

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient

MISE À JOUR 2017



Organisation
mondiale de la Santé

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient

MISE À JOUR 2017

Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017 [Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update]

ISBN 978-92-4-255000-9

© **Organisation mondiale de la Santé 2017**

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

Citation suggérée. Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017 [Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

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

Concept graphique par Genève Design

Imprimé en Suisse.

WHO/HTM/TB/2017.05



Contents

Abréviations & acronymes	v
Remerciements	vi
Déclaration et gestion des conflits d'intérêt	viii
Résumé d'orientation	x
Résumé des modifications dans les nouvelles lignes directrices 2017 et recommandations relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments et de la prise en charge du patient dans d'autres directives OMS existantes qui restent valables ,	xv
Introduction	1
Objectifs	1
Méthodes utilisées pour mettre à jour les lignes directrices	2
Cadre de la mise à jour des lignes directrices	2
Questions clés	3
Qualité des bases factuelles et force des recommandations	3
Examen des bases factuelles et leur classement	4
Revue externe	6
Publication, diffusion, mise en œuvre, évaluation et péremption	7
Recommandations de l'OMS	8
1. Traitement de la TB sensible aux médicaments	8
1.1. Efficacité des schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone comparés au schéma thérapeutique standard de 6 mois 2HRZE/4HR chez les patients atteints de TB pulmonaire active sensible aux médicaments.	8
1.2. L'efficacité du traitement de la TB basée sur des associations de médicaments à doses fixes comparée aux médicaments séparés chez les patients atteints de TB active sensible aux médicaments.	10
1.3. Efficacité de l'administration intermittente (trihebdomadaire) des médicaments TB, à la fois dans la phase initiale et dans la phase d'entretien du traitement, comparée au traitement quotidien.	11
1.4. Initiation du traitement antirétroviral chez les patients TB vivant avec le VIH	13
1.5. L'efficacité d'une période de traitement de la TB de plus de 8 mois comparée à la période standard de traitement de 6 mois pour les patients co-infectés par le VIH et une TB pulmonaire sensible aux médicaments.	15
1.6. L'utilisation de stéroïdes adjuvants dans le traitement de la tuberculose active extra pulmonaire	16
1.7. L'utilisation empirique des schémas thérapeutiques OMS de catégorie II chez les patients qui ont besoin d'un retraitement de TB	18



2. La prise en charge et le soutien du patient	20
2.1. Interventions transversales pour la TB sensible aux médicaments et la TB résistante aux médicaments: efficacité de la prise en charge du patient et des interventions de soutien	20
2.2. Modèle de soins pour la TB résistante aux médicaments: les bénéfices du traitement des patients TB-MR dans un modèle de soins décentralisé comparé à un modèle centralisé	29
Priorités de recherche	32
References	34
Annexes	46
Annexe 1: Experts impliqués dans l'élaboration des lignes directrices	47
Annexe 2. Questions PICO	50

Annexe 3. Profils des bases factuelles GRADE

Annexe 4. Tableau des bases factuelles à la décision

Annexe 5. Rapports des revues systématiques

Les Annexes 3, 4 & 5 sont disponibles sur Internet à:

[http://www.who.int/tb/publications/
2017/dstb_guidance_2017/en/](http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)



Abréviations & acronymes

ATS	American Thoracic Society
CDC	United States Centers for Disease Control et Prevention
DOT	Traitement Directement Observé
E	Ethambutol
FDC	Association de médicaments à dose fixe
GDG	Guideline Development Group (groupe d'élaboration des lignes directrices)
Gfx	Gatifloxacine
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development et Evaluation
GTB	Global TB Programme (Programme mondial de lutte contre la TB de l'OMS)
IMC	Indice de masse corporelle
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KNCV	Royal Dutch Tuberculose Foundation
TB-MR	Tuberculose multirésistante
Mfx	Moxifloxacine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PICO	Patients, Intervention, Comparateurs et Résultats
RIF ou R	Rifampicine
RFP	Rifapentine
SAT	Traitement non supervisé
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SIRI	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
SMS	Short Message Service ou message texte
T-ARV	Traitement antirétroviral
TB	Tuberculose
TB-UR	Tuberculose ultra résistante
L'Union	Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
USAID	United States Agency for International Development
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VOT	Traitement observé par vidéo



Remerciements

Les recommandations et remarques contenues dans ce document ont été formulées par le Groupe d'élaboration de lignes directrices (GDG) convoqué par le Programme Mondial de lutte contre la TB (GTB) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à Genève, Suisse, du 11 au 13 juillet 2016. L'OMS exprime sa reconnaissance pour les contributions des membres du GDG.

Holger Schünemann (GRADE Methodologist) a présidé la réunion du GDG qui a compilé, synthétisé et évalué les bases factuelles présentées pendant la réunion qui ont rendu possible la mise à jour du document « Guidelines for treatment of tuberculosis, 2010 ».

Nous remercions également les experts du GDG qui ont prodigué des conseils avant, pendant et après la réunion – Si Thu Aung; Frank Bonsu, Jeremiah Chakaya, Lucy Chesire, Daniela Cirillo, Poonam Dhavan, Kelly Dooley, Kathy Fiekert, Mike Frick, Andrei Mariandyshev, Nguyen Viet Nhung, Ejaz Qadeer, Abdul Hamid Salim, Simon Schaaf, Pedro Suarez, Carrie Tudor, Justin Wong Yun Yaw.

Il est important de noter que ce travail n'aurait pas pu être finalisé sans la contribution de l'American Thoracic Society/des Centers for Disease Control and Prevention/de l'Infectious Diseases Society of America (ATS/CDC/IDSA) avec un accord de partage à un stade précoce des profils de bases factuelles et des résultats des revues systématiques sur le traitement de la TB sensible aux médicaments qui avaient été commissionnés pour la mise à jour des lignes directrices ATS/CDC/IDSA du traitement de la TB¹. Ce partenariat a également permis au comité de pilotage de l'OMS d'établir une excellente collaboration avec les mêmes équipes de recherche pour la préparation et la présentation des profils de bases factuelles pour la réunion du GDG. L'OMS souhaite exprimer sa gratitude aux institutions suivantes : université de Californie, San Francisco, Etats-Unis ; université McGill de Montréal, Canada ; université de Sydney, Australie ; école de santé publique Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore, Etats-Unis ; et université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada ; et aux collègues de ces institutions (Narges Alipanah, Leila Chaisson, Gregory Fox, Jennifer Ho, James Johnston, Richard Menzies, Cecily Miller, Payam Nahid).

Nous remercions également les évaluateurs externes qui ont fourni une revue complète du document Riitta Dlodlo, Celine Garfin, Vaira Leimane, Lee Reichman, Rohit Sarin, Fraser Wares, Dalene von Delft. Le personnel suivant des bureaux régionaux de l'OMS a revu la version finale du document des lignes directrices : Mohamed Aziz (Méditerranée orientale), Masoud Dara (Europe), Mirtha Del Granado (Amériques), Hyder Khursid (Asie du Sud Est), Daniel Kibuga (Afrique), et Nobuyuki Nishikiori (Pacifique Occidental).

1 Les membres du personnel OMS/GTB ont également été invités à participer à l'élaboration des lignes directrices ATS/CDC/IDSA

La rédaction de ces lignes directrices a été coordonnée par Giuliano Gargioni, Linh Nguyen et Elizabeth Haraus, sous la conduite de Malgorzata Grzemska et sous la direction d'ensemble de Mario Raviglione, Directeur du GTB. Les auteurs reconnaissent la contribution du personnel de l'OMS participant au comité de pilotage des lignes directrices de l'OMS qui a fourni la direction technique tout au long de l'élaboration des lignes directrices, c'est-à-dire: Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Soleil Labelle, Christian Lienhardt, Knut Lönnroth, Nicola Magrini, Fuad Mirzayev, Marco Vitoria, Diana Weil, Karin Weyer, et Matteo Zigno. La contribution de Soleil Labelle en termes de soutien de secrétariat et de gestion des déclarations d'intérêt, et celle d'Annabel Baddeley et de Lana Syed à la revue des sections relatives à la TB/VIH et à la prise en charge du patient est également reconnue.

Natacha Barras a assuré un soutien administratif.

Le document a été finalisé à la fin de l'année 2016 après une itération des commentaires, des membres du GDG, des évaluateurs externes et du comité de pilotage des lignes directrices de l'OMS, avant d'être soumis au Comité de revue des lignes directrices de l'OMS en janvier 2017 dans le cadre du processus d'autorisation interne de l'OMS.

L'OMS remercie l' United States Agency for International Development (USAID) pour son soutien financier à travers les subventions USAID-OMS US-2015-823 et US-2015-827. Le contenu de cette publication ne reflète pas nécessairement les vues de l'USAID ou du gouvernement des Etats-Unis.



Déclaration et gestion des conflits d'intérêt

Le champ de la mise à jour des *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient*, la composition du Groupe de l'élaboration des lignes directrices (GDG), ainsi que du Groupe de revue externe, ont été établis en conformité avec la politique de l'OMS sur les conflits d'intérêt. Tous les contributeurs ont complété un formulaire de Déclaration d'Intérêt de l'OMS. Toutes les déclarations d'intérêt ont été évaluées par trois membres des groupes de pilotage pour l'existence d'un éventuel conflit d'intérêt financier ou intellectuel. Dans certains cas, un conflit d'intérêt possible a été identifié chez un membre pouvant justifier son exclusion du GDG. Le Directeur du Programme mondial de lutte contre la TB de l'OMS, le Comité de revue des lignes directrices et le service juridique de l'OMS ont été consultés sur ce point pour une décision finale. Une large représentation et une diversité dans le GDG ont été recherchées dans le but d'adresser et de surmonter tout conflit d'intérêt intellectuel potentiel. Le GDG a été composé de représentants des partenaires techniques et académiques, d'un méthodologue GRADE, des gestionnaires des programmes nationaux TB de différentes régions OMS, de représentants des organisations de la société civile, d'experts des centres collaborateurs de l'OMS, d'organisations professionnelles et d'un représentant de l'Organisation Internationale des Migrations (voir l'Annexe 1).

Les biographies des membres du GDG ont été rendues publiques avant la réunion et le Comité de pilotage de l'OMS sur les lignes directrices, qui a été formé en préparation de la mise à jour des lignes directrices, a revu les formulaires complétés au début de la réunion en présence de tous.

I. Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG)

Les membres suivants n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts : Si Thu Aung ; Frank Bonsu ; Jeremiah Chakaya ; Lucy Chesire ; Daniela Cirillo ; Poonam Dhavan ; Kathy Fiekert ; Andrei Mariandyshev ; Nguyen Viet Nhung ; Ejaz Qadeer ; Abdul Hamid Salim ; Holger Schünemann ; Pedro Suarez ; Justin Wong Yun Yaw.

Les membres suivants du GDG ont déclaré des intérêts qui ont été jugés ne pas être en conflit avec la politique de l'OMS, ni avec les objectifs de la réunion :

Kelly Dooley a déclaré qu'elle n'avait reçu aucune rémunération des sociétés pharmaceutiques pour son travail dans les activités et rôles suivants : co-présidente de l'étude du AIDS Clinical Trials Group (ACTG) évaluant la bédaquiline et le délamanide pour la TB-MR ; investigateur principal, évaluant le prétomanide dans un essai sur la tuberculose, évaluant le prétomanide (PA-824, médicament en investigation) pour le traitement de la TB sensible aux médicaments ; investigateur dans les essais évaluant la rifapentine chez les femmes enceintes atteintes d'infection tuberculeuse latente, la rifapentine pour une réduction de la durée du traitement chez les patients atteints de TB pulmonaire, la rifampicine et la lévofloxacine à haute dose pour la méningite TB pédiatrique, l'isoniazide à haute dose pour la TB-MR et le délamanide pour la TB-MR chez les enfants avec ou sans infection à VIH.

Mike Frick a déclaré que son organisation recevait un soutien non commercial 1) pour suivre les investissements réalisés dans la recherche et le développement en matière de TB ; 2) pour accueillir un symposium à la réunion de l'Union ; 3) pour plaider en faveur d'un financement accru pour la

recherche et le développement en matière de TB, la recherche et l'accès à des interventions fondées sur des bases factuelles ; et 4) la gestion du groupe de conseillers en recherche communautaire.

Simon Schaaf a déclaré recevoir des subventions pour les études de pharmacocinétique des médicaments de deuxième intention chez les enfants et pour étudier le traitement préventif de la TB-MR.

Carrie Tudor a déclaré que son organisation recevait des fonds de la fondation Eli Lilly pour des activités relatives à des projets concernant la TB et la TB-MR.

II. Groupe de Revue Externe

Les membres suivants du Groupe de revue externe n'ont déclaré aucun intérêt lié aux objectifs de cette réunion : Riitta Dlodlo, Celine Garfin, Lee Reichman, Vaira Leimane, Rohit Sarin, Fraser Wares, et Dalene von Delft. Le personnel suivant des bureaux régionaux de l'OMS a revu la version finale du document de lignes directrices : Masoud Dara (Europe), Mirtha Del Granado (Amériques), Daniel Kibuga (Afrique), Hyder Khursid (Asie du Sud-est), Mohamed Aziz (Méditerranée orientale) et Nobuyuki Nishikiori (Pacifique Ouest).

III. Évaluateurs des bases factuelles

Les chercheurs qui ont entrepris la revue systématique des bases factuelles pour cette revue ont été :

- Narges Alipanah, Cecily Miller, Payam Nahid (chef d'équipe pour PICO 1, 2 & 7-10), université de Californie, San Francisco, Etats-Unis ; et Leila Chaisson, école de santé publique Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore, Etats-Unis.
- Richard Menzies, université McGill, Montréal, Canada (chef d'équipe pour PICO 3, 4 & 6) ; et James Johnston, université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada.
- Gregory Fox (chef d'équipe pour PICO 11) et Jennifer Ho, université de Sydney, Sydney, Australie.

Les évaluateurs des bases factuelles n'ont pas participé à la formulation des recommandations de politique.

Les évaluateurs suivants n'ont déclaré aucun intérêt lié aux objectifs et à leur participation à la réunion : Narges Alipanah, Jennifer Ho et James Johnston.

Les évaluateurs suivants ont déclaré des intérêts qui ont été jugés ne pas être en conflit avec la politique de l'OMS, ni avec les objectifs de la réunion :

Payam Nahid a déclaré que son unité de recherche avait reçu un soutien du United States Centers for Disease Control and Prevention à travers un contrat fédéral afin de soutenir les unités d'essais cliniques à San Francisco, Etats-Unis, et à Hanoi, Vietnam.



Résumé d'orientation

La mise à jour des *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient* est importante dans le contexte de la Stratégie pour mettre fin à la TB, qui recommande le traitement et le soutien du patient pour toutes les personnes atteintes de TB. Cette mise à jour par l'OMS vise à utiliser les meilleures bases factuelles disponibles en matière de traitement de la TB sensible aux médicaments et d'interventions visant à assurer des soins et un soutien adéquats au patient de façon à guider les décisions de politique prises dans ces domaines techniques par les directeurs des programmes nationaux de lutte contre la TB, les décideurs nationaux en matière de politique et les médecins dans des contextes géographiques, économiques et sociaux variés.

Les objectifs de la mise à jour des *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient* sont :

- 1) de fournir des recommandations mises à jour fondées sur des bases factuelles récentes en matière de traitement de la TB sensible aux médicaments et de la prise en charge du patient ; et
- 2) de fournir un résumé des modifications des lignes directrices ainsi que toutes les recommandations existantes et valables de l'OMS relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments et à la prise en charge des patients TB.

Le Programme Mondial de lutte contre la TB de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a convoqué une réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) du 11 au 13 juillet 2016 afin de revoir les bases factuelles disponibles relatives aux aspects clés du traitement de la TB sensible aux médicaments, ainsi qu'à la prise en charge des patients et de formuler des recommandations pour la mise à jour de la quatrième édition des *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose* publiées en 2010 (1). Le GDG était composé d'un groupe multidisciplinaire d'experts de la TB extérieurs à l'OMS.

Le but de la mise à jour pour l'édition 2017 des *Lignes directrices pour le traitement de la TB sensible aux médicaments et la prise en charge du patient* a été

- De mettre à jour les recommandations précédentes qui étaient fondées sur des bases factuelles publiées en 2010 ; et
- De fournir des recommandations supplémentaires basées sur GRADE concernant certaines questions relatives à la prise en charge des patients, que la maladie soit sensible ou résistante aux médicaments (dans ce contexte, même le modèle de prise en charge des patients atteints de TB résistante aux médicaments a été revu afin d'évaluer la qualité des bases factuelles disponibles).

Préalablement à la réunion, le comité de pilotage de l'OMS a identifié plusieurs questions clés qui ont fait l'objet de longues discussions pendant quatre réunions en ligne avec les membres du GDG. Le format PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes) de ces questions a été finalisé pendant les mêmes réunions en ligne de façon à procéder au démarrage des revues systématiques par plusieurs équipes.

Lors de la préparation de la mise à jour, l'American Thoracic Society/les Centers for Disease Control and Prevention/l'Infectious Diseases Society of America (ATS/CDC/IDSA) ont également élaboré de nouvelles lignes directrices de pratiques cliniques relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments, dans lesquelles le personnel de l'OMS a été impliqué (2). Le matériel disponible a été partagé non seulement avec l'OMS mais également avec des évaluateurs de l'université de Californie

à San Francisco et de l'université Mc Gill à Montréal, qui ont contribué aux lignes directrices d'ATS/CDC/IDSA et ont également apporté une contribution majeure aux revues utilisées pour préparer les lignes directrices de l'OMS.

Trois questions PICO relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments (PICO 1, 2 & 9) et deux questions relatives à la prise en charge des patients (PICO 10 & 11) ont été proposées par le GDG pour des revues systématiques, tandis que les six autres questions PICO proposées par le GDG (PICO 3-8) ont été étudiées à la lumière des bases factuelles dérivées des revues systématiques réalisées pour la mise à jour récente des lignes directrices ATS/CDC/IDSA (2).

Les questions PICO considérées par le GDG se sont focalisées sur les domaines prioritaires du traitement de la TB sensible aux médicaments comme les schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone, l'efficacité des associations à dose fixe, la fréquence de l'administration, la mise en route du TARV et la durée du traitement de TB pour les patients vivant avec le VIH, l'efficacité des corticostéroïdes pour le traitement de la péricardite et de la méningite TB, la prise en charge des patients qui ont besoin d'un retraitement; et sur les domaines prioritaires de la prise en charge des patients comme l'efficacité des interventions relatives à la supervision du traitement et à l'adhésion au traitement, et le modèle de soins décentralisé de la TB multirésistante aux médicaments (TB-MR).

Les recommandations ont été formulées par le GDG en utilisant l'approche GRADE, sauf dans le cas d'une recommandation d'un schéma thérapeutique de traitement de catégorie II pour lequel les bases factuelles disponibles générées par l'approche GRADE ont été insuffisantes pour que le GDG prenne une décision. En conséquence, une approche de déclaration de bonne pratique a été utilisée pour formuler la recommandation.

Les lignes directrices ont été revues par le Groupe de revue externe, composé d'experts et d'utilisateurs de toutes les régions de l'OMS.

Les recommandations sont les suivantes :

1. Traitement de la tuberculose sensible aux médicaments

1.1. L'efficacité de schémas thérapeutiques de durée plus courte contenant de la fluoroquinolone quand ils sont comparés au schéma thérapeutique standard de traitement de 6 mois de 2HRZE/4HR chez les patients ayant une TB pulmonaire sensible aux médicaments.

Recommandation :

Chez les patients ayant une TB pulmonaire sensible aux médicaments, les schémas thérapeutiques de 4 mois à base de fluoroquinolone² ne devraient pas être utilisés et le schéma thérapeutique de 6 mois basé sur la rifampicine 2HRZE/4HR reste recommandé (recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).

2 Les schémas thérapeutiques contenant de la fluoroquinolone incluent : 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/2(Mfx+RFP)², 2MfxRZE/4(Mfx+RFP)weekly, 2GfxHRZ/2GfxHR, 2(GfxHRZ)³/2(GfxHR)³, 2(MfxHRZ)³/2(MfxHR)³,

1.2. L'efficacité du traitement de la TB basé sur des comprimés d'associations de médicaments à dose fixe quand ils sont comparés à des médicaments séparés chez les patients ayant une TB sensible aux médicaments.

Recommandation :

L'utilisation d'associations à dose fixe (FDC) est recommandée plutôt que des médicaments séparés dans le traitement des patients ayant une TB sensible aux médicaments (recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).

1.3. L'efficacité d'une administration intermittente (trois fois par semaine) des médicaments de la TB, à la fois dans la phase initiale et dans la phase d'entretien du traitement, quand elle est comparée au traitement quotidien.

Recommandation :

Chez tous les patients ayant une TB pulmonaire sensible aux médicaments, l'utilisation d'une administration trihebdomadaire n'est pas recommandée ni dans la phase initiale ni dans la phase d'entretien du traitement et l'administration quotidienne reste la fréquence recommandée (recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).³

1.4. Initiation du traitement antirétroviral (T-ARV) chez les patients TB vivant avec le VIH.

Recommandation:

1.4.1. Le T-ARV devrait être débuté chez tous les patients TB vivant avec le VIH sans tenir compte du taux de CD4 (recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles).

1.4.2. Le traitement de la TB doit être mis en route en premier, suivi par le T-ARV aussi tôt que possible pendant les 8 premières semaines du traitement (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles). Les patients VIH positifs ayant une immunosuppression majeure (par exemple taux des CD4 inférieur à 50 cellules/mm³) devraient recevoir le T-ARV dans les deux semaines suivant l'initiation du traitement de TB.

1.5. L'efficacité d'une période de traitement de TB de plus de 8 mois comparée au traitement standard de 6 mois pour les patients co-infectés par le VIH avec une TB pulmonaire sensible aux médicaments.

Recommandation:

Chez les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments qui vivent avec le VIH et reçoivent un traitement antirétroviral pendant le traitement de la TB, un schéma thérapeutique standard de traitement de 6 mois est recommandé plutôt qu'un traitement prolongé de 8 mois ou plus (Recommandation avec réserves/ qualité très médiocre des bases factuelles).

3 L'administration bi hebdomadaire n'est absolument pas recommandée. Voyez les Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose, quatrième édition. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2010 (<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>, accédé le 27 février 2017)

1.6. L'utilisation de stéroïdes adjuvants dans le traitement de la TB extra pulmonaire.

Recommandation:

- 1.6.1.** *Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, un traitement adjuvant initial par corticostéroïdes avec de la dexaméthasone ou de la prednisolone et diminué progressivement sur 6-8 semaines devrait être utilisé (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).*
- 1.6.2.** *Chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse, un traitement adjuvant initial par corticostéroïdes peut être utilisé (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).*

1.7. L'utilisation empirique du schéma thérapeutique OMS de catégorie II chez les patients qui ont besoin d'un retraitement de TB.

Recommandation

Chez les patients qui ont besoin d'un retraitement de TB, le schéma thérapeutique de catégorie II⁴ ne doit plus être prescrit et un test de sensibilité aux médicaments doit être réalisé afin de guider le choix du schéma thérapeutique (Déclaration de bonnes pratiques).

2. Prise en charge et soutien du patient

2.1. Des interventions transversales pour la TB sensible aux médicaments et la TB résistante aux médicaments: efficacité des interventions de prise en charge et de soutien du patient.

Recommandations:

- 2.1.1** *Il faut offrir aux patients sous traitement de TB une éducation sanitaire et des conseils relatifs à la maladie et à l'observance au traitement (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).*
- 2.1.2** *Un ensemble d'interventions relatives à l'observance du traitement⁵ peut être offert aux patients sous traitement de TB conjointement à la sélection d'une option d'administration de traitement appropriée⁶ (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).*

4 Le schéma thérapeutique précédemment recommandé par l'OMS pour les patients TB qui ont besoin d'un retraitement en raison d'une interruption de traitement ou d'une récurrence de la maladie: 2HRZES/1HRZE/5HRE or 2HRZES/1HRZE/5(HRE)

5 Les interventions d'adhérence au traitement comprennent un soutien social comme par exemple un soutien matériel (par exemple nourriture, incitations financières et bons de transport); un soutien psychologique; des aides au suivi du traitement comme des visites à domicile ou une communication numérique (par exemple SMS, appels téléphoniques); un moniteur numérique des médicaments; et l'éducation du personnel. Les interventions devraient être sélectionnées en fonction de l'évaluation des besoins de chaque patient, des ressources des prestataires de soins et des conditions de mise en œuvre.

6 Les options d'administration du traitement incluent les DOT, les VOT, les DOT non quotidiens (par exemple un traitement où toutes les doses ne sont pas supervisées, une supervision hebdomadaire ou plusieurs fois par semaine) ou un traitement sans supervisions.

2.1.3 Une ou plusieurs des interventions suivantes pour l'observance du traitement⁷ (complémentaires et pas mutuellement exclusives) peuvent être offertes aux patients sous traitement anti-TB ou aux prestataires de soins de santé:

- a) aide au suivi du traitement⁷ ou moniteur numérique de médicaments⁸ (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles);**
- b) soutien matériel au patient⁹ (Recommandation avec réserves, qualité moyenne des bases factuelles);**
- c) soutien psychologique¹⁰ au patient (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles);**
- d) éducation du personnel¹¹ (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).**

2.1.4 Les options suivantes d'administration de traitement peuvent être offertes aux patients sous traitement anti TB:

- a) Le traitement Le traitement directement observé (DOT) en communauté ou à domicile est recommandé plutôt que le DOT basé dans des structures de santé ou le traitement sans supervision (Recommandation avec réserves, qualité moyenne des bases factuelles);**
- b) Le DOT administré par des prestataires de soins de base formés ou du personnel de santé est recommandé plutôt que le DOT administré par les membres de la famille ou le traitement sans supervision (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles);**
- c) Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand la technique de communication vidéo est disponible et peut être organisée de manière appropriée et réalisée par les prestataires de soins et les patients (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).**

7 L'aide au suivi du traitement sont des moyens de communication avec le patient incluant les SMS, les appels téléphoniques (vocaux) ou les visites à domicile

8 Le soutien matériel peut consister en nourriture ou en soutien financier comme par exemple des repas, des paniers alimentaires, des suppléments, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou un bonus financier. Ce soutien compense les coûts indirects subis par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

9 Le soutien matériel peut consister en nourriture ou en soutien financier comme par exemple des repas, des paniers alimentaires, des suppléments, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou un bonus financier. Ce soutien compense les coûts indirects subis par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

10 Le soutien psychologique peut consister en sessions de conseil ou en groupes de pairs.

11 L'éducation du personnel peut être une formation à l'adhérence au traitement, des tableaux ou des rappels visuels, des outils de formation, des aides à la décision et des rappels sur ordinateur.

2.2. Modèle de soins pour la TB résistante aux médicaments: les bénéfices du traitement des patients atteints de TB-MR dans un modèle de soins décentralisé comparé à un modèle centralisé.

Recommandation:

Un modèle de soins décentralisé est recommandé plutôt qu'un modèle centralisé pour les patients sous traitement anti TB-MR (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

Il est crucial que les programmes nationaux TB et les leaders de santé publique envisagent ces recommandations dans le contexte des "épidémies de TB" des pays, des forces et faiblesses des systèmes de santé et de la disponibilité des ressources financières, humaines et autres ressources essentielles. En adaptant ces lignes directrices, une attention particulière devra être portée pour éviter d'affaiblir les programmes de traitement actuels, de protéger l'accès pour les populations qui en ont le plus besoin, d'obtenir un impact maximum pour le plus grand nombre de personnes et d'assurer la pérennité. Il est aussi important de s'assurer que l'adaptation de ces lignes directrices n'entrave pas les recherches en cours ou prévues, puisque les nouvelles recommandations reflètent l'état actuel de nos connaissances. De nouvelles informations relatives à la pérennité et de futures modifications des lignes directrices actuelles seront nécessaires.

Résumé des modifications dans les nouvelles lignes directrices 2017 et recommandations relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments et de la prise en charge du patient dans d'autres directives OMS existantes qui restent valables

Directives pour le traitement de la tuberculose, 2010 ¹² (1)	Directives pour le traitement de la TB sensible aux médicaments et la prise en charge du patient, mise à jour 2017
Durée de la rifampicine chez les nouveaux patients TB	
Les nouveaux patients atteints de TB pulmonaire devraient recevoir un schéma thérapeutique contenant 6 mois de rifampicine: 2HRZE/4HR (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)	Reste valable*
Le schéma thérapeutique de traitement 2HRZE/6HE devrait être supprimé (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)	Reste valable*
Efficacité des schémas thérapeutiques plus courts contenant de la fluoroquinolone	
PAS DE RECOMMANDATION SPECIFIQUE EXISTANTE	MISE A JOUR * Chez les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments, il ne faut pas utiliser les schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone; ¹³ le schéma thérapeutique de 6 mois à base de rifampicine 2HRZE/4HR reste le schéma recommandé (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

12 Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose, quatrième édition. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2010 (<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>, accédé le 27 février 2017).

13 Les schémas thérapeutiques contenant de la fluoroquinolone qui ont été utilisés dans les quatre essais ont été les suivants: 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/2(Mfx+RFP)₂, 2MfxRZE/4(Mfx+RFP)₁, 2GfxHRZ/2GfxHR, 2(GfxHRZ)₃/2(GfxHR)₃, 2(MfxHRZ)₃/2(MfxHR)₃. (E: éthambutol, Gfx: Gatifloxacin, H: isoniazide, Mfx: moxiflicacine, R: rifampicine, RFP: rifapentine, Z: pyrazinamide. Le nombre précédant le schéma thérapeutique ou la phase de traitement correspond au nombre de mois du traitement. Le nombre en indice suivant le médicament ou l'association de médicaments correspond à la fréquence hebdomadaire d'administration).

Utilisation d'associations de médicaments à dose fixe (FDC) ou de médicaments séparés PAS DE RECOMMANDATION SPECIFIQUE EXISTANTE	L'utilisation de comprimés FDC est recommandée plutôt que des médicaments séparés dans le traitement de patients atteints de TB sensible aux médicaments (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles)
---	---

Fréquence d'administration du traitement de la TB chez les nouveaux patients TB

Chaque fois que cela est possible, la fréquence d'administration optimale pour les nouveaux patients atteints de TB pulmonaire doit être quotidienne tout au long du traitement. (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)	Reste valable*
Les nouveaux patients atteints de TB pulmonaire peuvent recevoir une phase initiale quotidienne suivie par une phase d'entretien trihebdomadaire [2HRZE/4(HR)3], à condition que chaque dose soit sous observation directe (Recommandation avec réserves, qualité élevée et moyenne des bases factuelles)	MISE A JOUR * Chez tous les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments, l'utilisation d'une administration trihebdomadaire n'est pas recommandée ni dans la phase initiale ni dans la phase d'entretien du traitement et une administration quotidienne reste la fréquence recommandée (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).
Une administration trihebdomadaire tout au long du traitement [2(HRZE)3/4(HR)3] peut être utilisée comme une alternative à la Recommandation 2.1, à condition que chaque dose soit sous observation directe et que le patient ne vive PAS avec le VIH ni dans un milieu à prévalence élevée de VIH. (Recommandation avec réserves, qualité élevée et moyenne des bases factuelles)	
Les nouveaux patients atteints de TB ne doivent pas recevoir d'administration bihebdomadaire tout au long du traitement sauf si cela est fait dans le contexte d'une recherche formelle. (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)	Reste valable*

Fréquence d'administration du traitement de la TB chez des personnes vivant avec le VIH¹⁴ (3)

Les patients TB avec un statut VIH positif connu et les patients TB vivant dans un milieu à prévalence élevée de VIH doivent recevoir au moins 6 mois de de traitement contenant de la rifampicine. (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles). La fréquence d'administration optimale est quotidienne pendant la phase d'entretien et la phase d'entretien. (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles).	Reste valable*
--	----------------

Durée du traitement de la TB pour les patients TB vivant avec le VIH

Il est recommandé que les patients TB qui vivent avec le VIH reçoivent au moins la même durée du traitement de la TB que les patients TB VIH-négatifs. (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)	Reste valable*
--	----------------

14 Tiré de : Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'attention des programmes nationaux et autres partenaires 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/, accédé le 27 février 2017) 110

<p>Pour les patients TB qui vivent avec le VIH et reçoivent un traitement antirétroviral pendant le traitement de la TB, est-il nécessaire de prolonger la durée du traitement de la TB au-delà de 6 mois ?</p> <p>PAS DE RECOMMANDATION SPECIFIQUE EXISTANTE</p>	<p>MIS A JOUR*</p> <p>Chez les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments qui vivent avec le VIH et reçoivent un traitement antirétroviral pendant le traitement de TB, un schéma thérapeutique standard de 6 mois de traitement est recommandé plutôt qu'un traitement prolongé de 8 mois ou plus (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)</p>
---	--

Schéma thérapeutique initial dans les pays avec un taux élevé de résistance à l'isoniazide

<p>Dans les populations qui ont un taux élevé, connu ou suspecté, de résistance à l'isoniazide, les nouveaux patients TB peuvent recevoir le schéma thérapeutique HRE pendant la phase d'entretien comme une alternative acceptable à HR (Recommandation avec réserves, bases factuelles insuffisantes, avis d'expert)</p>	<p>Reste valable*¹⁵</p>
--	------------------------------------

Prolongation du traitement chez les nouveaux patients atteints de TB pulmonaire

<p>Chez les nouveaux patients atteints de TB pulmonaire traités par le schéma thérapeutique contenant de la rifampicine tout au long du traitement, si l'on trouve un frottis d'expectoration positif à la fin de la phase d'entretien, l'extension de la phase d'entretien n'est pas recommandée¹⁶. (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)</p>	<p>Reste valable*</p>
---	-----------------------

L'utilisation de stéroïdes dans le schéma thérapeutique de traitement de la méningite tuberculeuse et de la péricardite tuberculeuse

<p>PAS DE RECOMMANDATION SPECIFIQUE EXISTANTE</p>	<p>MISE A JOUR*</p> <p>Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, un traitement initial adjuvant par corticostéroïdes avec dexaméthasone ou prednisolone décroissant sur 6 à 8 semaines doit être utilisé (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)</p> <p>Chez les patients ayant une péricardite tuberculeuse, un traitement initial adjuvant par corticostéroïdes peut être utilisé (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)</p>
---	---

Traitement des patients TB précédemment traités

<p>Les échantillons destinés à la culture et au test de pharmacosensibilité doivent être obtenus de tous les patients TB précédemment traités au début du retraitement ou auparavant. Les tests de pharmacosensibilité doivent être réalisés au moins pour l'isoniazide et la rifampicine</p>	<p>Reste valable*</p>
<p>Dans les contextes où le test de pharmacosensibilité rapide à base moléculaire est disponible, les résultats doivent guider le choix du schéma thérapeutique</p>	<p>Reste valable*</p>

15 Une directive OMS supplémentaire relative au traitement des patients ayant une mono résistance à l'isoniazide est en cours d'élaboration.

16 Au contraire, la phase d'entretien devrait débiter même si le frottis est positif à la fin de la phase intensive ou à la fin des 2 mois.

<p>Dans les contextes où les résultats du test de pharmacosensibilité à base moléculaire ne sont pas disponibles en routine pour guider la prise en charge des patients individuels, les patients TB dont le traitement a échoué ou d'autres groupes de patients ayant une très forte probabilité de TB-MR devraient être mis sous schéma thérapeutique empirique de TB-MR</p>	<p>Reste valable*</p>
<p>Dans les contextes où les résultats du test de pharmacosensibilité à base moléculaire ne sont pas disponibles en routine pour guider la prise en charge des patients individuels, les patients TB revenant après un abandon ou une rechute de leur premier traitement peuvent recevoir un schéma thérapeutique de retraitement contenant des médicaments de première intention 2HRZES/1HRZE/5HRE si les données spécifiques du pays mettent en évidence un niveau faible ou moyen de MDR chez ces patients ou si de telles données ne sont pas disponibles</p>	<p>MISE A JOUR* Chez les patients qui ont besoin d'un retraitement de TB, il ne faut plus prescrire le schéma thérapeutique de catégorie II et le test de pharmacosensibilité doit être réalisé pour guider le choix du schéma thérapeutique de traitement (Déclaration de bonnes pratiques)</p>
<p>Dans les contextes où les résultats du test de pharmacosensibilité à base moléculaire ne sont pas disponibles en routine pour guider la prise en charge des patients individuels, les schémas thérapeutiques empiriques vont continuer tout au long du traitement</p>	<p>Reste valable*</p>
<p>Les programmes nationaux de lutte contre la TB doivent obtenir et utiliser les données de pharmacorésistance spécifiques du pays relatives à l'échec, aux rechutes et aux pertes de vue des groupes de patients afin de déterminer les taux de TB-MR.</p>	<p>Reste valable*</p>

La prise en charge du patient et son soutien: supervision du traitement (par exemple DOT, VOT), soutien social et interventions
PAS DE RECOMMANDATION SPECIFIQUE EXISTANTE

MISE A JOUR*

1. Il faut fournir aux patients sous traitement de TB une éducation sanitaire relative à la maladie et des conseils relatifs à l'observance du traitement (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)
2. Un ensemble d'interventions relatives à l'observance du traitement peut être offert aux patients sous traitement de TB conjointement au choix d'une option adaptée pour l'administration du traitement (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles)
3. Une ou plusieurs des interventions suivantes relatives à l'observance du traitement (complémentaires et pas mutuellement exclusives) peuvent être offertes aux patients sous traitement de TB ou au prestataires de soins de santé:
 - a) traceur ou moniteur numérique des médicaments (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)
 - b) soutien matériel du patient (Recommandation avec réserves, qualité moyenne des bases factuelles);
 - c) soutien psychologique du patient (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles);
 - d) éducation du personnel (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).
4. On peut proposer aux patients sous traitement de TB les options suivantes d'administration du traitement:
 - a) Le DOT en communauté ou à domicile est préférable au DOT basé dans des structures de santé ou au traitement sans supervision (Recommandation avec réserves, qualité moyenne des bases factuelles);
 - b) Le DOT administré par des prestataires de base formés à cet effet ou du personnel de santé sont préférables aux DOT administré par les membres de la famille ou au traitement sans supervision (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles);
 - c) Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand la technique de communication vidéo est disponible et il peut être organisé de manière appropriée et opéré par les prestataires de soins de santé et les patients (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

**Lignes directrices consolidées
sur l'utilisation des médicaments
antirétroviraux, 2016 (4)¹⁷**

Initiation du traitement antirétroviral chez les patients atteints de TB infectés par le VIH

Les médicaments antirétroviraux doivent être mis en route chez les patients TB vivant avec le VIH sans tenir compte de leur taux de CD4 (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles)	Reste valable*
Le traitement de la TB doit être démarré en premier, suivi par le T-ARV aussi tôt que possible au cours des 8 premières semaines du traitement de TB (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles) Les patients TB VIH-positifs avec une immunosuppression profonde (c'est-à-dire moins de 50 CD4 /mm ³) doivent recevoir le T-ARV au cours des 2 premières semaines suivant la mise en route du traitement de la TB	Reste valable*

Directives pour la gestion programmatique de la tuberculose pharmacorésistante – mise à jour 2011¹⁸ (5)

Modèles de prise en charge de la TB-MR: ambulatoire contre hospitalisation

Les patients atteints de TB-MR doivent être traités principalement en soins ambulatoires plutôt qu'avec des modèles de soins basés sur l'hospitalisation (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).	Reste valable*
Modèles de prise en charge de la TB-MR: décentralisation contre centralisation PAS DE RECOMMANDATION SPECIFIQUE EXISTANTE	MISE A JOUR* Un modèle de soins décentralisé est recommandé de préférence à un modèle centralisé pour les patients sous traitement de TB-MR (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)

Ligne directrice: soins et soutien nutritionnels pour les patients atteints de tuberculose¹⁹	Les recommandations relatives à l'aspect nutritionnel de ces lignes directrices restent valables avec les considérations supplémentaires rapportées dans la section relative à la prise en charge et au soutien du patient
--	--

Lignes directrices destinée aux programmes nationaux tuberculose sur la prise en charge de la tuberculose chez les enfants²⁰	Les recommandations relatives à la prise en charge de la TB de l'enfant de ces lignes directrices restent valables
--	--

*Ces recommandations doivent être lues avec les remarques qui les accompagnent dans les documents pertinents. Les recommandations qui "restent valables" ont été définies comme telles par le comité de pilotage des lignes directrices sur la base de son évaluation de la littérature (pas par des revues systématiques exhaustives) qui a constaté que trop peu de bases factuelles avaient émergées depuis la publication des lignes directrices précédentes et il n'y a eu aucune autre raison pour que ces recommandations ne soient plus valables.

- 17 Lignes directrices consolidées relatives à l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>, accédé le 27 février 2017).
- 18 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – mise à jour 2011. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf, accédé le 27 février 2017).
- 19 Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 (http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/nutcare_support_patients_with_tb/en/, accédé le 27 février 2017)
- 20 Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux, deuxième édition. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2014 (http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/, accédé le 27 février 2017)



Introduction

L'OMS a produit et régulièrement mis à jour des lignes directrices pour le traitement des différentes formes de TB active dans le but de soutenir les pays dans leur effort de riposte au défi que pose l'épidémie de TB au fil des années. Les dernières lignes directrices de l'OMS, fondées sur des bases factuelles, pour le traitement de la TB sensible aux médicaments ont été publiées en 2010 et ces recommandations ont été élaborées avec la méthode GRADE d'évaluation de la qualité des bases factuelles. Au cours des six dernières années, plusieurs importants développements sont apparus tandis que les bases factuelles disponibles pour certaines des recommandations sont restées inchangées; ceci requiert et justifie à la fois la révision de certaines recommandations et la mise à jour des bases factuelles déjà disponibles pour d'autres.

De plus, plusieurs interventions visant à soutenir l'adhésion des patients au traitement de la TB ont été mises en œuvre par les programmes nationaux TB depuis de nombreuses années (par exemple, le traitement sous observation directe et le soutien social) tandis que d'autres ont été récemment introduites (par exemple les interventions de santé numérique comme les messages SMS, les appels téléphoniques ou d'autres aide-mémoire et une observation vidéo du traitement ou VOT), mais ces modèles de soins n'ont jamais été évalués avec la méthode GRADE. C'est pourquoi l'OMS n'a pas encore publié de lignes directrices avec des recommandations fondées sur des bases factuelles pour un ensemble d'interventions relatives à la prise en charge et au soutien du patient.

La mise à jour des lignes directrices de traitement de la TB sensible aux médicaments et de la prise en charge du patient est un élément important dans le contexte de la Stratégie pour mettre fin à la TB, qui recommande le traitement et le soutien du patient pour toutes les personnes atteintes de TB.

Objectifs

Les lignes directrices actuelles visent à utiliser les meilleures bases factuelles disponibles relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments ainsi que les interventions destinées à assurer une prise en charge et un soutien suffisants du patient, de façon à guider les décisions en matière de politique prises dans ces domaines techniques par les directeurs des programmes nationaux de lutte contre la TB, les décideurs politiques nationaux et les médecins dans des contextes géographiques, économiques et sociaux très divers.

Les objectifs des *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient* sont :

- 1) de fournir des recommandations mises à jour fondées sur des bases factuelles récemment apparues relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments et de la prise en charge du patient; et
- 2) de fournir un résumé des modifications figurant dans les nouvelles lignes directrices ainsi que les recommandations OMS existantes et toujours valables relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments et à la prise en charge du patient.



Méthodes utilisées pour mettre à jour les lignes directrices

Cadre de la mise à jour des lignes directrices

Le cadre de la mise à jour 2017 des lignes directrices relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments est d'actualiser les recommandations de politique fondées sur les bases factuelles précédentes dans les *Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose* publiées en 2010 (1). La mise à jour 2017 des lignes directrices est plus large que les lignes directrices 2010 car elle inclut des recommandations supplémentaires fondées sur des bases factuelles à propos de questions transversales concernant la prise en charge et le soutien des patients atteints de TB sensible aux médicaments ou de TB résistante aux médicaments. Dans le contexte de la prise en charge du patient pour la mise à jour de ces lignes directrices, le modèle de soins décentralisé pour les patients atteints de TB résistante aux médicaments, qui n'avait jamais été prise en compte auparavant par les lignes directrices OMS relatives à la TB, a également été inclus afin d'évaluer les bases factuelles disponibles. Ceci fait partie du plan du Programme Mondial de lutte contre la TB de l'OMS visant à produire des lignes directrices consolidées qui incluront toutes les recommandations concernant la prise en charge à la fois de la TB sensible aux médicaments et de la TB résistante aux médicaments.

Le comité de pilotage OMS des lignes directrices et le groupe de développement des lignes directrices (GDG) ont envisagé les questions prioritaires de la mise à jour en se concentrant sur les domaines importants du traitement et de la prise en charge de la TB sensible aux médicaments qui n'avaient pas été examinés par les lignes directrices précédentes et pour lesquelles les bases factuelles avaient toutes chances d'être disponibles au moment de la mise à jour. La priorité suivante a concerné les domaines qui ont déjà été examinés par les lignes directrices précédentes mais pour lesquels de nouvelles bases factuelles avaient émergé qui étaient susceptibles d'amener des modifications des recommandations existantes. Le comité de pilotage des lignes directrices et le GDG de l'OMS se sont mis d'accord pour limiter le champ des *Lignes directrices pour le traitement de la TB sensible aux médicaments et la prise en charge du patient* aux domaines prioritaires suivants :

1. Traitement de la TB sensible aux médicaments

- 1.1 Efficacité du traitement de la TB avec l'utilisation de schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone
- 1.2 Efficacité des associations de médicaments à dose fixe pour le traitement des nouveaux patients TB
- 1.3 Fréquence de l'administration dans la phase initiale et la phase d'entretien pour le traitement de nouveaux patients atteints de TB pulmonaire
- 1.4 Initiation du traitement antirétroviral chez les patients TB vivant avec le VIH
- 1.5 Durée du traitement de la TB pour les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments co-infectés par le VIH
- 1.6 Efficacité des corticostéroïdes adjuvants chez les patients ayant une péricardite tuberculeuse et une méningite tuberculeuse
- 1.7 Schéma thérapeutique de traitement et prise en charge des patients ayant des antécédents de traitement de la TB (c'est-à-dire une interruption du traitement ou une récurrence de la maladie) qui requièrent un retraitement

2. La prise en charge et le soutien du patient

- 2.1 Efficacité de la supervision du traitement (c'est-à-dire DOT, VOT) et autres interventions pour l'observance du traitement
- 2.2 Efficacité d'un modèle décentralisé de prise en charge de la TB-MR.

La mise à jour 2017 des lignes directrices ne couvre pas les aspects relatifs au traitement de la TB sensible aux médicaments pour lesquels aucune nouvelles bases factuelles ont été publiées depuis la revue de 2010 (1). Il y a cependant dans les lignes directrices mises à jour une section se référant aux recommandations de politique existantes de l'OMS, relatives au traitement de la TB sensible aux médicaments et à la prise en charge du patient, pour lesquelles aucune nouvelle base factuelle n'a émergé depuis leur publication et qui restent donc toujours valables. Ces recommandations existantes seront incluses dans les lignes directrices avec une référence claire aux lignes directrices précédentes où les évaluations GRADE et les résumés des bases factuelles ont été présentés.

Les décideurs politiques dans les ministères de la santé ou les gestionnaires de programmes nationaux TB qui formulent les lignes directrices de traitement de la TB spécifiques pour le pays ou planifient les programmes de traitement de la TB sont le public clé de ces lignes directrices. De plus, les professionnels de santé – ce qui inclut les médecins, les infirmiers et les éducateurs travaillant à la fois dans les services publics et dans les organisations non gouvernementales, comme les agences techniques qui traitent les patients et organisent les services de traitement – devraient utiliser ces lignes directrices. Les lignes directrices incluaient des recommandations évaluées par GRADE tout en s'adressant à une grande variété de personnel de santé et à d'autres publics qui peuvent avoir des besoins très différents auxquels il est peu probable de répondre avec le même guide. Des guides distincts de type “comment faire”, qui seront élaborés ultérieurement, incluront des informations supplémentaires sur la façon de mettre en œuvre les recommandations. Comme cela a été noté, le Programme mondial de lutte contre la TB de l'OMS vise également à consolider l'essentiel de la conduite relative à la prise en charge de la TB sensible aux médicaments et de la TB résistante aux médicaments dans un seul document.

Questions clés

Les questions PICO ont été groupées en deux séries –le traitement de la TB sensible aux médicaments et la prise en charge du patient. Il y a eu neuf questions PICO consacrées au traitement de la TB sensible aux médicaments et 2 questions PICO relatives à la prise en charge et au soutien du patient (voir le champ de la mise à jour des lignes directrices ci-dessus et l'annexe 3 pour la version intégrale de toutes les questions PICO).

Qualité des bases factuelles et force des recommandations

Les recommandations dans ces lignes directrices sont qualifiées à la fois par leur force et la qualité des bases factuelles sur lesquelles elles sont fondées. La qualité des bases factuelles est classée en quatre niveaux (Tableau 1). Les critères utilisés par les évaluateurs des bases factuelles pour qualifier la qualité des bases factuelles sont résumés dans les tableaux GRADE figurant en annexe à ces lignes directrices (Annexe 4, en ligne). Un certain nombre de facteurs peuvent augmenter ou diminuer la qualité des bases factuelles (voir les tableaux 12.2b et 12.2c dans le *Manuel de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices* (6)). La note de qualité la plus élevée est généralement attribuée aux bases factuelles émanant d'essais randomisés contrôlés tandis que les bases factuelles émanant d'études d'observation reçoivent généralement une valeur de qualité faible ou très faible au début.

Une recommandation peut être forte ou avec réserves. En dehors de la qualité des bases factuelles, la force d'une recommandation est déterminée par l'équilibre entre ses effets désirables et indésirables, ses valeurs et ses préférences, et son coût ou l'affectation des ressources. En ce qui concerne les recommandations fortes, le GDG est convaincu que les effets désirables de l'adhésion à cette recommandation surpassent les effets indésirables. En ce qui concerne les recommandations avec réserves, le GDG considère que les effets désirables surpassent probablement les effets indésirables. La force d'une recommandation a différentes implications pour les individus affectés par ces lignes directrices (Tableau 2).

Tableau 1. Qualité des bases factuelles

Qualité des bases factuelles	Définition
Elevée (⊕⊕⊕⊕)	Des recherches ultérieures ont très peu de chances de changer notre confiance dans l'estimation des effets.
Moyenne (⊕⊕⊕○)	Des recherches ultérieures auront probablement un impact important sur notre confiance dans l'effet et pourraient changer l'estimation.
Médiocre (⊕⊕○○)	Des recherches ultérieures auront très probablement un impact important sur notre confiance dans l'effet et pourraient changer l'estimation.
Très médiocre (⊕○○○)	Toute estimation de l'effet est très incertaine.

Le texte de la recommandation elle-même devrait être lu en même temps que les remarques qui l'accompagnent - et qui résument les bases factuelles sur lesquelles la recommandation a été fondée, les effets désirables et indésirables anticipés de l'intervention afin d'examiner le rapport des bénéfices attendus aux risques et autres considérations qui sont importantes pour la mise en œuvre de la politique.

Examen des bases factuelles et leur classement

L'élaboration de ces lignes directrices a requis une revue substantielle des bases factuelles et leur examen grâce à l'approche GRADE, comme l'a stipulé le comité OMS de revue des lignes directrices (6). Les revues systématiques se sont concentrées en premier lieu sur les essais randomisés contrôlés avec des comparaisons directes entre l'intervention et le comparateur. Les données relatives aux résultats des études d'observation de cohorte ont cependant également été résumées et examinées par le GDG, surtout quand un nombre limité ou aucune base factuelle émanant d'essais randomisés contrôlés n'était disponible.

Les revues systématiques ont été approuvées par des évaluateurs indépendants. La liste des évaluateurs des bases factuelles est en Annexe 2. Les contributeurs à ce travail n'ont pas été des membres du GDG si bien que ces derniers peuvent fournir une revue indépendante des recommandations basées sur un examen des bases factuelles. Le comité de pilotage de l'OMS et les experts en méthode ont supervisé la performance des prestataires des revues, incluant l'évaluation et la rétro information sur le protocole utilisé pour chaque revue systématique et pour les tableaux de bases factuelles.

Les équipes d'experts ont été chargés d'examiner les bases factuelles pour les questions PICO et leurs résultats à travers des revues systématiques de la littérature suivant une méthode standard. Les titres, les résumés et le texte complet de la littérature potentiellement pertinente ont été recherchés grâce à des mots clés concernant le sujet et le texte. Les auteurs ou les experts dans ce domaine ont été contactés afin d'identifier les études manquantes ou les études en cours.

Pour les revues systématiques qui ont été conduites pour les lignes directrices du traitement de la TB mises à jour par ATS/CDC/IDSA, les mêmes groupes d'évaluateurs qui avaient conduit les revues avaient également préparé les profils de bases factuelles de GRADE et les ont présentés au GDG pour les lignes directrices de l'OMS pour évaluation avant et pendant la réunion du GDG. Le GDG a révisé la qualité des bases factuelles attribuée par les évaluateurs sur les critères standard (par exemple leur caractère direct et leur précision) en utilisant la fonction automatique de la plateforme GRADEpro.

Tableau 2. Implications de la force d'une recommandation pour différents utilisateurs

Perspective	Recommandation forte	Recommandation avec réserves
pour les patients	La majorité des individus dans cette situation seraient d'accord avec l'action recommandée et seule une petite proportion ne le serait pas. Des aides à la décision formelles ne sont probablement pas nécessaires pour aider les individus à prendre des décisions en accord avec leurs valeurs et leurs préférences.	La majorité des individus dans cette situation seraient d'accord avec l'action suggérée, mais beaucoup ne le seraient pas.
pour les cliniciens	La majorité des individus devraient bénéficier de l'intervention. L'observance de cette recommandation selon les lignes directrices pourrait être utilisée comme un critère de qualité ou un indicateur de performance.	Reconnaître que des choix différents seront appropriés pour les patients individuels et que les patients doivent être aidés pour arriver à une décision de gestion cohérente avec leurs valeurs et leurs préférences. Les aides à la décision peuvent être utiles pour aider les individus à prendre des décisions cohérentes avec leurs valeurs et leurs préférences.
pour les décideurs politiques	La recommandation peut être adoptée comme politique dans la majorité des situations.	Les décideurs politiques vont avoir besoin de débats substantiels et l'implication de diverses parties prenantes.

Source : Adapté de Guyatt et al. (7)

Les effets relatifs (risque relatif ou odds ratios d'un événement) ont été calculés à partir de données regroupées dans des formats individuels ou agrégées à partir des études incluses. Les effets absolus et les différences de risque ont été utilisés pour exprimer la magnitude d'un effet ou d'une différence entre les groupes d'intervention et de comparaison. Quand cela a été possible, des ajustements ont été faits pour réduire le risque de biais et de confusion. Plus de détails sont fournis dans les notes relatives aux profils de bases factuelles de GRADE qui ont été utilisés pour résumer les résultats des revues systématiques réalisées pour chaque question (en ligne Annexe 3). Les profils des bases factuelles ont été préparés avec le logiciel GRADEpro – un outil en ligne pour créer des matériels de lignes directrice²¹. La qualité des bases factuelles a été évaluée selon les critères suivants: schéma de l'étude, limites de l'étude (risque de biais), imprécision, incohérence, caractère indirect, biais de publication, magnitude de l'effet, relations dose–effet et facteurs de confusion résiduels.

Les membres du GDG représentaient un large échantillon de futurs utilisateurs des lignes directrices ainsi que de personnes affectées (incluant les patients). Avant la réunion du GDG tenue au siège de l'OMS à Genève, Suisse, 11-13 juillet 2016, un ou plusieurs participants ont été identifiés parmi les membres du GDG afin d'évaluer les bases factuelles pour chacune des questions PICO et de présenter pendant la réunion leur perspective sur l'implications des résultats. Les profils des bases factuelles

21 Voir : <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/>

et les premières versions des rapports des revues (en ligne Annexes 3 et 5) ont été partagés avec les membres du GDG avant la réunion. Pendant la réunion et les semaines suivantes, des analyses supplémentaires ont été partagées avec le groupe à la demande. Les profils GRADE des bases factuelles ont été discutés par le GDG avant la formulation des recommandations.

Le GDG a utilisé les tableaux de “bases factuelles de décision” via l'interface GRADEpro pour saisir le contenu des discussions (Annexe 4, en ligne). Pendant la réunion du 11-13 juillet 2016, les membres du GDG ont formulé la première ébauche des recommandations sur la base de leur évaluation des bases factuelles. Le GDG a discuté la formulation proposée des recommandations et la notation de leur force (forte ou avec réserves) en tenant compte non seulement de la nature et de la qualité des bases factuelles mais également de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les préjudices, ainsi que les valeurs et préférences des patients, les implications en termes de ressources, l'équité et les droits de l'Homme, l'acceptabilité et la faisabilité.

En ce qui concerne les questions relatives à l'utilisation du schéma thérapeutique de catégorie II pour le traitement des patients TB précédemment traités, les bases factuelles disponibles générées par l'approche GRADE ont été insuffisantes pour permettre au GDG de prendre une décision en faveur d'une recommandation. Une approche de déclaration de bonnes pratiques a été considérée comme plus appropriée dans ce cas et a donc été utilisée dans la formulation de la recommandation.

Toutes les décisions relatives aux recommandations ont été atteintes par discussion et consensus, notamment la force des recommandations et, quand cela était approprié, les conditions attachées aux recommandations. Le président a facilité les discussions de façon à aboutir à un consensus pendant la réunion; il n'a pas été nécessaire de recourir au vote pour aucune des recommandations. Une analyse complémentaire a été réalisée par les évaluateurs après la réunion du GDG, pour combler une lacune d'information qui a été identifiée dans la question PICO 10 sur les interventions relatives à l'observance du traitement. Les éléments supplémentaires ont entraîné une discrète révision de deux recommandations relatives aux options de supervision du traitement. Toutes les bases factuelles fournies et les recommandations révisées ont été partagées avec tous les membres du GDG pour relecture et approbation.

Revue externe

La procédure de revue par les pairs a impliqué le Groupe de revue externe qui a été composé d'experts et d'utilisateurs que sont les programmes nationaux, des agences techniques et des bureaux régionaux de l'OMS. Ces personnes ont apporté leur contribution à la première version des lignes directrices après que tous les commentaires des membres du GDG aient été incorporés.

Publication, diffusion, mise en œuvre, évaluation et péremption

Ces lignes directrices sont publiées sur le site web du Programme Mondial de lutte contre la TB de l'OMS (OMS/GTB) et peuvent être téléchargées librement (en pdf et dans d'autres formats électroniques). Le texte principal des lignes directrices sera disponible en version imprimée en 2017 et sera largement distribué aux bureaux régionaux et nationaux de l'OMS ainsi qu'aux programmes nationaux TB. Ce document sera disponible en six langues : anglais, arabe, chinois, espagnol, français et russe. Les revues des bases factuelles et les recommandations doivent également être publiées dans des revues professionnelles afin d'améliorer la diffusion des principaux messages. Les mises à jour relatives aux directives de politique de santé seront également reflétées dans les lignes directrices de la mise en œuvre de la prise en charge de la TB et de la revue du manuel de l'OMS sur la mise en œuvre de la gestion programmatique de la tuberculose pharmacorésistante (8).

L'OMS va travailler en étroite collaboration avec ses bureaux régionaux et nationaux, ainsi qu'avec les agences techniques, les agences de financement et les partenaires, afin d'assurer une large communication des directives mise à jour lors de réunions techniques et d'activités de formation. L'OMS va travailler à différents niveaux avec ses partenaires techniques pour soutenir les programmes TB nationaux dans l'adoption des nouvelles recommandations au sein des politiques et lignes directrices nationales TB. L'évaluation de la mise en œuvre des recommandations par les pays ou les utilisateurs sera réalisée par l'OMS/GTB et ses partenaires plusieurs années après la publication. L'OMS/GTB va également revoir et mettre à jour les lignes directrices environ 4 à 5 ans après leur publication, ou plus tôt si de nouvelles bases factuelles deviennent disponibles et ces modifications seront reflétées dans les documents de directives relative à la mise en oeuvre.



Recommandations de l'OMS

1. Traitement de la TB sensible aux médicaments

1.1. Efficacité des schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone comparés au schéma thérapeutique standard de 6 mois 2HRZE/4HR chez les patients atteints de TB pulmonaire active sensible aux médicaments.

Recommandation

Chez les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments, les schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone ne doivent pas être utilisés et le schéma thérapeutique de 6 mois basé sur la rifampicine 2HRZE/4HR reste le schéma recommandé (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).

Remarque

Les schémas thérapeutiques contenant de la fluoroquinolone qui ont été utilisés dans les quatre essais (9-12) ont été les suivants : 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/2(Mfx+RFP)2, 2MfxRZE/4(Mfx+RFP)1, 2GfxHRZ/2GfxHR, 2(GfxHRZ)3/2(GfxHR)3, 2(MfxHRZ)3/2(MfxHR)3.

Justification

Bien que la réduction de la durée du traitement de la TB soit une cible de recherche souhaitable dans le monde entier, le GDG s'est fortement prononcé contre l'utilisation d'un schéma thérapeutique contenant de la fluoroquinolone de moins de 6 mois et a recommandé l'utilisation du schéma thérapeutique standard de 6 mois contenant de la rifampicine (2HRZE/4HR). Les données présentées au GDG ont synthétisé les résultats de plusieurs études (9-12) et constaté que des schémas thérapeutiques plus courts de 4 mois contenant de la fluoroquinolone étaient associés avec des taux significativement plus élevés de rechute lors du suivi de 18 mois, comparés au schéma thérapeutique standard de 6 mois contenant de la rifampicine; à 2 mois cependant, les schémas thérapeutiques contenant de la fluoroquinolone ont eu un taux légèrement plus élevé (non significatif statistiquement) de conversion de culture. De plus, les bases factuelles n'ont pas montré de réduction des effets indésirables avec le schéma thérapeutique contenant de la fluoroquinolone et pas de différences de mortalité toutes causes et liée à la TB. Spécifiquement, quand la moxifloxacine a remplacé l'éthambutol ou l'isoniazide dans un schéma thérapeutique de quatre mois de HRZ ou RZE, respectivement, les résultats favorables ont été statistiquement significativement plus faibles dans ces bras expérimentaux comparés au schéma thérapeutique standard de 6 mois (9). Ces résultats défavorables ont été liés à un taux plus élevé de rechute, en dépit d'une conversion de culture plus rapide, dans les bras expérimentaux (9). De même, quand un schéma thérapeutique de 2 mois de gatifloxacine, isoniazide, rifampicine et pyrazinamide suivi par 2 mois de gatifloxacine, isoniazide et rifampicine (10) – ou quand la moxifloxacine combinée avec RZE pendant 2 mois, suivie par la moxifloxacine et la rifapentine bi hebdomadaire pendant 2 mois (11) – a été comparé au schéma thérapeutique standard, les bras expérimentaux n'ont pas réussi à démontrer leur non infériorité; ceci a à nouveau été lié à des taux plus élevés de récurrence dans le bras expérimental (10, 11). Enfin, une étude comparant un schéma thérapeutique de 4 mois contenant

de la gatifloxacine ou de la moxifloxacine combinée avec 4HR et 2 mois initiaux de pyrazinamide a été arrêtée rapidement à cause d'un taux accru de rechute dans les bras expérimentaux (12).

Une préoccupation supplémentaire, qui n'a pas été spécifiquement examinée dans ces données, est posée par l'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement de la TB sensible aux médicaments. En raison des taux plus élevés de rechute dans les schémas thérapeutiques de quatre mois contenant de la fluoroquinolone, il existe un risque d'augmenter les résistances à la fluoroquinolone et en conséquence de perdre la fluoroquinolone comme élément du schéma thérapeutique de traitement de la TB résistante aux médicaments. Dans une perspective de santé publique, les essais actuellement en cours, impliquant des sous-groupes de patients atteints de formes pauci bacillaires et non cavitaires, nécessiteront une évaluation soigneuse avant de mettre à jour la décision de réserver la fluoroquinolone au traitement de la TB résistante aux médicaments.

C'est pourquoi, la réduction de la durée du traitement (2 mois de moins) sans réduction des effets indésirables ou de la mortalité, combinée avec un risque accru de rechute à 18 mois, ont amené le GDG à soutenir le schéma thérapeutique standard 2HRZE/4HR et à se prononcer contre l'utilisation de schémas thérapeutiques de 4 mois contenant de la fluoroquinolone pour le traitement de la TB sensible aux médicaments. Comme le travail visant à réduire le traitement de la TB sensible aux médicaments est en cours, toute nouvelle base factuelle sera reflétée dans la prochaine version des lignes directrices.

Le GDG a également reconnu que, pour le comparateur, les schémas thérapeutiques réduits contenant de la fluoroquinolone ont varié en fonction de la fluoroquinolone utilisée, du médicament remplacé par la fluoroquinolone et des autres médicaments du schéma thérapeutique. Le GDG pense toujours que tous les schémas thérapeutiques contenant de la fluoroquinolone aux doses testées ont eu des résultats similaires et ces résultats ont été inférieurs à ceux du schéma thérapeutique standard contenant de la rifampicine.

Considérations relatives aux sous-groupes

La recommandation s'applique à tous les sous-groupes.

Considérations relatives à la mise en oeuvre

Il n'y a pas de problèmes de mise en oeuvre puisque le schéma thérapeutique de 6 mois basé sur la rifampicine est le schéma thérapeutique standard pour le traitement de la TB sensible aux médicaments tuberculose.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de nouveau problème de suivi ou d'évaluation au-delà des recommandations standard.

1.2. L'efficacité du traitement de la TB basée sur des associations de médicaments à doses fixes comparée aux médicaments séparés chez les patients atteints de TB active sensible aux médicaments.

Recommandation

L'utilisation d'associations de médicaments à dose fixe (FDC) est recommandée plutôt que les médicaments séparés dans le traitement des patients atteints de TB sensible aux médicaments (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).

Justification

Les bases factuelles présentées au GDG ont été fondées sur une revue systématique des essais randomisés contrôlés faits par Albanna et al. (13) et par une revue type Cochrane récente (14). Cette base factuelle a montré que les FDC ne sont pas inférieurs aux médicaments séparés et aussi efficaces qu'eux en termes d'échec du traitement, de décès, d'observance du traitement et d'effets indésirables. Il y a eu une légère augmentation de la conversion de culture à 2 mois avec le traitement par FDC; il n'y a cependant pas eu de différence des taux de conversion de culture à la fin du traitement. La satisfaction des patients a été plus élevée parmi les personnes qui ont été traitées par FDC. Un taux légèrement plus élevé de rechute de la maladie et de résistance acquise aux médicaments parmi les patients traités par FDC comparés aux médicaments séparés n'a pas été statistiquement significatif.

La satisfaction des patients vis-à-vis du traitement par FDC a été considérée comme le facteur le plus important pour la prise de décision relative aux recommandations.

Les études dans ces revues n'ont pas évalué la biodisponibilité des médicaments dans les FDC mais les études précédentes n'ont pas montré de problèmes significatifs de biodisponibilité avec les FDC (13). Comme aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée sur ces FDC, la biodisponibilité des médicaments dans les FDC par rapport aux médicaments séparés reste une question importante qui met en évidence le besoin de fournir des FDC de biodisponibilité démontrée (15-17). Ce domaine requiert de plus amples recherches.

Les FDC peuvent être bénéfiques pour les programmes en rendant les commandes de médicaments plus faciles, en simplifiant la gestion de la chaîne de fourniture, en réduisant la survenue de ruptures de stock et en facilitant la distribution des médicaments et la préparation de la prescription. Les FDC peuvent également s'avérer bénéfiques, surtout dans des contextes de grands nombres de patients TB et de nombre limité de travailleurs de santé, en réduisant le besoin de personnel de santé supplémentaire et la formation en matière de posologie et de délivrance des médicaments, ainsi qu'en contribuant à un nombre moindre de comprimés pour les patients. Il est cependant conseillé aux programmes TB nationaux d'avoir une certaine quantité de médicaments séparés disponibles pour certains cas de traitement. Avoir des médicaments séparés disponibles serait bénéfique aux programmes lors de la conception de schémas thérapeutiques de TB-MR qui incluent quelques médicaments de première intention (par exemple le pyrazinamide, l'EMB, l'isoniazide à haute dose), dans le cadre d'un traitement préventif et en cas d'effets indésirables des médicaments TB quand ceux-ci doivent être réintroduits un par un.

Le GDG a reconnu que la plus grande satisfaction des patients était un avantage des FDC par rapport aux médicaments séparés.

Considérations relatives aux sous-groupes

La réduction du nombre de comprimés permise par l'utilisation des FDC peut être particulièrement valable chez les patients avec co-morbidités (notamment l'infection à VIH) et les patients pédiatriques (qui pourraient avoir des difficultés à avaler de grandes quantités de médicaments).

Les patients qui ont une pathologie particulière (par exemple une intolérance à certains médicaments, une altération de la fonction hépatique ou rénale) auront probablement besoin d'un ajustement individuel des doses de médicaments qui ne peut être réalisé qu'avec des médicaments séparés.

Considérations relatives à la mise en oeuvre

Il n'y a pas de problème spécifique relatif à la mise en oeuvre puisque l'utilisation des FDC est déjà répandue.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de nouvelles recommandations spécifiques en matière de suivi et évaluation puisque l'utilisation des deux types de médicaments est déjà répandue.

1.3. Efficacité de l'administration intermittente (trihebdomadaire) des médicaments TB²², à la fois dans la phase initiale et dans la phase d'entretien du traitement, comparée au traitement quotidien.

Recommandation

Chez tous les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments, l'utilisation d'une administration trihebdomadaire n'est pas recommandée autant dans la phase initiale que dans la phase d'entretien et l'administration quotidienne reste la fréquence d'administration recommandée (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

Justification

L'utilisation de l'administration intermittente des médicaments TB a été adoptée dans certains contextes géographiques dans le but d'améliorer l'observance du traitement et de réduire le poids sur le système de soins de santé du DOT quotidien. L'impact du traitement intermittent sur les résultats du traitement n'est cependant pas clair. En plus des bases factuelles émanant de la revue systématique des schémas thérapeutiques basés sur une administration intermittente réalisée en 2009 (18), cette revue systématique a été mise à jour avec les plus récents essais randomisés contrôlés (4, 9, 10, 19-22).

La comparaison du traitement trihebdomadaire tout au long du traitement au traitement quotidien tout au long du traitement, a montré que les patients sous traitement trihebdomadaire avaient un risque plus élevé d'échec du traitement, de rechute de la maladie et de résistance acquise aux médicaments à la fois dans les maladies sensibles aux médicaments et quand la sensibilité de la souche est inconnue. En conséquence, l'administration trihebdomadaire ne devrait jamais être utilisée pendant la phase initiale.

De même, quand l'administration trihebdomadaire pendant la phase d'entretien seulement est comparée à l'administration quotidienne tout au long du traitement, il y a eu des taux plus élevés d'échec du traitement et de rechute chez les patients qui ont reçu un traitement trihebdomadaire

22 L'administration bi hebdomadaire n'est pas recommandée. Voir : Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose, quatrième édition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2010 (<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>, accédé le 27 février 2017)

pendant la phase d'entretien. Dans ce cas, les taux de résistance acquise aux médicaments n'ont pas différé. Si l'on utilise l'administration trihebdomadaire pendant la phase d'entretien, il est essentiel de s'assurer que les patients ne manquent aucune dose de médicaments et que l'on utilise le DOT.

Dans cette revue, l'utilisation d'administration bihebdomadaire, pendant la phase d'entretien seulement, a également été revue. Le traitement bihebdomadaire dans la phase d'entretien a eu des taux plus élevés d'échec du traitement, de rechute de la maladie et de résistance aux médicaments que le traitement trihebdomadaire pendant la phase d'entretien. L'administration bihebdomadaire ne devrait donc être utilisée à aucun moment du traitement de la TB.

L'observance du traitement n'a pas été suffisamment étudiée dans les études revues pour être incluse en tant que résultat. Cependant dans la majorité des études incluses dans la revue systématique, le traitement intermittent a toujours utilisé le DOT, tandis que l'utilisation du DOT pendant le traitement quotidien a été variable.

Le GDG a également considéré que l'équité en matière de santé serait affectée négativement par le traitement intermittent parce que davantage de populations vulnérables auraient un traitement de moindre valeur en cas d'utilisation du traitement intermittent. Ceci est dû au fait que les personnes vivant dans un contexte de ressources plus limitées auraient plus de risque de manquer des doses de médicaments, à la fois en raison de leur difficultés d'accès aux structures de santé et au risque de ruptures de stock de médicaments dans ces structures. De plus, les patients qui sont co-infectés par le VIH ou ont d'autres comorbidités peuvent ne pas absorber les médicaments de la TB aussi bien et reçoivent donc moins de médicaments qu'ils n'en ingèrent. Si l'on veut utiliser le traitement trihebdomadaire dans le cadre d'un schéma thérapeutique, aucune dose ne doit être manquée pendant la phase d'entretien, sinon les taux de résultats défavorables augmentent. Par conséquent, les populations plus vulnérables risquent de manquer des doses de médicaments ou de ne pas bien les absorber et le traitement intermittent les expose à un risque accru de résultat défavorable.

Le traitement intermittent peut également créer des problèmes au niveau national et international en nécessitant différents types de fabrication et de conditionnement et une réduction du stock tampon de médicaments, d'où un risque accru de rupture de stock de médicaments TB.

Etant donné les résultats de cette revue, tous les pays sont encouragés à utiliser exclusivement l'administration quotidienne à la fois pendant la phase initiale et la phase d'entretien du traitement. Bien que deux évaluations séparées des bases factuelles aient été réalisées sur le traitement trihebdomadaire dans la phase initiale et la phase d'entretien, les deux recommandations ont été avec réserves et la qualité des bases factuelles a été jugée très médiocre. Une recommandation combinée pour la phase initiale et la phase d'entretien a été formulée pour en faciliter l'utilisation.

Considérations relatives aux sous-groupes

Cette recommandation est la même pour les sujets VIH-négatifs et pour les personnes vivant avec le VIH.

Les données utilisées dans cette revue ont examiné seulement les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments et n'ayant pas de circonstances atténuantes telles que des effets indésirables qui pourraient nécessiter une modification des posologies et des prises.

Les enfants n'ont pas été spécifiquement pris en considération dans cette revue. Il n'y a cependant pas de raison biologiquement plausible pour que cette recommandation ne s'applique pas également aux enfants. Il est recommandé que tous les enfants bénéficient d'une administration quotidienne de leurs médicaments TB pendant la phase initiale et la phase d'entretien du traitement pour la même

raison que les adultes. Veuillez voir les lignes directrices 2014 de l'OMS *Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux* (24) pour les recommandations relatives au traitement quotidien des enfants atteints de tuberculose sensible aux médicaments.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Il n'y a pas de nouvelles considérations relatives à la mise en œuvre puisque le traitement quotidien recommandé est déjà une pratique répandue. Le traitement intermittent est cependant encore utilisé dans certains pays. Dans des cas aussi exceptionnels, la mise en œuvre des recommandations d'utiliser exclusivement le traitement quotidien dans la phase initiale et la phase d'entretien du traitement de TB est susceptible d'avoir des implications en termes d'approvisionnement en médicaments, de formation des prestataires de soins, de modifications des pratiques du programme et du soutien aux patients.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de nouvelles recommandations relatives au suivi et évaluation puisque la norme de soins (administration quotidienne des médicaments pendant la phase initiale et la phase d'entretien du traitement) est déjà recommandée.

1.4. Initiation du traitement antirétroviral chez les patients TB vivant avec le VIH

Recommandation

- 1.4.1. Le T-ARV doit être mis en route chez tous les patients TB vivant avec le VIH sans tenir compte de leur taux de CD4 (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles).**
- 1.4.2. Le traitement de la TB doit être mis en route en premier, suivi par le T-ARV dès que possible au cours des 8 premières semaines du traitement de TB (Recommandation forte, qualité élevée des bases factuelles). Les patients VIH-positifs ayant une profonde immunosuppression (c'est-à-dire un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³) doivent recevoir le T-ARV dans les 2 premières semaines de la mise en route du traitement de la TB.**

Justification

Ces recommandations font partie de celles publiées dans la publication OMS *Lignes directrices sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux pour traiter et prévenir l'infection à VIH* (4)²¹. Vous trouverez ci-dessous la logique et la justification de cette publication.

Une mise en route précoce du T-ARV pour les patients atteints de TB associée au VIH est cruciale en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité. Depuis 2010, l'OMS a recommandé que le T-ARV soit débuté dès que possible au cours des 8 premières semaines du traitement de la TB chez tous les patients TB vivant avec le VIH, sans tenir compte du taux de CD4. Depuis lors, plusieurs résultats supplémentaires émanant d'essais randomisés contrôlés ont été publiés. En 2015, une revue

23 Voir: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: Organisation mondiale de la Santé; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>, accédé le 27 février 2017)

systematique a été réalisée afin de réévaluer le moment optimal de la mise en route du T-ARV parmi les patients vivant avec le VIH et une TB active pour minimiser les décès, les événements caractéristiques du SIDA, les effets indésirables graves liés au traitement et l'incidence du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).

La revue des bases factuelles s'est focalisée sur les bénéfices relatifs d'un T-ARV précoce débuté dans les deux semaines (défini comme une "initiation plus précoce") ou les 8 semaines (définie comme une "initiation précoce") du traitement de la TB, comparé au T-ARV initié après 8 semaines (défini comme une "initiation retardée"). L'initiation précoce et plus précoce ont également été comparées au T-ARV retardé, mis en route après 8 semaines mais avant l'achèvement du traitement de la TB. Il a été particulièrement tenu compte des patients atteints d'immunosuppression grave (taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³).

Des bases factuelles de qualité élevée émanant de huit essais (23, 26-32) ont montré que, à travers toutes les strates de taux de CD4, un T-ARV précoce (dans les 8 semaines du traitement de la TB) est associé avec une réduction de la mortalité d'ensemble comparée au T-ARV initié après 8 semaines du traitement de la TB ou après l'achèvement du traitement de la TB. Dans une sous analyse des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³, la réduction de la mortalité a été statistiquement significative (26, 29, 33, 34). Des bases factuelles de grande qualité émanant de quatre essais ont également démontré une réduction de la mortalité quand le T-ARV a été débuté dans les deux semaines suivant la mise en route du traitement de la TB, comparé avec une initiation retardée mais pendant le traitement de la TB, quel que soit le taux de CD4 (26-28, 29). De même, un T-ARV plus précoce pour les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ a été associé à une réduction de la mortalité (26, 34). Plus encore, un essai a constaté une réduction significative à la fois des maladies caractéristiques du SIDA ou des décès parmi ce groupe (28).

Dans l'ensemble, la revue systématique a trouvé des niveaux similaires d'effets indésirables de grade 3 ou 4 non-IRIS parmi les patients débutant le T-ARV tôt ou très tôt quels que soient les taux de CD4, comparés au T-ARV retardé (4). Une sous analyse des patients dont le taux de CD4 a été inférieur à 50 cellules/mm³ a abouti à des résultats similaires en comparant le T-ARV précoce avec le T-ARV retardé dans les 24 semaines de la mise en route du traitement de la TB.

Les bases factuelles ont mis en évidence une tendance vers une réduction des maladies caractéristiques du SIDA quel que soit la strate du taux de CD4 quand un T-ARV précoce et plus précoce ont été comparés à une initiation retardée pendant le traitement de la TB. Une sous analyse des patients avec un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ a montré des résultats similaires avec un T-ARV précoce (26) et un T-ARV plus précoce comparés au T-ARV retardé dans les 24 semaines du démarrage du traitement de la TB.

Il y a cependant eu une incidence plus élevée, statistiquement significative, de l'IRIS chez les patients qui ont mis en route le T-ARV dans les 8 semaines comparés à la mise en route retardée à travers les strates de CD4 et dans la sous analyse des taux de CD4 inférieurs à 50 cellules/mm³. Une sous analyse séparée a été conduite sur des bases factuelles de qualité élevée à partir de cinq essais randomisés contrôlés pour évaluer la mortalité liée à l'IRIS. Tandis qu'il y a eu une augmentation statistiquement significative de la mortalité liée à l'IRIS associée à un T-ARV précoce, le nombre absolu de décès a été faible (9/335) en comparaison avec la mortalité d'ensemble (28-30, 32, 35, 36).

Considérations relatives aux sous-groupes

En se fondant sur ces bases factuelles, le T-ARV doit être mis en route chez tous les patients TB vivant avec le VIH sans tenir compte du taux de CD4 à cause des bénéfices d'ensemble du T-ARV précoce. Une

comparaison directe des effets de la mise en route du T-ARV dans les 2 semaines comparée à une mise en route après 2 semaines mais dans les 8 semaines du traitement de la TB n'a pas été faisable. La mise en route du T-ARV dans les 2 semaines est cependant importante chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm³ parce que la mortalité dans ce groupe est particulièrement élevée. L'impossibilité de mesurer le taux de CD4 ne doit cependant pas entraver la mise en route plus précoce du T-ARV.

Les données émanant des études revues ont inclus avant tout des adultes et des adolescents qui n'ont pas été désagrégées par âge; il n'a donc pas été possible de mesurer l'effet du T-ARV précoce parmi les enfants atteints de TB associée au VIH. Les données d'une étude d'observation en Afrique du Sud ont montré une mortalité accrue et une moins bonne réponse virologique chez les enfants atteints de TB associée au VIH quand le T-ARV a été initié plus de 8 semaines après le début du traitement de la TB, particulièrement parmi les enfants ayant une immunosuppression grave (37). Les recommandations fortes existantes élaborées en 2010 qui ont été basées sur des bases factuelles de faible qualité sont donc maintenues dans ces lignes directrices.

La prudence est requise pour les patients vivant avec le VIH et atteints de méningite TB, car un T-ARV immédiat est significativement associé à des effets indésirables plus graves en comparaison avec l'initiation du T-ARV 2 mois après le démarrage du traitement de la TB (38).

Ces recommandations s'appliquent également aux patients ayant une suspicion ou une confirmation de TB-MR.

Considérations relatives à la mise en oeuvre

Les patients doivent être suivis de près afin d'évaluer la survenue d'effets indésirables liés au co-traitement et à un IRIS associé à la TB, ce qui est fréquent chez les patients atteints de TB mis sous T-ARV mais est généralement autolimité. Les partenaires et les prestataires de services doivent mettre en place des mécanismes visant à assurer que les patients vivant avec le VIH reçoivent un traitement de la TB en même temps que le T-ARV et mettre l'accent sur une prise en charge intégrée et centrée sur le patient, de préférence au même endroit. Voir la section 6.10.2 sur "Delivering ART in TB treatment settings and TB treatment in HIV care settings" dans « Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infections » (4).

1.5. L'efficacité d'une période de traitement de la TB de plus de 8 mois comparée à la période standard de traitement de 6 mois pour les patients co-infectés par le VIH et une TB pulmonaire sensible aux médicaments.

Recommandation

Chez les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments qui vivent avec le VIH et reçoivent un traitement antirétroviral pendant le traitement de la TB, un schéma thérapeutique standard de 6 mois de traitement est recommandé plutôt qu'un traitement prolongé de 8 mois ou plus (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

Justification

Toutes les personnes vivant avec le VIH, et particulièrement celles atteintes de TB, doivent recevoir un traitement antirétroviral (T-ARV). Les personnes vivant avec le VIH qui répondent au T-ARV n'ont pas lieu d'avoir un résultat plus défavorable d'un épisode de traitement qu'une personne non infectée. C'est pourquoi les patients atteints de TB sensible aux médicaments qui vivent avec le VIH

n'ont besoin que de 6 mois d'un traitement de TB contenant de la rifampicine. Voir la publication OMS *The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection (4)* et *Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH: principes directeurs à l'attention des programmes nationaux et autres partenaires (3)*.

Les conséquences négatives d'une extension de la durée de traitement de la TB incluent la charge de deux mois supplémentaires de traitement ou plus, le risque accru de toxicité et d'interactions médicamenteuses avec un traitement prolongé et le risque de stigmatisation liée au VIH s'il est révélé que le patient est sous un schéma thérapeutique recommandé aux personnes vivant avec le VIH.

Considérations relatives aux sous-groupes

Si les patients TB vivant avec le VIH ne reçoivent pas encore de T-ARV, il faut donner la priorité à une mise en route précoce du T-ARV.

Dans une revue systématique des résultats du traitement de la TB chez les patients co-infectés par le VIH (25), quand le sous-groupe des patients TB vivant avec le VIH qui n'ont pas été traités avec le T-ARV a été examiné, les taux de rechute ont été significativement plus élevés parmi les patients qui ont reçu un traitement avec des schémas thérapeutiques contenant 6 mois de rifampicine par opposition à ceux qui ont reçu un schéma thérapeutique contenant 8 mois ou plus de rifampicine. Mais quand les patients ont bénéficié au moins partiellement du T-ARV, ces différences ont disparu. Les taux d'échec et de décès n'ont pas été différents entre les patients traités avec 6 mois d'un schéma thérapeutique contenant de la rifampicine et ceux traités pour une période supérieure ou égale à 8 mois. Ceci est resté vrai que les patients aient été sous T-ARV ou non.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Il n'y a pas de nouvelles considérations relatives à la mise en œuvre au-delà des normes actuelles de prise en charge. Les programmes nationaux TB doivent travailler en étroite collaboration avec les programmes VIH pour étendre davantage le test du VIH et la couverture du T-ARV parmi les patients TB de façon à appliquer cette recommandation en toute sécurité.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de nouvelles considérations relatives au suivi et évaluation au-delà des normes actuelles de prise en charge. Compte tenu des considérations des sous-groupes ci-dessus, les programmes nationaux tuberculose peuvent envisager un suivi plus spécifique des rechutes dans ce groupe de patients TB.

1.6. L'utilisation de stéroïdes adjuvants dans le traitement de la tuberculose active extra pulmonaire

Recommandation

- 1.6.1. Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, une corticothérapie initiale adjuvante par dexaméthasone ou prednisolone et diminué progressivement sur 6-8 semaines doit être utilisée (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).**
- 1.6.2. Chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse, une corticothérapie initiale adjuvante peut être utilisée (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).**

Justification

Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, les bases factuelles émanant des essais randomisés contrôlés dans la revue systématique (39-43) ont montré un taux plus faible de mortalité, de décès ou d'incapacité grave et de rechute quand les patients ont été traités avec des stéroïdes en plus du traitement de la TB. Le bénéfice en termes de mortalité s'est accru avec l'augmentation du stade de la méningite TB (c'est-à-dire avec la gravité de la maladie). De plus, les taux d'effets indésirables et d'effets indésirables graves, notamment d'hépatite grave, ont été plus faibles chez les patients recevant des stéroïdes.

Chez les patients avec péricardite tuberculeuse, les bases factuelles émanant des études de la revue systématique (44-51) ont montré un bénéfice du traitement stéroïde en ce qui concerne les décès, la péricardite constrictive et l'observance du traitement. Quand les études ont été considérées individuellement, la plus vaste (1400 patients) et la plus récente – l'étude IMPI (46) – n'ont pas montré de bénéfice des stéroïdes. Ces résultats sont cependant compliqués par l'infection à VIH. Dans l'étude IMPI, 67% des sujets étaient VIH-positifs et seulement 14% étaient sous T-ARV. Ceci soulève la question de savoir si les patients immunodéprimés tireraient davantage de bénéfices des stéroïdes quand on les compare aux patients VIH-négatifs ou aux personnes vivant avec le VIH qui sont sous T-ARV. Dans l'étude IMPI, une analyse supplémentaire a été réalisée sur les patients VIH-négatifs seulement et un petit bénéfice du traitement par stéroïdes a été démontré en termes de mortalité. La relation entre infection VIH et stéroïdes est cependant complexe ; dans une autre étude plus petite de 58 sujets, tous VIH-positifs, les stéroïdes se sont avérés réduire la mortalité (47). Il faut noter que les autres études de la revue n'ont pas étudié l'effet du VIH sur la mortalité.

Le panel a considéré que le bénéfice de la prévention de la péricardite constrictive surpassait les effets néfastes potentiels du traitement par corticostéroïdes.

Considérations relatives aux sous-groupes

Les stéroïdes doivent être administrés sans tenir compte de la gravité de la méningite.

En ce qui concerne l'utilisation des stéroïdes dans la péricardite tuberculeuse, une étude a montré une augmentation des cancers liés au VIH (lymphome non Hodgkinien et sarcome de Kaposi) (46). Mais cette augmentation semble causée par la co-administration d'une immunothérapie (M. indicus pranii).

Considérations relatives à la mise en œuvre

Les praticiens doivent donner des stéroïdes oraux si les présentations intraveineuses ne sont pas disponibles.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de recommandations supplémentaires au-delà des normes de soins.

1.7. L'utilisation empirique des schémas thérapeutiques OMS de catégorie II²⁴ chez les patients qui ont besoin d'un retraitement de TB

Recommandation

Chez les patients qui ont besoin d'un retraitement de TB, le schéma thérapeutique de catégorie II ne doit plus être prescrit et un test de pharmacosensibilité doit être réalisé afin de guider le choix du schéma thérapeutique (Déclaration de bonnes pratiques).

Justification

La revue systématique (52-72) réalisée pour ces lignes directrices n'a trouvé que des bases factuelles indirectes émanant d'études d'observation (analyses de cohortes de cas de retraitement) et d'essais non randomisés contrôlés. Aucune de ces études n'a disposé d'un comparateur pour permettre une comparaison directe entre le schéma thérapeutique de catégorie II et un autre schéma de traitement des patients TB précédemment traités. La revue systématique a démontré que l'utilisation empirique du schéma thérapeutique de catégorie II chez les patients requérant un retraitement de leur TB active, quand la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine était inconnue, avait abouti à des taux de succès du traitement d'une faiblesse inacceptable (taux médian de succès du traitement de 68%). Étant donné l'objectif mondial du succès du traitement de la TB, un taux de réussite de 68% est inacceptable. De plus, d'autres revues systématiques d'essais randomisés contrôlés et d'études de cohorte (l'une réalisée à l'origine en 2009 et l'autre, mise à jour pour cette réunion des lignes directrices) (73, 74) ont montré que quand les patients ont été traités avec un schéma thérapeutique de catégorie II, ceux qui avaient une résistance confirmée à l'isoniazide avaient des taux significativement plus élevés de résistance acquise aux médicaments que ceux qui restaient sensibles à l'isoniazide. Ceci démontre comment la catégorie II continue à majorer la résistance aux médicaments.

Bien que les effets indésirables n'aient pas été suffisamment bien rapportés dans la littérature, la streptomycine est bien connue pour être à l'origine d'effets indésirables, notamment l'ototoxicité et la néphrotoxicité. De plus, comme les effets indésirables des aminosides sont cumulatifs tout au long de la vie, administrer de la streptomycine dans le cadre d'un schéma thérapeutique inefficace (c'est-à-dire le schéma thérapeutique de catégorie II) augmente la probabilité d'effets indésirables pour un patient si celui-ci a ensuite besoin d'un médicament injectable de deuxième intention pour une tuberculose pharmacorésistante.

Les bases factuelles disponibles générées par les revues systématiques ont été insuffisantes pour que le GDG puisse formuler une recommandation GRADE dans ce cas. Après une discussion approfondie, les membres du GDG ont estimé qu'une déclaration de bonnes pratiques était la meilleure manière d'exprimer sa position sur cette option. Comme le décrit la littérature (75), une déclaration de bonnes pratiques peut prendre la place d'une approche GRADE et lui est même supérieure quand plusieurs conditions sont réunies. Le GDG a estimé que, étant donné les conséquences fâcheuses de l'utilisation d'un schéma thérapeutique de catégorie II pour les raisons ci-dessus et étant donné que les bases factuelles indirectes ne sont clairement pas en faveur de la poursuite de l'utilisation de ces schémas thérapeutiques, la réalisation d'essais randomisés contrôlés pour comparer les résultats des schémas thérapeutiques de catégorie II par rapport à un autre schéma thérapeutique de traitement ne serait pas éthique.

Cette déclaration de bonnes pratiques devrait être adoptée comme une politique et les patients ne devraient plus recevoir de schéma thérapeutique de catégorie II.

24 Le schéma thérapeutique précédemment recommandé par l'OMS pour les patients TB qui ont besoin d'un retraitement en raison d'une interruption de traitement ou d'une récurrence de la maladie, à savoir : 2HRZES/1HRZE/5HRE or 2HRZES/1HRZE/5(HRE)3.

Il y a plusieurs raisons à l'arrêt de l'utilisation des schémas thérapeutiques de catégorie II. Avec la disponibilité répandue des tests de pharmacosensibilité, la norme de prise en charge consiste à réaliser un test de pharmacosensibilité chez les patients qui ont eu une interruption de traitement ou une récurrence de la maladie et de les traiter ensuite en fonction de leur profil de résistance. Ne pas faire ce test de pharmacosensibilité et, au lieu de cela, traiter de manière empirique avec le schéma thérapeutique sous optimal de catégorie II créerait une situation de non équité dans le traitement des différents patients, retarderait le traitement approprié d'une TB résistante aux médicaments (ce qui alimente la pharmacorésistance et aboutit à des résultats plus mauvais pour les patients atteints de TB résistante aux médicaments et pour la communauté); de plus, si les patients ont une TB sensible aux médicaments, cela les expose inutilement à la toxicité de la streptomycine.

Un des principes de base du traitement de la TB est qu'un médicament unique ne doit pas être ajouté à un schéma thérapeutique en échec. Ajouter de la streptomycine à un schéma thérapeutique composé d'isoniazide, de rifampicine, d'éthambutol et de pyrazinamide déjà inefficace viole ce principe et alimente le développement de la pharmacorésistance; ceci aboutit à la perte de la streptomycine comme médicament de deuxième intention dans le traitement de la TB-MR. Les patients qui ont interrompu un traitement de TB de première intention ou ont une récurrence de la maladie tendent à avoir un risque plus élevé de résistance aux médicaments que les nouveaux patients TB. Recourir à un schéma thérapeutique de catégorie II pour ces patients va à l'encontre de ce principe de base du traitement et va accélérer la résistance aux médicaments.

Le GDG a exprimé sa préoccupation en ce qui concerne le traitement des patients atteints de TB mono-résistante à l'isoniazide. L'Xpert® MTB/RIF est la méthode la plus habituelle pour tester la pharmacosensibilité à la rifampicine mais il n'a pas la capacité de tester la résistance à l'isoniazide. Les patients qui ont une résistance à l'isoniazide ont un risque majoré de développer d'autres résistances aux médicaments. Les prestataires de soins doivent être vigilants sur la possibilité de résistance à l'isoniazide et, si elle est suspectée, ils doivent tester la sensibilité à l'isoniazide et traiter en fonction du résultat; il ne faut pas, dans ce cas, utiliser de schéma thérapeutique de catégorie II. Une directive OMS plus approfondie sur le traitement des patients ayant une mono résistance à l'isoniazide est en cours d'élaboration et elle se concentrera en particulier sur l'utilisation des fluoroquinolones.

Considérations relatives aux sous-groupes

Aucune

Considérations relatives à la mise en œuvre

Les patients éligibles à un retraitement doivent être référés pour un test moléculaire rapide ou un test de pharmacosensibilité afin de déterminer au moins la résistance à la rifampicine et, de préférence, également le statut de la résistance à l'isoniazide.

En se basant sur un profil de sensibilité aux médicaments, un schéma thérapeutique standard de traitement de première intention (2HRZE/4HR) peut être répété si aucune résistance n'est documentée; et, si une résistance à la rifampicine est présente, un schéma thérapeutique de TB-MR doit être prescrit conformément aux récentes lignes directrices de l'OMS relatives au traitement de la TB résistante aux médicaments.

Chez les patients qui ont eu des interruptions de traitement, il faut examiner les raisons de ces interruptions, comme par exemple une rupture de stock de médicaments, des effets indésirables des médicaments ou le besoin de davantage d'éducation du patient/ des prestataires de soins.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de recommandations supplémentaires au-delà des normes de soins.

2. La prise en charge et le soutien du patient

2.1. Interventions transversales pour la TB sensible aux médicaments et la TB résistante aux médicaments : efficacité de la prise en charge du patient et des interventions de soutien

Recommandations

- 2.1.1** *Une éducation sanitaire et des conseils relatifs à la maladie et à l'observance du traitement doivent être fournis aux patients sous traitement de TB (Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)*
- 2.1.2** *Un ensemble d'interventions²⁵ pour l'observance du traitement peut être offert aux patients sous traitement de TB conjointement à la sélection d'une option d'administration du traitement adaptée²⁶ (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles)*
- 2.1.3** *Une ou plusieurs des interventions suivantes pour l'observance du traitement (complémentaires et pas mutuellement exclusives) peuvent être offertes aux patients sous traitement de TB ou aux prestataires de soins de santé:*
- a) aides au suivi du traitement²⁷ et/ou moniteur numérique de médicament²⁸ (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)*
 - b) soutien matériel du patient²⁹ (Recommandation avec réserves, qualité moyenne des bases factuelles)*
 - c) soutien psychologique du patient³⁰ (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles)*
 - d) éducation du personnel³¹ (Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles).*

25 Les interventions pour l'observance du traitement incluent le soutien social tel qu'un soutien matériel (comme par exemple de la nourriture, des bons de transport ou des incitations financières; un soutien psychologique, des aides au suivi du traitement sous forme de visites à domicile ou de communications numérisées (par exemple SMS, appels téléphoniques), moniteur numérique de médicament et l'éducation du personnel. Les interventions devraient être sélectionnées en fonction de l'évaluation des besoins de chaque patient, des ressources des prestataires de soins et des conditions de mise en œuvre.

26 Les options d'administration du traitement incluent les DOT, les DOT non quotidiens, les VOT, ou le traitement non supervisé.

27 L'aide au suivi du traitement sont des moyens de communication avec le patient incluant les SMS, les appels téléphoniques (vocaux) ou les visites à domicile.

28 Un moniteur numérique de médicament est un appareil qui peut mesurer le temps écoulé entre les ouvertures du conteneur de comprimés. Il peut comporter des rappels audio ou envoyer un SMS pour rappeler au de prendre ses médicaments, tout en enregistrant les moments où le conteneur est ouvert.

29 Le soutien matériel peut consister en nourriture ou en soutien financier comme par exemple des repas, des paniers alimentaires, des suppléments, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou un bonus financier. Ce soutien compense les coûts indirects subis par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

30 Le soutien psychologique peut consister en sessions de conseil ou en groupes de pairs.

31 L'éducation du personnel peut être une formation à l'adhérence au traitement, des tableaux ou des rappels visuels, des outils de formation, des aides à la décision et des rappels sur ordinateur.

Recommandations

2.1.4 Les options suivantes d'administration du traitement peuvent être offertes aux patients sous traitement de TB:

- a) *Le DOT basé en communauté ou à domicile est recommandé plutôt que le DOT basé en structure de santé ou le traitement non supervisé (Recommandation avec réserves, qualité moyenne des bases factuelles).*
- b) *Le DOT administré par des prestataires de soins de base formés ou des prestataires de soins de santé sont recommandés plutôt que le DOT administré par les membres de la famille ou un traitement sans supervision (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).*
- c) *Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand la technique de communication vidéo est disponible et il peut être organisé et opéré par des prestataires de soins de santé et les patients (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).*

Justification

Supervision du traitement

L'OMS définit actuellement le DOT comme toute personne qui observe le patient en train de prendre ses médicaments en temps réel. L'observateur du traitement n'est pas nécessairement un travailleur de santé, mais peut être un ami, un parent ou une personne de la communauté qui travaille comme superviseur ou soutien au traitement. Un traitement peut également être observé grâce à une vidéo en temps réel enregistrée. Dans ce document cependant, le DOT se réfère au traitement administré sous observation directe par une autre personne. L'observation par vidéo est appelée traitement observé par vidéo (VOT).

Les définitions de l'observance ont varié selon les études. En général cependant, l'observance a été définie comme la prise de > 90% des médicaments sous conditions d'observation directe par une autre personne.

La revue systématique réalisée pour soutenir ces lignes directrices a été basée sur la synthèse des données émanant d'essais randomisés contrôlés (76-83) et d'études d'observation (84-97) avec une préférence pour les résultats des essais randomisés contrôlés. Les résultats du DOT et du traitement auto administré (SAT) délivrés dans les conditions habituelles et sans soutien supplémentaire ont été comparés. Le DOT a pu être administré par un travailleur de santé, un membre de la famille ou un membre de la communauté et soit à domicile, dans la communauté du patient soit dans un centre de santé. Le DOT a généralement été administré chaque jour. Le GDG s'est concentré de préférence sur les données des essais randomisés contrôlés de la revue systématique. Quand les données de ces essais ont été limitées ou indisponibles, les données d'observation ont été examinées et leurs résultats ont été présentés. L'interprétation des associations requiert cependant de la prudence à cause des limites des données d'observation quand les associations sont susceptibles d'être faussées par différents facteurs de confusion. Dans les études d'observation non contrôlées par exemple, les patients atteints d'une forme de maladie plus grave ou ayant un risque plus élevé de non observance sont susceptibles d'être assignés au DOT; inversement, les patients moins malades ou moins susceptibles de ne pas être adhérent au traitement sont assignés au SAT. Le même principe s'applique à la sélection du lieu du DOT, des prestataires de DOT ou d'autres interventions dans les études de cohorte.

Quand le DOT seuls a été comparé au SAT, les patients sous DOT ont eu un meilleur taux de succès et d'observance du traitement ainsi que de conversion de l'expectoration à 2 mois; ils ont également eu des taux légèrement plus bas de pertes de vue et de résistance acquise aux médicaments. Les patients sous DOT ont eu un taux légèrement plus élevé de rechute. Le GDG a considéré que, dans l'ensemble, les bases factuelles n'ont pas démontré de façon cohérente d'avantages clairs du DOT seul par rapport au SAT ou vice versa. Les bases factuelles ont cependant montré que certains sous-groupes de patients (par exemple les patients TB vivant avec le VIH) chez qui l'observance du traitement peut être affectée par plusieurs facteurs, sont susceptibles de bénéficier du DOT plus que d'autres patients; ou des types spécifiques de délivrance du DOT (c'est-à-dire différents lieux ou prestataires du DOT) sont susceptibles de fonctionner mieux que les autres. Les bases factuelles ont également montré que quand les patients bénéficient d'interventions d'observance du traitement (par exemple différentes combinaisons d'éducation du patient, d'éducation du personnel, de soutien matériel, de soutien psychologique, d'utilisation d'un traceur ou d'un moniteur numérique de médicament conjointement au DOT ou au SAT, les résultats du traitement ont été significativement améliorés par rapport au DOT ou au SAT seul (voir ci-dessous).

Seules des études de cohorte ont été disponibles pour examiner le DOT et le SAT chez les patients TB VIH-positifs (98-114) et beaucoup de ces études ont été réalisées avant l'ère du T-ARV ou peu après l'introduction du T-ARV précoce pour les patients TB VIH positifs (110-113). Comme ci-dessus, le DOT peut avoir été administré par une variété de personnes dans une variété de contextes, incluant des domiciles et des centres de santé, et occasionnellement pendant la phase initiale du traitement, il a été basé en hôpital. Quelques études ont fourni des incitations et des facilitateurs ou offert le DOT seulement aux patients considérés comme à haut risque de perte de vue. Les patients TB VIH-positifs sous SAT ont eu des taux plus faibles de succès thérapeutique, d'achèvement du traitement et de guérison. Ils ont eu des taux plus élevés de mortalité, d'échec du traitement et de perte de vue. Les bases factuelles ont montré que les patients TB VIH-positifs, en tant que sous-groupe, bénéficiaient davantage du DOT que les autres patients TB, et que le SAT seul n'était pas conseillé pour les patients TB VIH-positifs. Diverses raisons, telles que des taux accrus d'interactions médicamenteuses et des formes de maladie plus grave dans cette cohorte, pourraient expliquer que le DOT offre un avantage significatif par rapport au SAT.

Le DOT et le SAT chez les patients TB-MR ont également été examinés dans la revue systématique. Mais seules des données très limitées d'une étude de cohorte ont été disponibles (100). Il y a eu des taux plus élevés de mortalité et de non observance et des taux plus faibles d'achèvement du traitement chez les patients TB-MR sous SAT comparés avec ceux sous DOT bien que ces différences n'aient pas été significatives.

Prestataires de DOT

Des essais randomisés contrôlés (78, 80-82) et des études d'observation (85, 86, 89, 91, 96, 99, 104, 106, 107, 109, 110, 114) ont été disponibles pour l'examen des effets du DOT par rapport au SAT. Les prestataires de soins ont été classés en trois catégories: travailleurs de santé, prestataires de base et membres de la famille. Le groupe des travailleurs de santé a été varié et a inclus du personnel travaillant à différents niveaux du système de santé et qui avaient reçu une formation en santé. C'étaient des infirmiers, des médecins ou des travailleurs de santé communautaire formés. Les prestataires de base étaient également variés et pouvaient inclure des enseignants, des travailleurs communautaires ou des tradipraticiens. Le DOT fait par les prestataires de base a eu un taux plus élevé de succès du traitement et de guérison et un taux légèrement plus faible de pertes de vue comparé au SAT. Dans une étude de cohorte cependant, le taux d'achèvement du traitement était plus élevé avec le SAT que celui de DOT avec prestataires de base. Les patients recevant le DOT d'un membre de la famille ont eu des

taux plus élevés de succès du traitement et des taux plus faibles de perte de vue comparés aux patients sous SAT. Quand le DOT administré par un travailleur de santé a été comparé au SAT, le DOT par travailleur de santé a eu des taux plus élevés de guérison et d'observance et des taux plus faibles de rechute et d'acquisition de pharmacorésistance. Il y a cependant eu un taux plus élevé d'achèvement du traitement avec le SAT comparé au DOT par travailleur de santé dans les études de cohorte.

L'effet des différents types de prestataires de DOT sur les résultats a également été examiné. Le DOT faits par des travailleurs de santé et le DOT fait par des prestataires de base ont été comparés. Seules des études d'observation ont été disponibles dans la littérature (86, 89, 106, 116-120). Il n'y a pas eu de différences significatives bien que des taux légèrement plus élevés de succès thérapeutique et des taux plus faibles de mortalité, d'échec et de perdu de vue aient été observés parmi les patients qui ont bénéficié d'un DOT administré par un prestataire de base par rapport à un travailleur de santé.

Quand le DOT fait par un membre de la famille a été comparée à celui fait par un travailleur de santé, les taux de mortalité, de perdu de vue et d'échec thérapeutique étaient plus élevés et les taux de succès thérapeutique, de guérison et d'observance du traitement étaient plus bas parmi les patients dont le DOT a été administré par des membres de la famille. C'est pourquoi, même si le DOT par un travailleur de santé, un prestataire de bases formé et un membre de la famille a montré des avantages par rapport au SAT, les options préférées restent le DOT par prestataire de base formé et travailleur de santé et la moins souhaitable est le DOT par un membre de la famille.

Lieu d'administration du DOT

Des essais randomisés contrôlés (78, 80, 82, 96, 121-124) et des études d'observation (84, 91 104, 106, 109, 110, 125-158) ont examiné l'impact du lieu d'administration du DOT sur le résultat du traitement. Les différents lieux ont été groupés en DOT en communauté ou DOT à domicile et DOT en structure de santé. Le DOT en communauté ou le DOT à domicile ont été définis comme un DOT délivré dans la communauté qui est proche du domicile du patient ou de son lieu de travail. En général, le DOT en communauté ou à domicile a été fait à proximité des patients. Le h-DOT en structure de santé a été défini comme un DOT fait dans un centre de santé, un dispensaire ou un hôpital. Il y a eu quelques cas de DOT communautaire ou à domicile fait par des travailleurs de santé. Si l'on compare les lieux du DOT, le DOT en communauté ou à domicile ont eu des taux plus élevés de succès du traitement, de guérison, d'achèvement du traitement et de conversion de l'expectoration à 2 mois que le h-DOT. Le DOT en communauté ou à domicile a également eu des taux plus faibles de mortalité et des taux plus faibles de résultat défavorable comparé au h-DOT en structure de santé.

Si l'on compare le DOT en communauté/ à domicile ou le h-DOT en structure de santé avec le SAT, il n'y a pas eu de différences significatives en termes de résultats dans les essais randomisés contrôlés. Des études de cohorte ont cependant montré des taux plus élevés de succès et d'observance du traitement et un taux plus faible de perdu de vue avec le DOT en communauté/ à domicile comparés au SAT.

Les données d'observation émanant des études de cohorte ont également montré des taux plus faibles d'achèvement du traitement et des taux légèrement plus élevés d'échec et de perdu de vue pour le DOT en structure de santé comparés au SAT.

C'est pourquoi le DOT en communauté ou à domicile est l'option préférée par rapport au h-DOT en structure de santé et au SAT.

En combinant les bases factuelles relatives aux prestataires de DOT et à leur lieu d'administration, il s'avère préférable de fournir le DOT à domicile ou dans la communauté et par un travailleur de santé ou un prestataire de base formé. Le DOT fourni dans une structure de santé, par un membre de la famille et le traitement non supervisé ne sont pas des options souhaitables.

Traitement observé par vidéo (VOT)

Il n'y a eu que deux études de cohorte relatives au VOT, émanant de pays à haut revenu et aucune donnée de pays à faible et moyen revenu (159, 160). Ces études ont comparé le DOT en personne avec le VOT fait en temps réel. Les patients qui ont bénéficié du VOT n'ont pas eu de différence statistiquement significative en termes d'achèvement du traitement et de mortalité comparés aux patients qui ont eu un DOT en personne.

Bien qu'il y ait des questions sur le caractère indirect des bases factuelles du VOT, étant donné que les études ont été réalisées dans des pays à haut revenu, les résultats de deux des études de cohorte ont montré que le DOT en personne n'avait pas fait mieux que le VOT. Le DOT est la norme de soins à laquelle la majorité des programmes aspirent, même si en pratique ils doivent souvent recourir au SAT pour de nombreux patients par manque de ressources. Les avantages de l'utilisation du VOT résident dans son potentiel d'observer l'adhérence au traitement à distance – et cela même quand les patients voyagent et ne peuvent aller voir ou être visités par un prestataire de DOT. Le VOT est également plus souple en termes de temps puisque l'observation peut être faite à tout moment de la journée. Le VOT pourrait donc contribuer à obtenir de meilleurs niveaux d'interaction avec les patients à un coût bien moindre et avec moins de contraintes quand on le compare au DOT en personne. Le VOT peut être utilisé comme une option d'administration de traitement supplémentaire ou interchangeable avec le DOT en personne ou d'autres options d'administration du traitement. On ne s'attend pas, par exemple, à ce qu'un patient bénéficie du VOT comme unique option de supervision pendant toute la durée du traitement.

Plus encore, la technique requise pour le VOT (Internet à haut débit et disponibilité d'un smartphone) est de plus en plus disponible dans les contextes de ressources limitées. Enfin, les options de réalisation du VOT sont en train d'évoluer (par exemple davantage de possibilité de communication en temps réel en plus des vidéo enregistrées); c'est pourquoi les bases factuelles et les meilleures pratiques sont susceptibles de se développer davantage dans les années à venir, surtout à partir des essais randomisés contrôlés en cours. Les bénéfices du VOT pourraient être plus visibles à mesure que les programmes seront capables de choisir des formes de VOT qui répondent le mieux à leurs besoins. En fait, le VOT pourrait être particulièrement utile pour alléger la charge pesant sur le système de santé dans les pays à revenu faible et modéré.

Ensemble d'interventions combinées pour l'observance du traitement

Il y a eu des essais randomisés contrôlés (160-165) et des études d'observation (125-131, 166) examinant les effets d'interventions combinées pour l'observance du traitement. Quand les patients bénéficiant d'interventions combinées pour l'observance du traitement parallèlement au DOT ou au SAT, ont été comparés à ceux qui bénéficiaient du DOT ou du SAT seuls, les patients qui ont bénéficié d'interventions combinées pour l'observance du traitement ont eu des taux plus élevés de succès et d'achèvement du traitement, de guérison et d'observance, et des taux plus faibles de mortalité et de perdu de vue. La combinaison de types d'interventions pour l'observance a été varié (Tableau 3). Elles ont inclus différentes combinaisons d'éducation des patients, d'éducation du personnel, de soutien matériel (par exemple une aide alimentaire, des incitations financières, des bons de transport, des bonus pour l'atteinte des objectifs du traitement), un soutien psychologique et des conseils. Les interventions pour l'observance du traitement ont également inclus des traceur comme des visites à domicile, l'utilisation de communication de santé numérique (par exemple SMS, appels téléphoniques) ou un moniteur numérique de médicament. Les interventions devraient être choisies en se basant sur les besoins individuels des patients, les ressources des prestataires et les conditions de mise en œuvre.

Tableau 3. Interventions d'observance du traitement

Intervention pour l'observance du traitement	Description
Education des patients	Education et conseils aux patients.
Education du personnel	Education, carte ou rappel visuel, outil d'éducation et aide informatique pour la prise de décision et aide-mémoire.
Soutien matériel	Soutien alimentaire ou financier comme des repas, des paniers alimentaires, des suppléments alimentaires, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, des encouragements au logement ou une prime. Ce soutien compense les coûts indirects incombant aux patients ou à leur entourage dans l'accès aux services de santé et tente également d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.
Soutien psychologique	Sessions de conseil ou groupes de soutien par les pairs.
Traceur	Communication avec le patient, incluant des visites à domicile ou une communication par téléphone mobile c'est-à-dire SMS ou appel téléphonique.
Moniteur numérique de médicament	Un moniteur numérique de médicament est un appareil qui peut mesurer le temps écoulé entre deux ouvertures des boîtes de comprimés. Le moniteur numérique de médicament peut fournir des rappels audio ou envoyer des SMS pour rappeler aux patients de prendre leurs médicaments, tout en enregistrant les moments où les boîtes de comprimés sont ouvertes.

Traceurs et interventions de santé numérique plutôt que le VOT

Différents traceurs ont été inclus dans les essais randomisés contrôlés (167-174) et des études d'observation (159, 160, 175-179). Ces interventions pourraient inclure des SMS, des appels téléphoniques ou des rappels téléphoniques automatiques. Les patients qui ont raté leurs rendez-vous ou ne sont pas venus chercher leurs médicaments ont reçu des lettres ou des visites à domicile de prestataires de santé. Les moniteur numérique de médicament ou systèmes informatiques destinés à aider le personnel des structures de santé dans la recherche des patients ont également été utilisés. Les moniteur de numérique médicament peuvent mesurer le temps écoulé entre les ouvertures de la boîte de comprimés, fournir des rappels audio, enregistrer les moments d'ouverture de la boîte ou envoyer des rappels SMS pour que les patients prennent leurs médicaments.

Il y a eu des taux plus élevés de succès et d'observance du traitement et de conversion d'expectoration à 2 mois et des taux plus faibles de mortalité, de pertes de vue et d'acquisition de résistance aux médicaments avec les traceurs, grâce à des visites à domicile ou des communications par téléphone mobile (SMS ou appel téléphonique).

Quand les interventions par téléphone mobile (SMS ou appel téléphonique) ont été examinées séparément, il y a eu des taux plus élevés de succès du traitement, de guérison et de conversion d'expectoration à 2 mois ainsi que des taux plus faibles d'échec du traitement, de perdu de vue, d'observance médiocre et de résultats défavorables avec les rappels par téléphone mobile par opposition à l'absence d'interventions.

Les moniteur numérique de médicament ont eu de meilleurs taux d'observance et de résultats favorables et les interventions combinées de SMS et de moniteur numérique de médicament ont également montré une meilleure observance comparés à l'absence d'interventions.

Il faut cependant noter que seul un petit nombre d'études ont été disponibles pour toutes les interventions de santé numérique. Il n'y a eu qu'un seul petit essai randomisé contrôlé (168) sur

lequel ces données sont basées. Grâce à toutes les interventions de santé numérique et aux traceurs, incluant le VOT, le soutien aux patients et la capacité des patients à interagir avec le personnel de santé devraient être préservés. En fait, ces interventions devraient être considérées comme des outils permettant une meilleure communication avec les prestataires de soins de santé plutôt que comme un remplacement des autres interventions pour l'observance. En pratique, on s'attend à ce que les SMS, les appels téléphoniques et le VOT puissent remplacer le DOT en personne pour certaines périodes de temps plutôt que pour toute la durée du traitement et à ce qu'elles promeuvent des approches de soins centrées sur le patient.

Les interventions par téléphone mobile, traceurs et VOT pourraient également accroître l'équité en matière de santé si le besoin de se déplacer vers une structure de santé ou vers le domicile d'un patient est réduit. La capacité des patients à participer à ces programmes est cependant limitée à ceux qui vivent dans une zone pourvue d'une bonne infrastructure de communication.

Soutien matériel aux patients

Les effets du soutien matériel ont été examinés à la fois avec des essais randomisés contrôlés (138-141) et des études d'observation (147, 180-187). Les interventions ont inclus le don de repas avec le DOT, des tickets mensuels d'alimentation, des paniers de nourriture, des suppléments alimentaires et des vitamines. Le soutien alimentaire aux patients et aux membres de la famille est une importante incitation pour les patients TB et il contribue également à protéger les patients des coûts catastrophiques associés à la TB. La nourriture est non seulement une incitation mais elle peut également améliorer le résultat du traitement en réduisant la malnutrition et par conséquent, en améliorant la fonction immunitaire. Les autres types de soutien matériel peuvent être une aide financière sous forme d'incitations financières, de bons de transport, d'allocations de subsistance, d'encouragements au logement ou de prime après atteinte des objectifs du traitement.

Il y a eu des taux plus élevés de succès et d'achèvement du traitement, et de conversion des crachats parmi les patients qui ont bénéficié d'un soutien matériel et des taux plus faibles d'échec du traitement et de perdu de vue comparés aux patients qui n'en ont pas bénéficié. Il faut noter que toutes ces études ont été réalisées dans des pays à revenu faible et moyen où ces incitations ont très probablement eu une valeur significative pour les patients. Ce soutien matériel aurait cependant également une valeur significative pour les patients TB dans les pays à revenu plus élevé, surtout ceux qui ne disposent pas d'un bon système d'aide sociale puisque la TB est une maladie de la pauvreté.

Les études de cette revue ont constaté que le soutien matériel était généralement donné aux groupes les plus vulnérables, et c'est pourquoi l'équité en matière de santé a probablement été améliorée par cette intervention. Si par contre ces incitations ne sont pas appliquées de manière équitable, les disparités en matière de santé pourraient en être accrues. La distribution du soutien matériel va dépendre du contexte de chaque pays et peut avoir différents effets d'un pays à l'autre et à l'intérieur d'un même pays.

Éducation des patients ou conseil éducatif

L'analyse des bénéfiques de l'éducation des patients a inclus des essais randomisés contrôlés (133-136) et des études d'observation (144). Les patients qui ont bénéficié d'éducation ou de conseil éducatif ont eu de meilleurs taux de succès du traitement, d'achèvement du traitement, de guérison et d'observance du traitement, et ont eu des taux plus faibles de perdu de vue. Il faut noter que dans ce cas "conseil" signifie conseil éducatif et non conseil psychologique. L'éducation des patients peut être orale ou écrite via des travailleurs de santé ou des pharmaciens. Elle peut avoir lieu une seule fois à la fin de la phase initiale du traitement ou lors de chaque visite de suivi. La session éducative peut inclure seulement le travailleur de santé ou impliquer le réseau social du patient et les membres de sa famille.

Il faut s'assurer que cette éducation et ce conseil sont faits d'une manière culturellement appropriée. Enfin, des populations spécifiques marginalisées peuvent avoir besoin d'efforts particuliers dans ce domaine.

Éducation du personnel

L'éducation du personnel peut inclure une formation par les pairs, des aides visuelles pour faciliter l'initiation de la conversation avec les patients, d'autres outils d'aide à la décision et des aide-mémoire, et également l'éducation du personnel de laboratoire. Cette intervention a été examinée à la fois dans des essais randomisés contrôlés (137, 138, 187) et des études d'observation (189). Il y a eu des taux plus élevés de succès du traitement et légèrement plus faibles de mortalité et de perdu de vue avec l'éducation du personnel. Grâce à une meilleure éducation du personnel, le traitement des patients est susceptible de s'améliorer et la stigmatisation que le personnel pourrait avoir vis-à-vis des patients, de diminuer car les travailleurs de santé comprennent mieux la TB maladie et son traitement.

Soutien psychologique

Le soutien psychologique a été varié et peut inclure des groupes d'entraide, de conseils pour l'arrêt de l'alcool et de clubs TB (125, 143, 190). Les patients qui ont eu accès au soutien psychologique ont eu des taux plus élevés d'achèvement du traitement et de guérison, ainsi que des taux plus faibles d'échec et de perdu de vue. Cependant, le GDG s'est montré préoccupé par les facteurs de confusion de ces études à cause de la plus grande gravité de la maladie dans le groupe bénéficiant du soutien. De plus, l'allocation des patients aux groupes de soutien n'a pas toujours été aléatoire.

En considérant ces données, il faut également noter que les types de soutien psychologique ont été très variés et ne sont peut-être pas correctement représentés dans cette revue. Pour maximiser l'équité en matière de santé, le soutien psychologique devrait cibler les populations les plus marginalisées.

Considérations relatives aux sous-groupes

Bien que les bases factuelles revues n'aient pas permis de conclusions sur les avantages du DOT par rapport au SAT ou vice versa pour les patients TB, dans une analyse de sous-groupes de patients TB vivant avec le VIH, le DOT a montré un bénéfice clair avec des résultats du traitement significativement améliorés. Il est probable que le DOT n'est pas bénéfique pour tous les patients mais qu'il est plus bénéfique dans certains sous-groupes de patients TB. En dehors des patients TB VIH-positifs, d'autres groupes de patients qui étaient plus ou moins susceptibles de respecter l'observance du traitement et donc devraient bénéficier d'un DOT n'ont pas été examinés dans le cadre de cette revue systématique.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Interventions pour l'observance du traitement

Comme la supervision du traitement seule n'est pas suffisante pour assurer un bon résultat du traitement de la TB, des interventions supplémentaires pour l'observance du traitement doivent être mises en place. L'éducation des patients doit être offerte à tous les patients sous traitement de TB. Un ensemble d'autres interventions pour l'observance du traitement doit également être offert à ces patients. Les interventions doivent être sélectionnées en se basant sur une évaluation des besoins de chaque patient, des ressources disponibles et des conditions de mise en œuvre.

En ce qui concerne les interventions assistées par téléphone ou vidéo, il peut y avoir une réticence à l'utilisation de nouvelles technologies ce qui rend leur mise en œuvre plus difficile. Il peut également y avoir des préoccupations relatives à la confidentialité des données téléphoniques; il faudra donc envisager un codage et d'autres mesures de sauvegarde de la confidentialité. La faisabilité de la

mise en œuvre de ces types d'interventions dépend de l'infrastructure des télécommunications, de la disponibilité des téléphones et des coûts de connexion. De nombreuses organisations ont initié de tels programmes, si bien que les programmes TB pourraient trouver utile de collaborer et de communiquer avec d'autres programmes de distribution de services médicaux qui ont déjà mis en place cette infrastructure.

Il peut y avoir une réticence de la part des responsables de la mise en œuvre (par exemple les gouvernements nationaux ou locaux, les partenaires de santé) à payer pour des avantages incitatifs. Ils peuvent être plus enclins à payer pour un soutien matériel à des sous-groupes plus petits qui ont un risque particulièrement élevé (par exemple les patients atteints de TB-MR). Cependant, l'une des composantes de la Stratégie pour mettre fin à la TB (191) consiste à offrir "Une protection sociale et une réduction de la pauvreté" aux patients atteints de TB. Cette publication demande spécifiquement des mesures visant à "atténuer le poids de la perte de revenu et des coûts non médicaux de recherche et de poursuite des soins". Parmi les protections suggérées, on trouve des versements d'aides sociales, des coupons et de l'aide alimentaire. Le bénéfice du soutien matériel trouvé dans cette revue est en faveur de ces composantes de la Stratégie pour mettre fin à la TB (191).

La distribution du soutien matériel exige que les infrastructures du gouvernement/des ONG soient en place, notamment des mécanismes anti-fraude (par exemple, des identifiants personnels uniques fiables) et une comptabilité appropriée afin d'assurer une distribution équitable des avantages incitatifs, en particulier aux personnes qui en ont le plus besoin. Chaque pays doit également sélectionner les avantages incitatifs les plus appropriés à sa situation.

Administration du traitement

Le DOT en communauté ou à domicile a plus d'avantages que le h-DOT en structure de santé. Les membres de la famille ne doivent pas être la première ou la seule option d'administration du DOT. Il est préférable que le DOT soit fait à domicile ou dans la communauté et par des prestataires de base formés ou des travailleurs de santé. La réalisation du DOT en communauté ou à domicile par des travailleurs de santé peut être un défi à cause de l'augmentation du nombre de travailleurs de santé requis et des coûts accrus en termes de temps passé par le personnel et de déplacements quotidiens vers la communauté ou les domiciles des patients. La réalisation du DOT dans la communauté ou à domicile par des prestataires de base locaux formés est plus faisable. Une combinaison de ces prestataires et de travailleurs de santé pour le DOT en communauté ou à domicile constitue également une option. En effet, ces derniers modes de DOT ont plus de chances d'être acceptables et accessibles aux patients que d'autres formes de DOT. Mais la stigmatisation peut continuer à être un problème avec le DOT en communauté ou à domicile. Voir un travailleur de santé venir régulièrement au domicile d'un patient peut être stigmatisant et la sensation d'être "surveillé" peut s'avérer déresponsabilisante pour les patients. Les autres formes de DOT (par exemple l'administration par un parent ou un ami proche qui offre un soutien affectif) peut être plus acceptable mais peut néanmoins rester stigmatisante.

En raison des dynamiques sociales complexes des familles, les membres de la famille ne sont pas toujours les meilleures personnes pour superviser le traitement et le caractère adapté de tels superviseurs de l'observance du traitement doit être soigneusement analysé dans chaque contexte national ou local. Si les membres de la famille font le DOT, ils doivent être soigneusement identifiés et formés. Une supervision supplémentaire des personnes locales pour le soutien au traitement ou des travailleurs de santé reste nécessaire car on ne peut pas compter sur les membres de la famille comme seule option de soins. Les patients continueront à avoir besoin d'un soutien social, même si les membres de la famille réalisent le DOT.

L'évaluation des facteurs de risque potentiels d'observance médiocre doit être prise en compte par les travailleurs de santé lors de la mise en route du traitement de façon à décider quelle option d'administration de traitement devrait être sélectionnée pour le patient. Certains groupes de patients qui sont moins susceptibles d'adhérer au traitement pourraient bénéficier davantage du DOT que d'autres. Un autre facteur à considérer dans la sélection des options d'administration du traitement est le fait que certains patients ont des responsabilités professionnelles ou familiales incompatibles avec le DOT. Toute option d'administration de traitement offerte à un patient doit également être offerte conjointement avec une prise en charge médicale correcte, notamment une collecte régulière des médicaments TB, des consultations avec un médecin ou d'autres travailleurs de santé quand elles sont nécessaires, un traitement de la TB gratuit et la fourniture au patient des informations essentielles concernant le traitement de TB.

Suivi et évaluation

Les programmes devraient tenter d'évaluer dans quelle mesure la mise en place d'avantages incitatifs améliore la performance du programme.

2.2. Modèle de soins pour la TB résistante aux médicaments : les bénéfices du traitement des patients TB-MR dans un modèle de soins décentralisé comparé à un modèle centralisé

Recommandation

Un modèle de soins décentralisé plutôt qu'un modèle centralisé est recommandé pour les patients TB-MR sous traitement (Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles).

Justification

Comme l'utilisation de l'Xpert® MTB/RIF se répand, de plus en plus de patients seront diagnostiqués et enrôlés dans un traitement de TB-MR. Un traitement et une prise en charge dans des structures de santé décentralisées sont une approche pratique pour intensifier le traitement et la prise en charge des patients qui sont éligibles à un traitement de TB-MR. C'est pourquoi, une revue systématique a été réalisée sur les traitements et la prise en charge des patients atteints de TB-MR confirmés par bactériologie (ou diagnostiqués cliniquement) dans des systèmes décentralisés ou des systèmes centralisés; le but a été de rassembler des bases factuelles afin de déterminer si la qualité du traitement et de la prise en charge était susceptible d'être compromise par une approche décentralisée. Les données des essais randomisés contrôlés et des études d'observation ont été analysées, la majorité émanant de pays à revenu faible et moyen (190-200). La revue a apporté des éléments supplémentaires aux recommandations des lignes directrices précédentes (5) relatives aux modèles de soins. Ces dernières avaient examiné seulement les bases factuelles pour le traitement et la prise en charge des patients hors ou à l'intérieur des hôpitaux.

Dans la présente revue, les soins décentralisés ont été définis comme des soins prodigués dans la communauté locale où vit le patient, par des centres de santé non spécialisés ou périphériques, par des travailleurs de santé communautaires ou des infirmiers, des médecins non spécialisés, des bénévoles communautaires ou des personnes en charge du soutien au traitement. Les soins peuvent se faire dans des sites locaux ou au domicile du patient ou sur son lieu de travail. Le traitement et les soins incluent le DOT et le soutien du patient, plus les injections pendant la phase initiale. Dans ce groupe,

une brève phase d'hospitalisation de moins d'un mois a été acceptée pour les patients qui en ont eu besoin pendant la phase initiale du traitement ou quand ils ont eu des complications au traitement quelle qu'en soit la nature.

La prise en charge centralisée a été définie comme un traitement en hospitalisation et des soins prodigués seulement par des centres ou des équipes spécialisés dans la TB résistante aux médicaments pour la durée de la phase initiale du traitement ou jusqu'à conversion de la culture ou du frottis. Ensuite, les patients peuvent avoir reçu des soins décentralisés. Les soins centralisés étaient généralement prodigués par des médecins ou des infirmiers spécialisés et pouvait inclure des centres de consultation du niveau central (structures de consultation situées dans l'hôpital central ou à proximité).

L'analyse des données a montré que le succès du traitement et le taux de perdu de vue étaient meilleurs avec la prise en charge décentralisée qu'avec la prise en charge centralisée. Le risque de décès et d'échec du traitement s'est avéré très peu différent entre les patients sous traitement décentralisé ou centralisé. Les données relatives aux effets indésirables, à l'observance, à la résistance acquise aux médicaments et au coût étaient limitées.

Les personnes VIH-négatives et VIH-positives ont été incluses dans les études revues; cependant, les études n'avaient pas stratifié les patients en fonction de leur statut VIH.

Il y a eu quelques discussions relatives à la qualité des données. Le GDG a exprimé sa réserve par le fait que les travailleurs de santé pourraient avoir sélectionné dans les groupes de prise en charge centralisée les patients qu'ils pensaient avoir un plus mauvais pronostic. Aucune des études n'a contrôlé ce risque de biais.

Considérations relatives aux sous-groupes

La prise en charge décentralisée peut ne pas être appropriée aux patients qui ont une TB grave, une forme très contagieuse de la maladie, des co-morbidités graves ou des patients dont l'observance du traitement est préoccupante.

Les mesures visant à protéger la sécurité des patients sous schéma thérapeutique de TB-MR, surtout ceux contenant des médicaments nouveaux ou novateurs, doivent être maintenues même dans le contexte de suivi externe.

Ces recommandations en faveur d'une prise en charge décentralisée ne doivent pas exclure une hospitalisation si elle est requise. Cette revue n'a pas inclus de patients ayant besoin d'une intervention chirurgicale.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Les programmes TB nationaux devraient disposer de lignes directrices standardisées afin de déterminer quels patients sont éligibles à la prise en charge décentralisée. La préférence des patients doit être un critère majeur lors de la sélection d'une prise en charge centralisée ou décentralisée.

Une prise en charge décentralisée des patients atteints de TB-MR requiert une supervision appropriée du traitement, une éducation des patients et un soutien social, une formation du personnel, des pratiques de prévention de l'infection et une qualité assurée. Des options de supervision optimale du traitement et des interventions pour l'observance du traitement recommandées à la section 2.1. doivent être envisagées pour les patients TB en prise en charge décentralisée.

Plusieurs des études de la revue ont examiné les coûts du traitement. Les estimations de coût ont cependant été très variables et aucune recommandation concrète n'a pu être faite sur la base du coût. Les ressources requises sont susceptibles de varier car les programmes de traitement de

la TB sont très variables, si bien que les coûts de ces programmes varient d'un pays à l'autre. Le GDG a soulevé plusieurs questions à envisager pour les programmes TB. Bien que l'hospitalisation soit généralement considérée comme plus coûteuse que la prise en charge externe du patient, les coûts de bons programmes externes peuvent également être importants. De plus, les coûts externes peuvent considérablement varier en fonction des services fournis. La prise en charge décentralisée pourrait permettre aux patients de recevoir leur traitement plus rapidement et de ce fait permettrait de faire des économies. Les bénéfices financiers de la prise en charge décentralisée incluraient le fait d'identifier les patients avant qu'ils ne soient gravement malades et requièrent davantage de soins médicaux, tandis que traiter les patients avant que la TB ne puisse être transmise aux contacts serait très bénéfique en termes de santé publique.

Si un patient vit avec une personne d'un groupe à haut risque (c'est-à-dire les personnes VIH-positives ou les jeunes enfants), il peut être problématique de renvoyer le patient chez lui pour son traitement. Cependant, le risque posé à ces groupes à haut risque varie significativement, selon que les programmes TB leur offrent ou pas un traitement préventif. Les études impliquant le traitement préventif de la TB-MR sont en cours.

Un autre problème de mise en œuvre à envisager est qu'il peut être illégal dans certains contextes de traiter les patients TB-MR dans un mode décentralisé, surtout quand le traitement implique des injections. Ces problèmes juridiques doivent être examinés.

Suivi et évaluation

Il n'y a pas de considérations relatives au suivi et évaluation au-delà de celles présentées dans les publications OMS suivantes: "*WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis; 2016 update*" (201), "*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance*" (202) et "*The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance*" (203).



Priorités de recherche

Le GDG a discuté des priorités de recherche et mis l'accent sur un certain nombre de priorités.

1. L'efficacité d'un schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la fluoroquinolone comparé au schéma thérapeutique standard de 6 mois de traitement par 2HRZE/4HR chez les patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments

- Certains sous-groupes pourraient évoluer aussi bien avec un schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la fluoroquinolone (c'est-à-dire des patients ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 18, des personnes ayant une forme non grave, non cavitaire) (204). C'est pourquoi une recherche supplémentaire est requise afin d'évaluer si un schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la fluoroquinolone pourrait ne pas être inférieur au schéma thérapeutique standard dans ces populations.
- La posologie optimale de fluoroquinolone doit être déterminée. Des doses plus élevées pourraient modifier les résultats.
- Déterminer pourquoi certains groupes sont plus susceptibles d'évoluer moins bien avec un schéma thérapeutique de 4 mois contenant de la fluoroquinolone.
- Explorer les mécanismes biologiques de la persistance de *Mycobacterium TB* et de la récurrence de la maladie en dépit de conversions de culture plus rapides avec certains schémas thérapeutiques.
- Davantage de recherche qualitative et de revues systématiques sont requises concernant les valeurs et préférences des patients en ce qui concerne les schémas thérapeutiques de traitement de la TB.

2. L'efficacité des associations de médicaments à dose fixe (FDC) pour le traitement de la TB par comparaison aux médicaments séparés chez les patients ayant une TB sensible aux médicaments

- Une recherche supplémentaire sur les raisons pour lesquelles les FDC n'ont pas montré de bénéfice clair par rapport aux médicaments séparés.
- Des études pharmacocinétique de la biodisponibilité des FDC par rapport à celle des médicaments séparés et un meilleur développement des catégories de poids pour la posologie des médicaments.
- La dose optimale de rifampicine, incluant l'utilisation de différentes formulations de médicaments.
- Des études qualitatives supplémentaires détaillant l'observance de la prise des médicaments.
- Un travail supplémentaire sur les associations de médicaments à doses fixes pour diminuer encore le nombre de comprimés à prendre, surtout pour les patients ayant des co-morbidités.

3. L'efficacité d'une administration intermittente de médicaments TB, à la fois pendant la phase initiale et la phase d'entretien du traitement, comparée au traitement quotidien

- L'utilité et l'efficacité de 5 jours de traitement par semaine contre 7 jours pendant la phase d'entretien (c'est-à-dire sans traitement pendant le week-end).
- La durée optimale de la phase d'entretien.

- Une recherche supplémentaire sur le bénéfice d'une administration trihebdomadaire pendant la phase d'entretien, puisque les différences vues dans cette revue entre l'administration trihebdomadaire et l'administration quotidienne pendant la phase d'entretien sont mineures.
4. *L'efficacité d'une durée de traitement de la TB supérieure à 8 mois comparée à la durée de traitement standard de 6 mois pour les patients co-infectés par le VIH atteints d'une tuberculose pulmonaire sensible aux médicaments*
- Quels sont les facteurs qui peuvent faire que les patients, particulièrement ceux qui vivent avec le VIH, ne répondent pas bien au traitement de la TB (par exemple début tardif du T-ARV, faible taux de CD4, résistance aux médicaments TB, toxicité cumulée des médicaments, interaction des médicaments avec de nouveaux médicaments ARV).
 - Explorer et décrire les facteurs étiologiques à l'origine d'un taux plus élevé de décès et d'effets indésirables chez les patients TB VIH-positifs.
5. *L'utilisation de stéroïdes dans le schéma thérapeutique de traitement de la tuberculose extra pulmonaire*
- La dose optimale de stéroïdes pour la méningite TB (incluant différentes formulations de médicaments).
 - La durée optimale des stéroïdes pour la méningite TB, et si cette durée doit différer selon le stade de la méningite.
 - Les différents effets des stéroïdes sur les personnes qui sont VIH-positives ou VIH-négatives, ou qui sont traités par T-ARV ou non.
 - La relation entre un traitement stéroïde et le risque de cancer – avec une référence à l'étude de Mayosi et al. sur la péricardite (46).
6. *L'efficacité des différentes formes d'interventions visant à améliorer l'observance du traitement*
- Les interventions de soutien au patient et de supervision du traitement qui sont les mieux adaptées aux populations particulières.
 - Les interventions de soutien au patient qui sont les plus efficaces dans les pays à revenu faible et moyen.
 - Une analyse coût - efficacité des différents types d'incitations.
 - Une recherche de l'efficacité du VOT dans les pays à revenu faible et moyen puisque les données disponibles émanent de pays à haut revenu.
 - Quels types de soutien psychologique sont les plus appropriés.
7. *Les bénéfices du traitement des patients TB-MR au sein d'un modèle décentralisé comparé au modèle centralisé*
- Evaluation des risques de transmission de la TB dans différents contextes – c'est-à-dire le traitement centré sur la prise en charge hospitalière ou en centre de consultation externe pose-t-il un risque plus élevé de transmission?
 - D'autres études coût efficacité de la prise en charge décentralisée contre centralisée.
 - De nombreux programmes offrent des soins décentralisés, mais très peu d'entre eux ont publié des données. Les programmes doivent être encouragés à publier ou au moins à recueillir systématiquement les données.



Références

1. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2010 (<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>, accessed 27 February 2017)
2. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e14795.
3. Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'attention des programmes nationaux et autres partenaires 2012. (Document WHO/HTM/TB/2012.1) Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/, accessed 02 March 2017).
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>, accessed 02 March 2017).
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. (Document WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/, accessed 02 March 2017).
6. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 02 March 2017).
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):104951.
8. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (Document WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf, accessed 02 March 2017).
9. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al.; REMoxTB Consortium. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):157787.
10. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al.; OFLOTUB/Gatifloxacin for Tuberculosis Project. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):158898.
11. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S, et al.; RIFAQUIN Trial Team. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1599608.
12. Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, Rahman F, Ramachandran R, Venkatesan P, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One*. 2013;8(7):e67030.
13. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed dose combination anti-tuberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:721–32.
14. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD009913.
15. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001;79(1):61–8.

16. Milán-Segovia RC, Domínguez-Ramírez AM, Jung-Cook H, Magaña-Aquino M, Romero-Méndez MC, Medellín-Garibay SE, et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):145460.
17. Hao LH, Guo SC, Liu CC, Zhu H, Wang B, Fu L, et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):150512.
18. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9):e1000146.
19. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):147181.
20. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P, et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):55863.
21. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(14):141523.
22. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Menon PA, et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):74351.
23. Mfinanga S, Kirenga B, Chanda D, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563–71.
24. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/, accessed 02 March 2017).
25. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, Menzies D. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(9):128899.
26. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A, et al. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/ μ l: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0122587.
27. Xavier Blanc F, Sok T, Laureillard D, Torand L, Rekacewicz D, Nerrienet E, et al. for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–81.
28. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S, et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482–91.
29. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P, et al. for the TIME Study Team. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:377–83.
30. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G Bamber S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPIt Trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):313–24.
31. Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Ole-Nguyaine S, Moon A, et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25(12):1277–85.

32. Sinha S, Shekhar R, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis.* 2012;12:168.
33. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011;365:1492–501.
34. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachega J. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:329.
35. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS.* 2013;27:2577–86.
36. Luetkemeyer A, Kendall M, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson C, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A54221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:423–8.
37. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole S, Adimora A, Behets F, Meyers T. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS.* 2010;24:1341–9.
38. Torok ME, Bich Yen NT, Hong Chau TT, Hoang Mai HT, Phu NP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1374–83.
39. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai.* 1996;79(2):8390.
40. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis.* 1994;75(3):203-7.
41. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009;103(7):62534.
42. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1997;99(2):22631.
43. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351(17):174151.
44. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD000526. Review.
45. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):22337.
46. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F, et al.; IMPI Trial Investigators. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014;18;371(12):112130.
47. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart.* 2000;84(2):1838.
48. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr.* 2006;17(5):2338.
49. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J.* 1959;33:8107.
50. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet.* 1988;2(8614):75964.

51. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*. 1987;2(8573):141822.
52. Ananthkrishnan R, Kumar K, Ganesh M, Kumar AM, Krishnan N, Swaminathan S, et al. The profile and treatment outcomes of the older (aged 60 years and above) tuberculosis patients in Tamilnadu, South India. *PLoS One*. 2013;8(7):e67288.
53. Bhagat VM, Gattani PL. Factors affecting tuberculosis retreatment defaults in Nanded, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41(5):11537.
54. Hamusse SD, Demissie M, Teshome D, Lindtjørn B. Fifteen-year trend in treatment outcomes among patients with pulmonary smear-positive tuberculosis and its determinants in Arsi Zone, Central Ethiopia. *Glob Health Action*. 2014;7:25382.
55. Huang FL, Jin JL, Chen S, Zhou Z, Diao N, Huang HQ, et al. MTBDRplus results correlate with treatment outcome in previously treated tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(3):31925.
56. Jones-López EC, Ayakaka I, Levin J, Reilly N, Mumbowa F, Dryden-Peterson S, et al. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1000427.
57. Joseph N, Nagaraj K, Bhat J, Babu R, Kotian S, Ranganatha Y, et al. Treatment outcomes among new smear positive and retreatment cases of tuberculosis in Mangalore, South India a descriptive study. *Australas Med J*. 2011;4(4):1627.
58. McGreevy J, Jean Juste MA, Severe P, Collins S, Koenig S, Pape JW, Fitzgerald DW. Outcomes of HIV-infected patients treated for recurrent tuberculosis with the standard retreatment regimen. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(6):8415.
59. Mehra RK, Dhingra VK, Nish A, Vashist RP. Study of relapse and failure cases of CAT I retreated with CAT II under RNTCP--an eleven year follow up. *Indian J Tuberc*. 2008;55(4):18891.
60. Mpagama SG, Lekule IA, Mbuya AW, Kisonga RM, Heysell SK. The influence of mining and human immunodeficiency virus infection among patients admitted for retreatment of tuberculosis in northern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(2):2125.
61. Mukherjee A, Khandelwal D, Singla M, Lodha R, Kabra SK. Outcomes of category II anti-tuberculosis treatment in Indian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):11537.
62. Mukhopadhyay S, Sarkar AP, Sarkar S. A study on factors influencing treatment outcome of failure patients receiving DOTS in a district of West Bengal. *Indian J Public Health*. 2010;54(1):213.
63. Nabukenya-Mudiope MG, Kawuma HJ, Brouwer M, Mudiope P, Vassall A. Tuberculosis retreatment "others" in comparison with classical retreatment cases; a retrospective cohort review. *BMC Public Health*. 2015;15:840.
64. Nacef L, Saighi O. Pulmonary tuberculosis relapses: a report of 44 cases. *Eur Respir J*. 2011;38:2603.
65. Panigatti P, Ratageri VH, Shivanand I, Madhu PK, Shepur TA. Profile and outcome of childhood tuberculosis treated with DOTS an observational study. *Indian J Pediatr*. 2014;81(1):914.
66. Rama Prakasha S, Suresh G, Ivor Peter D'sa, Shobha Shetty S, Ganesh Kumar S, Manamohan Shetty. Public private partnership as a treatment strategy for tuberculosis under DOTS in coastal south India. *Nitte University Journal of Health Science*. 2012;1:235.
67. Sarpal SS, Goel NK, Kumar D, Janmeja AK. Treatment outcome among the retreatment tuberculosis (TB) patients under RNTCP in Chandigarh, India. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):536.
68. Sharma S, Sarin R, Khalid UK, Singla N, Sharma PP, Behera D. The DOTS strategy for treatment of paediatric pulmonary tuberculosis in South Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(1):7480.
69. Sharma SK, Soneja M, Prasad KT, Ranjan S. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in north India. *Indian J Med Res*. 2014;139(1):15460.

70. Takarinda KC, Harries AD, Srinath S, Mutasa-Apollo T, Sandy C, Mugurungi O. Treatment outcomes of adult patients with recurrent tuberculosis in relation to HIV status in Zimbabwe: a retrospective record review. *BMC Public Health*. 2012;13:12:124.
71. Wahome E, Makori L, Gikera M, Wafula J, Chakaya J, Edginton ME, Kumar AM. Tuberculosis treatment outcomes among hospital workers at a public teaching and national referral hospital in Kenya. *Public Health Action*. 2013;3(4):3237.
72. Yoshiyama T, Shrestha B, Maharjan B. Risk of relapse and failure after retreatment with the Category II regimen in Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):141823
73. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(9):e1000150.
74. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016. ii:S14733099(16)304078. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.
75. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(5):597-600. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.011.
76. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*. 1995;345(8964):1545-8.
77. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C, et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;5(5):552-7.
78. MacIntyre CR, Goebel K, Brown G V, Skull S, Starr M, Fullinaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(9):848-54.
79. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(6):509-17.
80. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*. 2001;357(9257):664-9.
81. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*. 1998;352(9137):1340-3.
82. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(6):550-4.
83. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci*. 2002;56(1):1921.
84. Akksilp S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(12):1061-5.
85. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(5):409-13.
86. Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS, McGowan JE. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):912-9.
87. Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):662-5.
88. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(8):730-4.

89. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekharam VK, et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc*. 2005;52:73–7.
90. Daniel OJ. Pre- and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct*. 2006;36(3):163–5.
91. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2007 Jul [cited 2014 Apr 8];11(7):762–8.
92. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Heal J*. 2007;13(3):664–9.
93. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. [Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(1):11–22.
94. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al.; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. 2009;10:121.
95. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(3):302–9.
96. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:169.
97. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(4):281–7.
98. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner E, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *South African Med J*. 2014;104(5):362–8.
99. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994;330(17):1179–84.
100. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue chest service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120(5):1514–9.
101. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(2):137–41.
102. Pungrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Trop Med Int Health*. 2002;7(3):271–9.
103. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(5):561–6.
104. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B; DOTS Expansion Team. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(5):544–9.
105. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico. Not all DOTS programs are created equally. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(3):289–92.
106. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S, et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One*. 2008;3(8):e3089.

107. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P, et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):232–7.
108. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37:223–31.
109. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One.* 2014;9(2).
110. Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA, et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One.* 2014;9(3):e92131.
111. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1994; 8(8):1103–8.
112. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:937817.
113. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M, et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self administered therapy in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):215–21.
114. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):458–64.
115. Yen YF, Yen MY, Lin YP, Shih HC, Li LH, Chou P, Deng CY. Directly observed therapy reduces tuberculosis-specific mortality: a population-based follow-up study in Taipei, Taiwan. *PLoS One.* 2013;8(11):e79644.
116. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9 Suppl. 1):86–91.
117. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):800–2.
118. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Heal Syst Res.* 2008;2(2).
119. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action.* 2013;3(3):230–4.
120. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Directly observed therapy.* *Trop Med Int Health.* 1997;2(7):700–4.
121. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J, et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2003;8(3):204–10.
122. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(10):1248–54.
123. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, Dlamini S. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health.* 2004;9(5):559–65.

124. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9514):903–9.
125. Farmer P, Robin S, Ramilus S, Kim J. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*. 1991;6(4):254–60.
126. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al.; Tuberculosis Trials Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1360–6.
127. Soares ECC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS, et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1581–6.
128. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB, et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2013;8(5):1–8.
129. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, Lee JJ; Taiwan Multidrug-Resistant Tuberculosis Consortium TMTC. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(2).
130. Gården B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O, et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci*. 2013;27(1):117–22.
131. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*. 1998;114(5):1239–43.
132. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, Barnsley J, Arenovich T, van Lettow M, et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci*. 2015;10:38.
133. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5443.
134. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Heal Pharm*. 2007;64(5):497–506.
135. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*. 2004;72(4):375–80.
136. Liefoghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(12):1073–80.
137. Baral SC, Aryal Y, Bhattarai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*. 2014;14:46.
138. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*. 2009;339:b4248.
139. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:154.
140. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*. 2010;51(12):957–62.
141. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(11):CD006086.
142. Álvarez Gordillo GC, Alvarez Gordillo J, Dorantes Jimenez J. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Pan Am J Public Heal*. 2003;14(6):402–8.

143. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med.* 2003;56(10):2009–18.
144. Dick J, Lombard C. Shared vision a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(2):181–6.
145. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T, et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):333–9.
146. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):920–5.
147. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C, et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):657–62.
148. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S48–55.
149. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TN do, Fregona G, Hadad DJ, et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saúde Publica.* 2010;44(2):339–43.
150. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9 Suppl. 1):92–8.
151. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9 Suppl. 1):S80–5.
152. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Heal J.* 2003;9(4):709–17.
153. Wares DF, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of Eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(8):732–40.
154. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Ind J Tub.* 2003;50:143–50 (medind.nic.in/ibr/t03/i3/ibr03i3p143.pdf, accessed 02 March 2017).
155. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(7):599–608.
156. Van Den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE, Kibiki GS. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania’s Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1524–9.
157. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(9):838–42.
158. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):90–6.
159. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(5):588–93.
160. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One.* 2012;7(11):e50155.

161. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(3):365–73.
162. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, Langer M. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*. 1990;17(3):253–67.
163. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É, et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique*. 2009;21(5):485–97.
164. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL, et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(4):380–6.
165. Hsieh C, Lin L, Kuo BI, Chiang C, Su W, Shih J. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs*. 2008;17(7):869–75.
166. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(1):84–9.
167. Iribarren S, Beck S, Pearce PF, Chirico C, Etchevarria M, Cardinale D, et al. TextTB: a mixed method pilot study evaluating acceptance, feasibility, and exploring initial efficacy of a text messaging intervention to support TB treatment adherence. *Tuberc Res Treat*. 2013;2013:349394.
168. Krishnaswami K V, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle*. 1981;62(2):103–12.
169. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K, Plipat T. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(6):1444–51.
170. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Health J*. 2003;9(4):702–8.
171. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Ind J Tub*. 1993;40:185–90 (www.lrsitbrd.nic.in/IJT/Year%201993/October%201993/oct1993%20C.pdf).
172. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care*. 1994;32(4):380–9.
173. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(4):313–9.
174. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G, et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med*. 2015;12(9):e1001876.
175. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M, et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health*. 2012;12(1):621.
176. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Ben Amor Y. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;92(6):1271–9.
177. Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(6):320–6.
178. Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: A call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(4):345–9.

179. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed J E Health*. 2012;18(1):24–31.
180. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*. 2013;4(1):34–8.
181. Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S, et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(8):1056–64.
182. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J, et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *Western Pacific Surveillance and Response Journal*. 2013;4(1):19–24.
183. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M, Mei J. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty*. 2012;1(1):9.
184. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):992–7.
185. Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(1):44–8.
186. Tsai WC, Kung PT, Khan M, Campbell C, Yang WT, Lee TF, Li YH. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect*. 2010;61(3):235–43.
187. Bock NN, Sales R, Rogers T, Devoe B. A spoonful of sugar . . . : improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:96–8.
188. Lewin S, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ. Staff training and ambulatory tuberculosis treatment outcomes: a cluster randomized controlled trial in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2005;83(4):250–9.
189. Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson D a, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: An intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):187.
190. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G, et al; Tomsk Tuberculosis Alcohol Working Group. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction*. 2013;108(8):1387–96.
191. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/tb/strategy/en/>, accessed 02 March 2107).
192. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, Lee JJ; Taiwan Multidrug-Resistant Tuberculosis Consortium – TMTC. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients—a retrospective cohort study. *PloS One*. 2013;8:e57719 doi:10.1371/journal.pone.0057719.
193. Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M, et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:4418. doi:10.5588/ijtld.13.0742.
194. Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MI, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:95560. doi:10.5588/ijtld.11.0502.
195. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B, et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:16371. doi:10.5588/ijtld.14.0369.
196. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *TM & IH*. 2016;21:17682. doi:10.1111/tmi.12648.

197. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N, et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:1728. doi:10.5588/ijtld.14.0421.
198. Kerschberger B. Community-based drug resistant TB care: opportunities for scale-up and remaining challenges (unpublished).
199. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest.* 2001;120:3438.
200. Ho J, Byrne A, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralised treatment and care for patients with multidrug-resistant tuberculosis – a systematic review and meta-analysis. 2017. Submitted for publication.
201. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. (Document WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>, accessed 02 March 2017).
202. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. (Document WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/>, accessed 03 March 2017).
203. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. (Document WHO/HTM/TB2014.23). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/tb/features_archive/delamanid/en/, accessed 02 March 2017).
204. Alipanah N, Cattamanchi A, Menzies R, Hopewell PC, Chaisson RE, Nahid P. Treatment of non-cavitary pulmonary tuberculosis with shortened fluoroquinolone-based regimens: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(11):15228.



Annexes





Annexe 1: Experts impliqués dans l'élaboration des lignes directrices

Annexe 1a. Participants à la réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG). Genève, 11-13 juillet 2016

Les membres du GDG

1. Si Thu Aung

Directeur adjoint (TB) et
Gestionnaire du Programme National TB
Département de santé publique
Ministère de la santé
Nay Pyi Taw, Myanmar
(N'a pas pu assister à la réunion)

2. Frank Bonsu

Gestionnaire du Programme National TB
Ministère de la santé
Accra, Ghana

3. Jeremiah Muhwa Chakaya

Clinicien
Gestionnaire du Programme National TB
Kemri, Nairobi, Kenya

4. Lucy Chesire

Nairobi, Kenya

5. Daniela Cirillo

Chef de l'unité des Bactéries pathogènes émergentes
Centre collaborateur de l'OMS
Laboratoire supra national de référence
San Raffaele Scientific Institute
Milan, Italie

6. Poonam Dhavan

Programme de santé des Migrations
Coordinateur du programme de santé des migrations
Organisation internationale des Migrations
Genève, Suisse
(N'a pas pu assister à la réunion)

7. Kelly Dooley

Associate Professor of Medicine,
Pharmacology & Molecular Sciences
Divisions of Clinical Pharmacology &
Infectious Diseases
Center for Tuberculosis Research
Faculty Leader, Janeway Firm of the
Osler Residency Program
Johns Hopkins University School of

Medicine

Baltimore, MD
Etats-Unis d'Amérique

8. Kathy Fiekert

Consultante TB senior
KNCV Tuberculosis Foundation
La Haye
Pays-Bas

9. Paula Fujiwara

Directrice scientifique
Union Internationale contre la Tuberculose et
les Maladies Respiratoires
(L'Union)
Paris, France

10. Mike Frick

TB/HIV Project
Treatment Action Group
New York, NY
Etats-Unis d'Amérique

11. Andrei Mariandyshev

Chef du service de Pneumo phtisiologie
Arkhangelsk
Fédération de Russie

12. Nguyen Viet Nhung

Directeur de l'hôpital national de pneumologie
Directeur du Programme National TB du
Vietnam
Hanoi, Vietnam

13. Ejaz Qadeer

Ministère de la santé
Islamabad, Pakistan

14. Abdul Hamid Salim

Conseiller du programme national TB du
Bangladesh pour le Fonds Mondial et la TB-
MR
Hôpital des lépreux
Compound, Mohakhali
Dhaka, Bangladesh

15. Simon Schaaf

Pédiatre
Pédiatrie et santé de l'enfant
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université de Stellenbosch
Afrique du Sud

16. Holger Schünemann (Chair)

Methodologist
McMaster University, Canada

17. Pedro Guillermo Suarez

Management Sciences for Health
Arlington, VA
Etats-Unis d'Amérique
(N'a pas pu assister à la réunion)

18. Carrie Tudor

Directeur projet TB
International Council of Nurses
Durban, Afrique du Sud

19. Justin Wong Yun Yaw

Chef, Division de la lutte contre les maladies
Ministère de la santé
Jalan Menteri Besar
Brunei

Evaluateurs des bases factuelles

20. Narges Alipanah

Médecin
Santa Clara Valley Medical Center
San Jose, CA
Etats-Unis d'Amérique

21. Lelia Chaisson

Epidemiologist
Infectious Disease Epidemiology
Department of Epidemiology
Johns Hopkins Bloomberg School
of Public Health
Baltimore, MD
Etats-Unis d'Amérique

22. Jennifer Ho

Woolcock Institute of Medical Research
University of Sydney
Australie

23. James Johnston

Evaluation Lead, TB Services
British Columbia Centre for
Disease Control
Vancouver, Columbia Britannique
Canada

24. Dick Menzies

RECRU/ Institut de pneumologie de Montréal
Montréal, Québec
Canada

25. Payam Nahid

Professor
University of California, San Francisco
San Francisco, CA
Etats-Unis d'Amérique

OBSERVATEURS:

26. Amy Bloom

Senior Technical Advisor
Bureau of Global Health
US Agency for International Development
(USAID)
US Agency for International Development
(USAID)
Washington, D.C
Etats-Unis d'Amérique

27. Janet Ginnard

UNITAID
Genève, Suisse

OMS/ Secrétariat du siège

28. Ms Annabel Baddeley, GTB/THC
29. Dr Dennis Falzon, GTB/LDR
30. Dr Giuliano Gargioni, GTB/TSC
31. Dr Nebiat Gebresselassie, GTB/RTE
32. Dr Haileyesus Getahun, THC
33. Ms Licé Gonzalez-Angulo, GTB/RTE
34. Dr Malgorzata Grzemska, GTB/TSC
35. Dr Elizabeth Haraus (GTB/TSC
Consultant)
36. Dr Ernesto Jaramillo, GTB/LDR
37. Dr Avinash Kanchar, GTB/THC
38. Ms Soleil Labelle, GTB/TSC
39. Dr Christian Lienhardt, GTB/RTE
40. Dr Knut Lönnroth, GTB/PSI
41. Dr Fuad Mirzayev, GTB/LDR
42. Dr Linh Nguyen, GTB/TSC
43. Dr Marco Vitoria, VIH/TAC
44. Ms Diana Weil, GTB/PSI
45. Dr Karin Weyer, GTB/LDR
46. Dr Matteo Zignol, GTB/TME

Annexe 1b. Membres du Groupe de Revue externe

No.	Nom	Affiliation	Partenaire
1	Mohammed Aziz	OMS bureau régional Méditerranée orientale	OMS
2	Masoud Dara	OMS bureau régional Europe	OMS
3	Riitta Dlodlo	Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. France	agences techniques/mise en oeuvre du programme
4	Celine Garfin	Ministère de la santé Philippines	programme national/ utilisateur
5	Mirtha del Granado	OMS bureau régional des Amériques	OMS
6	Daniel Kibuga	OMS bureau régional Afrique	OMS
7	Hyder Khursid	OMS bureau régional Asie du Sud Est	OMS
8	Vaira Leimane	Hôpital universitaire de Riga Est, Centre de Tuberculose et maladies pulmonaires. Lettonie	clinicien/utilisateur
9	Nobuyuki Nishikiori	OMS bureau régional Pacifique occidental	OMS
10	Lee Reichman	Faculté de médecine Rutgers New Jersey, Etats-Unis	clinicien/utilisateur
11	Rohit Sarin	Institut national de la TB & des maladies respiratoires, Ministère de la santé, Inde	programme national/ utilisateur
12	Dalene von Delft	TB Proof , Afrique du Sud	représentant des patients
13	Fraser Wares	Royal Dutch Tuberculosis Foundation (KNCV). Pays-Bas	agence technique/mise en oeuvre du programme



Annexe 2. Questions PICO

1. Chez les nouveaux patients TB, un schéma thérapeutique de traitement de moins de 6 mois contenant de la fluoroquinolone est-il aussi efficace que le schéma thérapeutique standard de 6 mois (2HRZE/4HR)?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Les patients TB: <ul style="list-style-type: none">• Nouveaux• Co-infectés par le VIH• Enfants	Agents oraux de première intention plus moxifloxacine ou gatifloxacine ou lévofloxacine	Schéma thérapeutique 2HRZE/4HR (isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide plus éthambutol pendant 2 mois de phase initiale; et isoniazide plus rifampicine pendant 4 mois de phase d'entretien)	<ul style="list-style-type: none">• Guérison ou achèvement du traitement• Echec du traitement• Rechute de la maladie• Délai de conversion de la culture d'expectoration ou du frottis• Amélioration clinique ou radiologique à 8 semaines et à la fin du traitement• Décès• Effets secondaires des médicaments:• Effets secondaires graves• Effets secondaires associés aux fluoroquinolones

2. Chez les patients avec une TB active, l'utilisation d'associations de médicaments à doses fixes (FDC) est-elle aussi efficace que l'utilisation de médicaments séparés formulations?

Population	Intervention 2HRZE/4HR (FDC)	Comparateur 2HRZE/4HR (médicaments séparés)	Résultats
Patients atteints de tuberculose pulmonaire traités par des médicaments de première intention (2HRZE/4HR)	FDC avec isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide plus éthambutol	Médicaments séparés: isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol	<ul style="list-style-type: none">• Guérison ou achèvement du traitement• Echec du traitement ou rechute de la maladie• Décès• Conversion du frottis après 2 mois de traitement• Résistance acquise aux médicaments• Réaction indésirable aux médicaments• Observance et satisfaction des patients

3. Une administration intermittente pendant la phase d'entretien a-t-elle les mêmes résultats qu'une administration quotidienne pour le traitement de la TB pulmonaire sensible aux médicaments ?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients atteints de tuberculose pulmonaire en phase d'entretien du traitement d'une TB sensible aux médicaments	Administration trihebdomadaire des médicaments tout au long du traitement	Administration quotidienne des médicaments tout au long du traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Guérison ou achèvement du traitement • Echec du traitement • Rechute de la maladie • Décès • Résistance acquise aux médicaments parmi les patients qui ont eu une échec ou une rechute

4. Une administration intermittente pendant la phase d'entretien a-t-elle les mêmes résultats que l'administration quotidienne chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire sensible aux médicaments ?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients atteints de tuberculose pulmonaire en phase d'entretien du traitement d'une TB sensible aux médicaments	Administration trihebdomadaire des médicaments tout au long du traitement	Administration quotidienne des médicaments tout au long du traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Guérison ou achèvement du traitement • Echec du traitement • Rechute de la maladie • Décès • Résistance aux médicaments parmi les patients qui ont eu un échec ou une rechute

5. L'initiation du traitement antirétroviral (T-ARV) pendant le traitement de la tuberculose, comparée à l'initiation à la fin du traitement de la tuberculose, améliore-t-elle les résultats parmi les patients tuberculeux co-infectés par le VIH?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients atteints de tuberculose pulmonaire co-infectés par le VIH	Initiation précoce du T-ARV	Initiation tardive du T-ARV	<ul style="list-style-type: none"> • IRIS • Mortalité • Maladie ou décès caractéristique du SIDA • Succès du traitement • Achèvement du traitement • Rechute de la maladie • Effets secondaires des médicaments

6. L'extension du traitement au-delà de 6 mois améliore-t-elle les résultats comparée au schéma thérapeutique standard de 6 mois de traitement parmi les patients atteints de tuberculose pulmonaire co-infectés par le VIH?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients atteints de tuberculose pulmonaire co-infectés par le VIH	6 mois de rifampicine	8 mois ou davantage de rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Echec du traitement • Rechute de la maladie • Décès

7. L'utilisation de corticostéroïdes adjuvants dans la péricardite tuberculeuse offre-t-elle des bénéfices en termes de mortalité et de morbidité?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients avec péricardite tuberculeuse	Agents oraux de première intention plus traitement par corticostéroïdes systémiques	Agents oraux de première intention plus placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Décès • Observance • Péricardite constrictive

8. L'utilisation de corticostéroïdes adjuvants dans la méningite tuberculeuse offre-t-elle des bénéfices en termes de mortalité et de morbidité?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients atteints de méningite tuberculeuse	Agents oraux de première intention plus traitement par corticostéroïdes systémiques	Agents oraux de première intention plus placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Guérison ou achèvement du traitement • Survie • Sans signes de maladie après traitement ; guérison • Acquisition ou amplification d'une résistance aux médicaments • Conversion de cultures ou de frottis pendant le traitement • Effets secondaires des médicaments

9. Pour les patients ayant déjà eu un traitement par médicaments TB de première intention chez qui on envisage un retraitement (après une interruption du traitement ou une récurrence) en l'absence de test de résistance à l'isoniazide ou à la rifampicine, le retraitement empirique avec des médicaments de première intention HRZES (schéma thérapeutique de catégorie II de l'OMS) aboutit-il à des résultats acceptables?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Les patients avec tuberculose active et es antécédents de traitement par médicaments anti-TB de première intention qui ont interrompu leur traitement ou ont une maladie récurrente et ont donc besoin d'un retraitement	Quatre médicaments oraux de première intention plus streptomycine injectable ³²	Pas de comparateur disponible. aucun essai randomisé contrôlé n'est disponible pour cette évaluation ; seules des études d'observation (analyse de cohorte de cas de retraitement) sont disponibles	<ul style="list-style-type: none"> • Guérison ou achèvement du traitement • Survie • Sans signes de maladie après le traitement ; guérison • Acquisition ou amplification d'une résistance aux médicaments • Conversion du frottis ou de la culture pendant le traitement • Effets secondaires des médicaments

32 Cette intervention (connue sous le nom de schéma thérapeutique de catégorie II) a été recommandée dans les lignes directrices précédentes de traitement de la TB de l'OMS pour les patients TB qui ont besoin d'un retraitement en raison d'une interruption de traitement ou d'une récurrence de la maladie. 2HRZES/1HRZE/5HRE or 2HRZES/1HRZE/5(HRE)₃

10. Chez les patients atteints de TB, des interventions visant à promouvoir l'observance du traitement de la TB sont-elles plus ou moins susceptibles d'aboutir aux résultats listés ci-dessous?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Patients sous traitement de TB sensible aux médicaments • Patients sous traitement de MDR-TB • enfants (0-14 ans) et adultes • patients TB infectés par le VIH et non infectés par le VIH 	<p>Toute intervention visant à promouvoir l'observance du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervision du traitement (DOT, traitement virtuel (vidéo) observé) • Mesures visant à améliorer l'observance du traitement (par exemple moniteur numérique de médicaments et/ou SMS ou rappels téléphoniques) • Soutien social (éducatif, psychologique, matériel) • Combinaison des interventions ci-dessus 	<p>pratique de routine³³</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Observance du traitement (ou interruption du traitement due à une non observance) • Résultats du traitement conventionnel de la TB: guérison ou achèvement du traitement, échec, rechute, survie/décès • Effets secondaires des médicaments TB (gravité, type, organe concerné) • Coût pour le patient (incluant les coûts médicaux directs ainsi que d'autres coûts comme le transport, la perte de revenus liée à la maladie/l'incapacité) • Coût pour les services de santé

33 Pratique de routine: la récupération régulière des médicaments TB et la consultations avec un médecin ou d'autres agents de santé sont disponibles au besoin; le traitement de la TB est gratuit; les informations essentielles/l'éducation sanitaire liée au traitement de la TB sont fournis.

11. Le traitement et la prise en charge décentralisés des patients TB-MR sont ils plus ou moins susceptibles d'aboutir aux résultats listés ci-dessous?

Population	Intervention	Comparateur	Résultats
Patients sous traitement TB-MR	<p>Traitement et prise en charge décentralisés (fournis par des centres de santé non spécialisés ou périphériques ; par des travailleurs de santé communautaires, des bénévoles communautaire ou des soutiens au traitement)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOT et soutien au patient • Injection pendant la phase intensive • Soins spécialisés pour les co-morbidités (par exemple VIH, diabète, pneumopathie chronique ou autres conditions affectant la fonction auditive, la fonction rénale, la fonction hépatique, les problèmes neurologiques et ophtalmologiques) 	Traitement et prise en charge assurés seulement par des centres ou des équipes spécialisés dans la TB résistante aux médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Observance du traitement (ou interruption du traitement due à une non observance) • Résultats du traitement conventionnel de la TB: guérison ou achèvement du traitement, échec, rechute, survie/décès • Effets secondaires des médicaments TB (gravité, type, organe concerné) • Acquisition (amplification) d'une résistance aux médicaments • Coût pour le patient (incluant les coûts médicaux directs ainsi que d'autres coûts comme le transport, la perte de revenus liée à la maladie/l'incapacité) • Coût pour les services de santé





**Organisation
mondiale de la Santé**

Organisation mondiale de la Santé
20 Avenue Appia, 1211-Genève-27, Switzerland

Web : www.who.int/tb
Centre d'information des ressources HTM : tbdocs@who.int

ISBN 978-92-4-255000-9

