu important ^b	une seule étude	peu important	Important ^c	10/137 (7,3 %)	2/131 (1,5 %)	DR 5,8 % (0,9 % à 10,6 %)	⊕⊕⊕ FAIBLE	ESSENTIELLE	Le nouveau schéma n'est pas équivalent – il est INFÉRIEUR au traitement de référence

^a L'étude n'a été menée en aveugle ni pour l'intervention ni pour le résultat.

^b Le résultat n'a pas été évalué en aveugle, mais il est « objectif ».

^c Événements peu nombreux.

TABLEAU DE GRADE 4. Traitement de la PSBI : ceftriaxone administrée par voie intramusculaire pendant sept jours contre pénicilline administrée par voie intramusculaire plus gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours

Évaluation de la qualité		Nombre de patients				Effet de l'intervention par rapport au groupe témoin	Qualité	Importance	Interprétation		
		Structure de l'étude	Risque de biais	Manque de cohérence	Caractère indirect des données					Manque de précision	ceftriaxone IM pendant 7 jours
1	essai randomisé (10)	important ^a	une seule étude	peu important	important ^b	22/140 (15,7%)	13/131 (9,9%)	DR 5,8% (-2,1% à 13,7%) 58 de plus pour 1000 (de 21 de moins à 137 de plus)	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	ESSENTIELLE	La limite supérieure de l'IC dépasse les limites de l'intervalle d'équivalence, ce qui peut indiquer que le nouveau traitement ou que le traitement de comparaison pourrait être inférieur, mais il n'est pas possible de tirer de conclusion
Échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude (défini par un décès, une détérioration de l'état clinique, un changement d'antibiotiques, l'absence d'amélioration au 4^{ème} jour, etc., au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude)											
Décès au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude											
1	essai randomisé (10)	peu important ^c	une seule étude	peu important	très important ^{b,d}	3/140 (2,1%)	2/131 (1,5%)	DR 0,6% (-2,6% à 3,8%) 6 de plus pour 1000 (de 26 de moins à 38 de plus)	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	ESSENTIELLE	L'IC à 95% est large – aucun commentaire possible sur l'équivalence

^a L'étude n'a été menée en aveugle ni pour l'intervention ni pour le résultat.

^b L'IC à 95% encadrant l'estimation obtenue à partir des données groupées comprend 1) l'effet nul et 2) tout effet néfaste ou avantage sensible.

^c Le résultat n'a pas été évalué en aveugle, mais il est « objectif ».

^d Événements peu nombreux.

TABLEAU DE GRADE 5. Traitement de la PSBI : gentamicine administrée par voie intramusculaire plus amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours contre pénicilline administrée par voie intramusculaire plus gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours

Évaluation de la qualité				Nombre de patients		Effet de l'intervention par rapport au groupe témoin		Qualité	Importance	Interprétation
Nombre d'études	Structure des études	Risque de biais	Manque de cohérence	Caractère indirect des données	Manque de précision	Gentamicine IM plus amoxicilline orale pendant 7 jours	Pénicilline IM plus gentamicine IM pendant 7 jours	Différence de risque (IC à 95%)		
Échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude (défini par un décès, une détérioration de l'état clinique, un changement d'antibiotiques, l'absence d'amélioration au 4^{ème} jour, etc., au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude)										
3	essais randomisés (11,12,23)	important ^a	peu important	peu important	peu important	192/2359 (8,1%)	235/2370 (9,9%)	DR -1,8% (-3,4% à 0,2%) 18 de moins pour 1000 (de 2 de moins à 34 de moins)	⊕⊕⊕ MOYENNE	ESSENTIELLE Le nouveau schéma n'est pas équivalent – il est SUPÉRIEUR au traitement de référence
Décès au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude										
3	essais randomisés (11,12,23)	peu important ^b	peu important	peu important	important ^{c,d}	31/2417 (1,3%)	39/2436 (1,6%)	DR -0,3% (-1,0% à 0,4%) 3 de moins pour 1000 (de 4 de plus à 10 de moins)	⊕⊕⊕ MOYENNE	ESSENTIELLE La limite inférieure de l'IC dépasse les limites de l'intervalle d'équivalence, ce qui peut indiquer que le nouveau traitement ou que le traitement de comparaison pourrait être supérieur, mais il n'est pas possible de tirer de conclusion

^a Le risque de biais de mesure est difficile à estimer (dans deux des trois études, les médecins, qui ne connaissaient pas le groupe auquel appartenaient les nourrissons, n'ont fait que confirmer les cas qui leur étaient adressés; ils n'ont mesuré les résultats chez aucun des nourrissons participant à l'étude).

^b Dans deux études, le risque d'un biais de mesure est difficile à estimer, mais le résultat est « objectif ».

^c L'IC à 95 % encadrant l'estimation obtenue à partir des données groupées comprend 1) l'effet nul et 2) tout effet néfaste ou avantage sensible.

^d Événements peu nombreux, mais la taille de l'échantillon est supérieure à 2000 dans chaque groupe.

TABLEAU DE GRADE 6. Traitement de la PSBI : pénicilline procaine plus gentamicine administrées par voie intramusculaire pendant deux jours puis amoxicilline administrée par voie orale pendant cinq jours contre pénicilline procaine administrée par voie intramusculaire plus gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours (traitement de référence)

Évaluation de la qualité				Nombre de patients		Effet de l'intervention par rapport au groupe témoin	Qualité	Importance	Interprétation		
Nombre d'études	Structure des études	Risque de biais	Manque de cohérence	Caractère indirect des données	Manque de précision	Pénicilline + gentamicine IM pendant 2 jours puis amoxicilline orale pendant 5 jours	Pénicilline IM plus gentamicine IM pendant 7 jours	Différence de risque (IC à 95 %)			
Échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude (défini par un décès, une détérioration de l'état clinique, un changement d'antibiotiques, l'absence d'amélioration au 4^{ème} jour, etc., au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude)											
3	essais randomisés (11,12,23)	important ^a	peu important	peu important	peu important	228/2405 (9,5 %)	235/2307 (9,9 %)	DR -0,5 % (-2,2 % à 1,1 %) 5 de moins pour 1000 (de 11 de plus à 22 de moins)	⊕⊕⊕○ MOYENNE	ESSENTIELLE	Le nouveau schéma est EQUIVALENT au traitement de référence
Décès au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude											
3	essais randomisés (11,12,23)	peu important ^b	peu important	peu important	important ^{c,d}	43/2405 (1,8 %)	39/2307 (1,7 %)	DR 0,1 % (-0,6 % à 0,9 %) 1 de plus pour 1000 (de 6 de plus à 9 de moins)	⊕⊕⊕○ MOYENNE	ESSENTIELLE	L'IC à 95 % est large – aucun commentaire possible sur l'équivalence

^a Le risque de biais de mesure est difficile à estimer (dans deux des trois études, les médecins, qui ne connaissaient pas le groupe auquel appartenaient les nourrissons, n'ont fait que confirmer les cas qui leur étaient adressés; ils n'ont mesuré les résultats chez aucun des nourrissons participant à l'étude).

^b Dans deux études, le risque d'un biais de mesure est difficile à estimer, mais le résultat est « objectif ».

^c L'IC à 95 % encadrant l'estimation obtenue à partir des données groupées comprend 1) l'effet nul et 2) tout effet néfaste ou avantage sensible.

^d Événements peu nombreux, mais la taille de l'échantillon est supérieure à 2000 dans chaque groupe.

TABEAU DE GRADE 7. Traitement de la PSBI : gentamicine administrée par voie orale pendant deux jours plus amoxicilline administrée par voie orale pendant sept jours contre pénicilline procaine administrée par voie intramusculaire plus gentamicine administrée par voie intramusculaire pendant sept jours (traitement de référence)

Évaluation de la qualité		Nombre de patients					Effet de l'intervention par rapport au groupe témoin	Qualité	Importance	Interprétation	
		Structure de l'étude	Risque de biais	Manque de cohérence	Caractère indirect des données	Manque de précision					Gentamicine IM pendant 2 jours et amoxicilline orale pendant 7 jours
1	essai randomisé (11)	peu important	une seule étude	peu important	peu important	46/848 (5,4 %)	67/828 (8,1 %)	DR -2,7 % (-5,1 % à -0,3 %) 27 de moins pour 1000 (de 3 de moins à 51 de moins)	⊕⊕⊕ MOYENNE	ESSENTIELLE	Le nouveau schéma n'est pas équivalent – il est SUPÉRIEUR au traitement de référence
Échec du traitement au cours des 8 jours suivant le recrutement dans l'étude (défini par un décès, une détérioration de l'état clinique, un changement d'antibiotiques, l'absence d'amélioration au 4^{ème} jour, etc., au cours de la première semaine suivant le recrutement dans l'étude)											
Décès au cours des deux semaines suivant le recrutement dans l'étude											
1	essai randomisé (11)	peu important	une seule étude	peu important	très important ^{a,b}	11/890 (1,2 %)	12/894 (1,3 %)	DR -0,01 % (-1,2 % à 0,9 %) 0 de moins pour 1000 (de 9 de plus à 12 de moins)	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	ESSENTIELLE	L'IC à 95 % est large – aucun commentaire possible sur l'équivalence

^a L'IC à 95 % encadrant l'estimation obtenue à partir des données groupées comprend 1) l'effet nul et 2) tout effet néfaste ou avantage sensible.

^b Événements peu nombreux.



**Organisation
mondiale de la Santé**

Pour plus d'informations, contacter :

Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent (MCA)

Organisation mondiale de la Santé

20 avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse

Tel : + 41 22 791 32 81 ; Fax : + 41 22 791 48 53

Email : mncah@who.int

Site Web : http://www.who.int/maternal_child_adolescent/fr/

ISBN 978 92 4 250926 7



9 789242 509267