

TUBERCULOSE

Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers,
techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé

Edition 2014



Tuberculose

Guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers,
techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé

Edition 2014

Auteurs :

Francis Varaine
Michael L. Rich

Responsable d'édition :

Véronique Grouzard

Avec la participation de :**PIH**

Amy Elizabeth Barrera-Cancedda, Salmaan Keshavjee, Carole Mitnick, Joia Mukherjee, Anne Peruski, Kwonjune Seung

MSF

Elisa Ardizzoni, Saar Baert, Suna Balkan, Karen Day, Philipp Ducros, Gabriella Ferlazzo, Cecilia Ferreyra, Marianne Gale, Pamela Hepple, Myriam Henkens, Cathy Hewison, Northan Hurtado, Frauke Jochims, Jean Rigal, Joannie Roy, Peter Saranchuk, Clara Van Gulik, Carole Zen Ruffinen

Publié par :

Médecins Sans Frontières
Partners In Health

Traduction :

Véronique Grouzard
Francis Varaine

Conception et mise en page :

Evelyne Laissu

© Médecins Sans Frontières, 2014

Tous droits de reproduction, de traduction et d'adaptation réservés pour tous pays.

Médecins Sans Frontières et Partners In Health. Tuberculose : guide pratique pour les médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Edition 2014.

ISBN : 2-906498-95-5

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium tuberculosis*. Elle affecte habituellement les poumons mais peut toucher d'autres organes. La maladie est devenue rare dans les pays riches mais reste un problème majeur de santé publique dans les pays à revenu faible et moyen.

On estime qu'entre les années 2000 et 2010, 8 à 9 millions de nouveaux cas de tuberculose sont apparus chaque année. Environ 1,5 million de personnes meurent de tuberculose chaque année. Chez les adultes, la tuberculose est la deuxième cause de décès par maladie infectieuse (après le sida), avec 95% des décès survenant dans les pays à faible revenu. Dans ces pays, la tuberculose est un problème majeur chez les enfants et plus de 100 000 d'entre eux en meurent chaque année.

Le traitement de la tuberculose reste une contrainte pour les patients et une lourde charge pour le système de santé. La tuberculose pharmacosensible nécessite au moins six mois de traitement sous surveillance étroite. Un traitement de tuberculose multirésistante dure près de deux ans, avec des médicaments mal tolérés et moins efficaces. Dans la plupart des régions du monde, le diagnostic repose encore essentiellement sur la microscopie directe, inapte à détecter un grand nombre de patients. Le vaccin par le BCG, développé il y a près d'un siècle, ne confère qu'une protection partielle.

Après 40 ans de progrès minimes en matière de diagnostic et de traitement, il existe des raisons d'espérer. Quelques nouveaux médicaments sont en phase finale de développement. Un nouveau test moléculaire pour le diagnostic rapide de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine, qui peut dans une certaine mesure être utilisé de manière décentralisée, a été récemment introduit. Malgré d'indéniables progrès, il reste encore beaucoup à faire pour que les patients aient accès aux nouveaux outils et médicaments dont ils ont besoin. De plus, il n'existe pas encore de test diagnostique réalisable « au lit du patient » et peu de progrès ont été faits dans la recherche d'un vaccin plus efficace.

La prise en charge des patients n'implique pas nécessairement un programme vertical. Elle doit être intégrée aux autres activités médicales afin d'offrir une prise en charge complète et intégrée, même si le nombre de patients traités est relativement faible.

Ce guide a été élaboré conjointement par Médecins Sans Frontières et Partners in Health. Il a pour but d'aider les cliniciens et autres personnels de santé à prendre en charge des patients tuberculeux dans leur globalité. Le guide aborde la prise en charge des différentes formes de tuberculose : pharmacosensible et pharmacorésistante, chez les enfants et chez les patients co-infectés par le VIH.

Les remarques sont à adresser à :

Médecins Sans Frontières – Guides
8, rue Saint Sabin – 75011 Paris
Tél. : +33(0)1.40.21.29.29
Fax : +33(0)1.48.06.68.68
e.mail : guide.tuberculosis@msf.org

Ce guide est également disponible sur les sites www.msf.org et www.pih.org. Il est recommandé de consulter régulièrement ces sites où sont publiées les mises à jour de cette édition.

Table des matières

Abréviations et acronymes.....	11
Chapitre 1 : Introduction et épidémiologie	
1.1 Caractéristiques de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15
1.2 Transmission	15
1.3 Evolution du bacille dans l'organisme.....	16
1.3.1 <i>Primo-infection</i>	16
1.3.2 <i>Tuberculose (TB) évolutive</i>	17
1.3.3 <i>Facteurs de risque de développer une TB évolutive</i>	17
1.4 Pronostic	18
1.5 Facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB	18
1.5.1 <i>Développement socio-économique</i>	18
1.5.2 <i>Traitement antituberculeux</i>	18
1.5.3 <i>Infection par le VIH</i>	18
1.5.4 <i>Vaccination par le BCG</i>	19
1.5.5 <i>Autres facteurs</i>	19
1.6 Indicateurs épidémiologiques	19
1.7 Estimation du fardeau de la TB dans le monde	20
1.8 TB pharmacorésistante dans le monde.....	20
Chapitre 2 : Aspects cliniques	
2.1 Tuberculose pulmonaire (TBP).....	25
2.2 Tuberculose extrapulmonaire (TBEP)	26
2.2.1 <i>Tuberculose ganglionnaire</i>	26
2.2.2 <i>Méningite tuberculeuse</i>	26
2.2.3 <i>Tuberculose osseuse et articulaire</i>	27
2.2.4 <i>Tuberculose urogénitale</i>	27
2.2.5 <i>Tuberculose abdominale</i>	27
2.2.6 <i>Pleurésie tuberculeuse</i>	28
2.2.7 <i>Péricardite tuberculeuse</i>	28
2.2.8 <i>Tuberculose cutanée</i>	28
2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire.....	28
2.4 Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH.....	29
2.5 Résumé des présentations cliniques de la TB	30
Chapitre 3 : Examens para-cliniques	
3.1 Examen microscopique des crachats	35
3.2 Culture.....	35
3.3 Antibiogramme (technique phénotypique)	36

3.4 Techniques moléculaires	36
3.4.1 PCR en temps réel (test Xpert MTB/RIF)	36
3.4.2 Line probe assay (LPA)	37
3.5 Résumé des examens bactériologiques	38
3.6 Indications de l'antibiogramme	39
3.7 Imagerie	39
3.7.1 Radiographie	39
3.7.2 Echographie	40
3.8 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	40
3.9 Test de libération de l'interféron gamma (TLI)	41
3.10 Biopsies, analyse des liquides biologiques et autres examens	41
3.10.1 Biopsies et aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)	41
3.10.2 Analyse des liquides biologiques	42
3.10.3 Autres examens biologiques	43

Chapitre 4 : Algorithmes pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (TBP) chez les adultes et les adolescents

4.1 Utilisation des algorithmes	49
4.1.1 Evaluation clinique	49
4.1.2 Réponse clinique	49
4.2 Algorithmes pour adultes et adolescents	49

Chapitre 5 : Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

5.1 Introduction	59
5.2 Spécificités de la tuberculose chez l'enfant	59
5.3 Démarche diagnostique	59
5.4 Eléments clé du diagnostic	60
5.4.1 Eléments à rechercher à l'interrogatoire	60
5.4.2 Examen clinique	60
5.4.3 Ré-évaluation et suivi	60
5.4.4 Test VIH	61
5.4.5 Investigations	61
5.5 Prélèvement d'échantillons de crachats chez l'enfant	61
5.6 Algorithmes diagnostiques pédiatriques	62

Chapitre 6 : Dépistage actif de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH

6.1 Stratégie de dépistage actif	69
6.2 Objectifs du dépistage systématique	69
6.2.1 Détection et traitement précoce d'une TB évolutive	69
6.2.2 Identification des patients éligibles pour un traitement préventif par l'isoniazide (TPI)	69

Chapitre 7 : Définitions de cas pour notification

7.1 Définition d'un cas de tuberculose	73
7.2 Antécédents de traitement antituberculeux	73
7.3 Localisation de la maladie	73

7.4 Statut bactériologique	74
7.4.1 <i>Détection de M. tuberculosis</i>	74
7.4.2 <i>Sensibilité/résistance de la souche</i>	74
7.5 Statut VIH	75
7.6 Autres co-morbidités	75
7.7 Résumé des définitions de cas	75

Chapitre 8 : Médicaments antituberculeux et schémas thérapeutiques

8.1 Introduction	79
8.1.1 <i>Codification des schémas thérapeutiques</i>	79
8.1.2 <i>Approches thérapeutiques</i>	80
8.2 Formulations des médicaments antituberculeux	80
8.2.1 <i>Associations à doses fixes (ADF)</i>	80
8.2.2 <i>Médicaments monocomposés</i>	81
8.2.3 <i>Formulations pédiatriques</i>	81
8.3 Antituberculeux de qualité garantie	81
8.4 Posologie des antituberculeux	82
8.5 Résistance croisée	82

Chapitre 9 : Traitement de la tuberculose pharmacosensible

9.1 Schémas thérapeutiques standards de première ligne	87
9.1.1 <i>Nouveaux patients</i>	87
9.1.2 <i>Patients précédemment traités</i>	88
9.2 Situations particulières	89
9.2.1 <i>Femmes</i>	89
9.2.2 <i>Enfants</i>	89
9.3 Utilisation des corticoïdes	90
9.4 Suivi des patients sous traitement de première ligne	90
9.4.1 <i>Consultations cliniques</i>	90
9.4.2 <i>Examens bactériologiques</i>	91
9.4.3 <i>Entretien d'information au patient/consultations d'adhérence</i>	92
9.4.4 <i>Calendrier de suivi des patients</i>	92
9.5 Prise en charge des effets indésirables des traitements de première ligne	93
9.5.1 <i>Approche symptomatique</i>	93
9.5.2 <i>Réactions d'hypersensibilité cutanée ou généralisée</i>	94
9.5.3 <i>Hépatotoxicité</i>	94
9.5.4 <i>Neuropathies périphériques induites par l'isoniazide</i>	95
9.6 Conduite à tenir après interruption d'un traitement de première ligne	95
9.6.1 <i>Nouveaux patients sous traitement de première ligne</i>	96
9.6.2 <i>Patients en retraitement de première ligne</i>	97

Chapitre 10 : Traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR)

10.1 Conception des schémas thérapeutiques pour la TB-MR	101
10.2 Sélection des antituberculeux pour le traitement de la TB-MR	101
10.3 Construction d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR	104

10.4 Durée du traitement de la TB-MR	107
10.4.1 <i>Phase d'attaque</i>	107
10.4.2 <i>Durée du traitement</i>	107
10.5 Suivi des patients traités pour une TB-MR	108
10.6 Prise en charge des effets indésirables des traitements de deuxième ligne	109
10.7 Place de la chirurgie	110
10.8 Prise en charge des échecs de traitement et soins palliatifs	110
10.9 Situations particulières	111
10.9.1 <i>Femmes enceintes</i>	111
10.9.2 <i>Femmes allaitantes</i>	111
10.9.3 <i>Femmes en âge de procréer</i>	112
10.9.4 <i>Enfants</i>	112
10.9.5 <i>Tuberculose extrapulmonaire pharmacorésistante</i>	112
10.9.6 <i>Insuffisance rénale</i>	112
10.10 Traitement de la tuberculose ultrarésistante (TB-UR)	113
 Chapitre 11 : Traitement de la tuberculose mono- et polyrésistante aux médicaments (TB-PR)	
11.1 Schémas thérapeutiques	119
11.1.1 <i>Choix du schéma thérapeutique</i>	119
11.1.2 <i>PR Schéma A pour les cas présentant une résistance à H ou HS</i>	120
11.1.3 <i>PR Schéma B pour les cas présentant une résistance à HE ou HES</i>	120
11.1.4 <i>PR Schéma C pour les cas présentant une résistance à R ou RS ou RE ou RES</i>	121
11.2 Algorithmes de traitement pour la TB-PR	121
 Chapitre 12 : Prise en charge des patients co-infectés par la TB et le VIH	
12.1 Dépistage du VIH chez les patients tuberculeux (cas connus et suspects)	129
12.2 Prévention des infections opportunistes	129
12.3 Régimes thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH	129
12.4 Traitement concomitant de la TB et du VIH	129
12.5 Interactions médicamenteuses	130
12.5.1 <i>Antituberculeux et antirétroviraux</i>	130
12.5.2 <i>Autres interactions médicamenteuses</i>	132
12.6 Toxicités additives des antituberculeux et antirétroviraux	132
12.7 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)	133
12.8 Co-infection TB-VIH chez l'enfant	133
12.9 Co-infection TB-VIH chez la femme enceinte	134
12.10 Infection par le VIH et TB pharmacorésistante	134
 Chapitre 13 : Adhérence thérapeutique	
13.1 Délivrance du traitement et accompagnement du patient	139
13.2 Facteurs influençant l'adhérence	139
13.2.1 <i>Facteurs liés au patient</i>	139
13.2.2 <i>Facteurs liés au traitement</i>	140
13.2.3 <i>Facteurs liés à l'environnement thérapeutique</i>	140

13.3 Soutien aux patients	140
13.4 Soutien renforcé aux patients atteints de TB pharmacorésistante	141

Chapitre 14 : Prévention de la transmission de la tuberculose dans les structures de santé

14.1 Introduction	145
14.2 Mise en œuvre des stratégies de lutte contre la transmission	145
14.2.1 <i>Praticien de la lutte contre les infections</i>	145
14.2.2 <i>Comité d'hygiène</i>	145
14.2.3 <i>Plan de prévention</i>	145
14.3 Mesures administratives	146
14.3.1 <i>Triage des patients</i>	146
14.3.2 <i>Circulation des patients, accompagnants et visiteurs</i>	147
14.3.3 <i>Isolement des patients hospitalisés</i>	147
14.3.4 <i>Formation du personnel</i>	147
14.4 Mesures environnementales	148
14.4.1 <i>Ventilation</i>	148
14.4.2 <i>Considérations architecturales</i>	148
14.4.3 <i>Désinfection de l'air par les ultraviolets</i>	149
14.4.4 <i>Zones justifiant des précautions particulières</i>	149
14.5 Mesures de protection individuelle	150
14.5.1 <i>Masques de protection respiratoire</i>	150
14.5.2 <i>Masques chirurgicaux</i>	150
14.6 Hygiène hospitalière	150
14.6.1 <i>Hygiène et désinfection</i>	150
14.6.2 <i>Gestion des déchets</i>	151
14.7 Patients traités à domicile	151

Chapitre 15 : Suivi du personnel exposé à la tuberculose

15.1 Examen initial	157
15.2 Vaccination par le BCG	157
15.3 Suivi	158

Chapitre 16 : Chimio prophylaxie

16.1 Traitement préventif par l'isoniazide (TPI)	163
16.2 Intérêt et limites du TPI	163
16.3 TPI chez les enfants	163
16.3.1 <i>Nouveau-nés de mères présentant une tuberculose évolutive</i>	163
16.3.2 <i>Enfants de moins de 5 ans en contact avec un patient tuberculeux</i>	164
16.4 TPI chez les patients infectés par le VIH	164
16.4.1 <i>Adultes et adolescents infectés par le VIH</i>	164
16.4.2 <i>Enfants exposés au VIH ou infectés par le VIH</i>	164
16.4.3 <i>Personnel de santé infecté par le VIH</i>	165
16.5 Chimio prophylaxie et tuberculose pharmacorésistante	165

Chapitre 17 : Suivi et évaluation

17.1 Introduction	169
17.2 Définitions des résultats de traitement	169
17.2.1 <i>Résultats intermédiaires pour la TB pharmacosensible et multirésistante</i>	169
17.2.2 <i>Résultats finaux pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante</i>	169
17.3 Outils d'enregistrement	171
17.3.1 <i>Carte de traitement et registre des TB pharmacosensibles</i>	171
17.3.2 <i>Carte de traitement et registre des TB pharmacorésistantes</i>	171
17.3.3 <i>Formulaires et registres de laboratoire</i>	172
17.3.4 <i>Drug-O-Gram</i>	172
17.4 Rapports	172
17.4.1 <i>Rapport de détection et inclusion des cas de TB</i>	172
17.4.2 <i>Rapport de détection et inclusion des cas de TB pharmacorésistante</i>	174
17.4.3 <i>Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante</i>	175
17.4.4 <i>Résultats finaux du traitement pour la TB</i>	176
17.5 Fonctionnement	177
17.5.1 <i>Organisation des soins</i>	178
17.5.2 <i>Procédures</i>	180
17.5.3 <i>Ressources humaines</i>	181
Annexes	183
Doses journalières des antituberculeux chez les patients ≥ 30 kg (tableau)	303

Abréviations et acronymes

ADF	Association à dose fixe	Km	Kanamycine
Amk	Amikacine	Lfx	Lévofoxacine
Amx/Clv	Amoxicilline/acide clavulanique	LPA	Line probe assay
ARV	Antirétroviral	Lzd	Linézolide
BAAR	Bacille acido-alcoolo-résistant	Mfx	Moxifloxacine
BCG	Bacille de Calmette et Guérin	MGIT	Tube indicateur de croissance mycobactérienne (<i>Mycobacteria growth indicator tube</i>)
Bdq	Bédaquiline	MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
CAH	Changements d'air par heure	MODS	Observation au microscope de la sensibilité des médicaments (<i>Microscopic observation of drug susceptibility</i>)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Mpm	Méropénème
CFG	Champs au fort grossissement	MR	Multirésistance
Cfz	Clofazimine	NNRTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
Cm	Capréomycine	NRTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
CMX	Cotrimoxazole	Ofx	Ofloxacine
CPC	Chlorure de cétylpyridinium	OMS	Organisation mondiale de la Santé
Cs	Cyclosérine	PAS	Acide para-aminosalicylique
DOT	Thérapie sous observation directe (<i>Directly observed therapy</i>)	PCP	Pneumocystose
ATBG	Antibiogramme	PCR	Réaction en chaîne par polymérase (<i>Polymerase chain reaction</i>)
E	Ethambutol	PO	Voie orale (per os)
ECG	Electrocardiogramme	Pto	Prothionamide
Eto	Ethionamide	R	Rifampicine
FNAC	Aspiration cytologique à l'aiguille fine (<i>fine needle aspiration cytology</i>)	RAI	Risque annuel d'infection
FQ	Fluoroquinolone	Rfb	Rifabutine
H	Isoniazide	RR	Résistance à la rifampicine
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine	Rx	Radiographie
IM	Intramusculaire	S	Streptomycine
Imp/Cln	Impipénème/cilastatine	TAR	Thérapie antirétrovirale
IP	Inhibiteur de la protéase		
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		

TB	Tuberculose
TBEP	Tuberculose extrapulmonaire
TB-MR	Tuberculose multirésistante
TB-UR	Tuberculose ultrarésistante
TFG	Taux de filtration glomérulaire
TFH	Tests de la fonction hépatique
Thz	Thioacétazone
TLA	Agar en couche mince (<i>Thin-layer agar</i>)
TPI	Traitement préventif par l'isoniazide
TPC	Traitement préventif par le cotrimoxazole
TSH	Thyréostimuline (<i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
UICTMR	Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
UR	Ultrarésistance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Pyrazinamide

Chapitre 1 :

Introduction et épidémiologie

1.1	Caractéristiques de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15
1.2	Transmission	15
1.3	Evolution du bacille dans l'organisme	16
1.3.1	<i>Primo-infection</i>	16
1.3.2	<i>Tuberculose (TB) évolutive</i>	17
1.3.3	<i>Facteurs de risque de développer une TB évolutive</i>	17
1.4	Pronostic	18
1.5	Facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB	18
1.5.1	<i>Développement socio-économique</i>	18
1.5.2	<i>Traitement antituberculeux</i>	18
1.5.3	<i>Infection par le VIH</i>	18
1.5.4	<i>Vaccination par le BCG</i>	19
1.5.5	<i>Autres facteurs</i>	19
1.6	Indicateurs épidémiologiques	19
1.7	Estimation du fardeau de la TB dans le monde	20
1.8	TB pharmacorésistante dans le monde	20

1.1 Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*

Les mycobactéries sont des petits bacilles en forme de bâtonnets pouvant provoquer différentes maladies chez l'être humain. Elles peuvent être divisées en 3 grands groupes :

- Complexe *Mycobacterium tuberculosis* : ce groupe comprend *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* et *M. canetti*. Elles peuvent provoquer la "tuberculose" (TB) chez l'homme. Les cas de TB sont dus en grande majorité à *M. tuberculosis*, les autres organismes étant relativement rares. Leur traitement est similaire (mais *M. bovis* est naturellement résistant au pyrazinamide et *M. africanum* naturellement résistant à la thioacétazone). Ce guide ne traite que la maladie due au complexe *Mycobacterium tuberculosis*.
- *Mycobacterium leprae* est l'agent causal de la lèpre.
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) : ce groupe comprend toutes les autres mycobactéries potentiellement pathogènes pour l'être humain. Les MNT peuvent parfois provoquer des manifestations cliniques (au niveau des poumons, de la peau, des os ou des ganglions lymphatiques) similaires à celles de la TB. La plupart des MNT existe dans l'environnement. En général, elles ne sont pas transmises de personne à personne et ne sont pas pathogènes chez les personnes dont le système immunitaire est intact ou le tissu pulmonaire sain.

Toutes les mycobactéries sont des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) et sont nommés ainsi du fait de la technique de coloration utilisée pour l'examen microscopique des tissus ou crachats (coloration de Ziehl-Neelsen, Chapitre 3).

M. tuberculosis se multiplie plus lentement que la majorité des bactéries, c'est pourquoi l'évolution de la TB est plus lente (la maladie se déclare des semaines voire des mois ou des années après l'infection) que celle de la plupart des autres infections bactériennes.

M. tuberculosis est une bactérie aérobique stricte ; elle se multiplie mieux dans les tissus pulmonaires (en particulier au niveau de l'apex où les concentrations en oxygène sont élevées) que dans les organes plus profonds.

1.2 Transmission

La transmission du bacille est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérienne. La source de l'infection est un patient ayant une TB pulmonaire (TBP) ou laryngée, qui expectore des bacilles. En toussant, en parlant ou en éternuant, le patient produit de fines gouttelettes infectieuses. Le diamètre de ces gouttelettes est d'environ 1 à 5 microns—environ 1-5/1000 de millimètre. Elles peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures, selon l'environnement.

La contamination se produit lors de l'inhalation des gouttelettes infectieuses. La lumière solaire, les rayons UV et la ventilation sont des moyens efficaces de décontamination de l'environnement (Chapitre 14).

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents. L'inoculation cutanée ou muqueuse est rare, toutefois des cas ont été observés chez le personnel de laboratoire. Rarement, une contamination digestive par *M. bovis* peut survenir suite à la consommation de lait de vache.

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique direct des crachats sont de loin les plus contagieux. Ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique sont moins contagieux. Les patients dont la microscopie et la culture de crachats sont négatifs ne sont habituellement pas contagieux.

Les patients souffrant de primo-infection (patients infectés par *M. tuberculosis* mais qui n'ont développé de maladie évolutive) ne sont pas contagieux. Les cas de TB extrapulmonaires (TBEP) ne le sont qu'exceptionnellement. En général, les enfants sont moins contagieux que les adultes, probablement parce qu'ils toussent peu, produisent peu de crachats et ont une charge bacillaire plus faible.

Une personne exposée à un patient tuberculeux contagieux n'est pas nécessairement infectée par *M. tuberculosis*. La probabilité de transmission du bacille dépend de trois facteurs :

Contagiosité du patient-source (facteur le plus important) :

- Statut bactériologique : les patients ayant un frottis positif sont les plus contagieux ;
- Virulence du bacille tuberculeux : certaines souches sont hautement transmissibles (et/ou plus susceptibles de provoquer une TB évolutive).

Environnement dans lequel a lieu l'exposition :

- Le plein air et l'ensoleillement sont des conditions dans lesquelles la transmission est moins susceptible de se produire ; à l'inverse, les petites pièces et les pièces non ventilées sont des conditions favorables à la transmission.
- La proximité entre la personne et le patient (p.ex. dormir aux côtés du patient ou dormir à 20 mètres) joue également un rôle important.

Durée de l'exposition :

Les personnes en contact étroit avec des patients tuberculeux sont les plus à risque d'être infectées par *M. tuberculosis*. Les contacts étroits peuvent être des membres de la famille, colocataires, amis, collègues ou toute personne qui passe plusieurs heures par jour avec le patient alors que celui-ci est contagieux.

Le meilleur moyen d'interrompre la transmission est de placer les patients, le plus rapidement possible, sous traitement antituberculeux efficace. Le délai nécessaire pour qu'un patient atteint de TB devienne non contagieux une fois que le traitement a débuté n'est pas formellement établi. Cependant, une fois qu'un traitement efficace est débuté, aussi longtemps que le patient le suit correctement, il est largement démontré que la contagiosité peut rapidement diminuer, même après quelques jours^{1,2,3}.

On estime qu'un patient atteint de TB à frottis positif non diagnostiquée et non traitée contamine 10 à 20 personnes par an (avec des variations selon le style de vie et l'environnement).

1.3 Evolution du bacille dans l'organisme

Quand une personne inhale des gouttelettes contenant *M. tuberculosis*, la plupart des gouttelettes de grande taille se logent dans les voies respiratoires supérieures (nez et gorge) où il est peut probable que l'infection se développe. En revanche, des gouttelettes de petite taille peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires où l'infection peut alors se développer.

1.3.1 Primo-infection

Après la contamination, *M. tuberculosis* se multiplie lentement dans l'organisme, le plus souvent dans les alvéoles terminales des poumons (foyer primaire) et dans les ganglions des aires de drainage correspondantes : c'est la primo-infection. Le foyer primaire et l'adénopathie hilare constituent le complexe primaire.

En 1 à 2 mois, grâce aux lymphocytes et macrophages (immunité cellulaire), le foyer primaire est circonscrit, encapsulé et centré par une zone de nécrose parenchymateuse (nécrose caséeuse). C'est à ce moment qu'apparaît l'immunité tuberculeuse spécifique et que l'on observe le virage de la réaction cutanée à la tuberculine^{4,5}. Ce stade est habituellement asymptomatique ; les réactions d'hypersensibilité sont rares mais possibles.

Remarque : le foyer primaire est une petite zone d'inflammation granulomateuse située au niveau des alvéoles. Il n'est généralement pas décelable à la radiographie sauf s'il se calcifie ou s'il est de taille significative

Dans la majorité des cas (90 à 95% des cas chez les patients VIH négatifs), la lésion pulmonaire cicatrise progressivement. Dans 5 à 10% des cas, la lésion évolue vers une TB évolutive soit par extension de la lésion et/ou dissémination par voie lymphatique ou sanguine, soit par réactivation (souvent plusieurs années après) des lésions primaires ou secondaires.

1.3.2 Tuberculose évolutive

Avant que l'immunité ne s'installe, les bacilles provenant du complexe primaire peuvent être transportés et disséminés dans l'organisme via le système lymphatique ou la circulation sanguine. Les foyers secondaires contenant des bacilles peuvent se constituer, en particulier dans les poumons, ganglions lymphatiques, membranes séreuses, méninges, os et reins. Dès que la réponse immunitaire est activée, la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Pourtant, des bacilles peuvent rester latents dans les foyers secondaires pendant des mois voire des années⁶.

Différents facteurs peuvent réduire l'immunité (p.ex. l'infection par le VIH) et conduire à la réactivation des bacilles et à leur multiplication dans un ou plusieurs de ces foyers. Cette réactivation ou la progression de foyers primaires ou secondaires entraîne une « tuberculose évolutive »⁵.

Même si une TB évolutive peut devenir symptomatique des mois ou des années après la primo-infection, on estime que la moitié des cas apparaissent dans l'année qui suit l'infection.

1.3.3 Facteurs de risque de développer une TB évolutive

Le risque dépend d'un certain nombre de facteurs tels que l'existence de maladies associées à une immunodépression, l'existence de lésions pulmonaires préalables ou l'intensité et de la durée de l'exposition :

Défenses immunitaires de l'hôte :

- Infection par le VIH (risque multiplié par 20-40) ;
- Diabète (risque multiplié par 3-5) ;
- Malnutrition ;
- Corticothérapie prolongée (p.ex. prednisolone) et autres thérapies immunosuppressives ;
- Certains cancers (p.ex. leucémie, maladie de Hodgkin, cancer ORL) ;
- Maladie rénale sévère ;
- Alcoolisme ;
- Usage de stupéfiants ;
- Age :
 - Jeune enfant (risque multiplié par 2 chez l'enfant en dessous de 5 ans, risque encore plus élevé chez l'enfant de moins de 6) ;
 - Personnes de plus de 60 ans (risque multiplié par 5) ;
- Grossesse.

Lésions pulmonaires préalables :

- Consommation de tabac ;
- Silicose.

Intensité de l'exposition (nombre de bacilles inhalés) :

- Contagiosité du patient-source ;
- Environnement et proximité avec le patient-source ;
- Durée de l'exposition ;
- Résidents (et personnel travaillant dans) des lieux confinés.

1.4 Pronostic

La TB est une maladie grave et souvent mortelle en l'absence de traitement. Après 5 ans sans traitement, le pronostic chez les patients atteints d'une TBP à frottis positif et non infectés par le VIH est le suivant :

- 50-60% décèdent (taux de létalité en l'absence de traitement) ;
- 20-25% guérissent spontanément ;
- 20-25% développent une TB chronique à frottis positif.

Avec un traitement approprié, le taux de létalité tombe souvent à moins de 2 à 3% dans des conditions optimales.

Des létalités similaires sont observées chez des patients atteints de TBEP ou de TBP à frottis négatif non traitées, avec une baisse équivalente de la létalité lorsque les patients reçoivent un traitement adéquat.

Chez les patients infectés par le VIH (et non traités par des antirétroviraux), la TB est presque toujours mortelle en l'absence de traitement.

Même sous antirétroviraux, la létalité reste plus élevée que chez les patients non infectées par le VIH^{7,8}.

1.5 Facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB

Quatre facteurs peuvent modifier l'épidémiologie de la TB : (1) le développement socio-économique ; (2) le traitement antituberculeux ; (3) l'infection par le VIH ; (4) la vaccination par le BCG.

1.5.1 Développement socio-économique

Dans les pays européens, l'incidence et la mortalité spécifique de la TB ont diminué de 5 à 6% par an depuis 1850. Cette amélioration progressive avait déjà commencé avant l'ère de la vaccination et des antibiotiques. Elle est contemporaine du développement socio-économique des populations (amélioration des conditions de vie, de l'état nutritionnel, etc.). La TB est une maladie liée à la pauvreté : plus de 95% des cas sont enregistrés dans les pays en développement et dans les populations pauvres. Dans les pays industrialisés, la TB touche généralement les groupes sociaux les plus défavorisés.

1.5.2 Traitement antituberculeux

Diagnostiquer et débiter un traitement efficace dès le début de la maladie, avant que les patients ne puissent infecter d'autres personnes, est considérée comme la mesure préventive la plus efficace contre la TB. Un traitement efficace réduit en général de façon substantielle (ou élimine) la transmission de la maladie par les patients à frottis positif en moins d'un mois après le début du traitement.

Depuis l'introduction du traitement antituberculeux, une accélération de la réduction du risque annuel d'infection (RAI) a été observée dans de nombreux pays industrialisés. Le risque d'infection a diminué d'environ 50% tous les 5 à 7 ans durant cette période⁹. Cette tendance a été observée dans les pays ayant (ou non) un programme de vaccination par le BCG. Cette réduction du risque d'infection est une conséquence directe des programmes de dépistage, diagnostic et traitement.

1.5.3 Infection par le VIH

L'immunodépression induite par le VIH est un facteur de risque majeur de progression de l'infection tuberculeuse vers une TB évolutive et a un impact important sur l'épidémiologie de la TB. Après infection par *M. tuberculosis*, le risque de développer une TB évolutive au

cours de la vie est d'environ 10%. Toutefois, chez les patients co-infectés par le VIH et *M. tuberculosis*, ce risque est d'environ 10% par an. Environ 12 à 14% des cas de TB dans le monde sont des patients infectés par le VIH¹⁰. En Afrique, 82% des cas de TB sont des patients infectés par le VIH^{11,12}. L'impact du sida sur l'épidémiologie de la TB ne peut que s'amplifier avec l'extension de l'épidémie de sida en Asie, où vivent les 2/3 de la population mondiale infectée par le *M. tuberculosis*.

1.5.4 Vaccination par le BCG

L'effet de la vaccination par le BCG est controversé. Deux notions peuvent être distinguées : l'efficacité du BCG au niveau individuel et l'impact épidémiologique de la vaccination.

Efficacité du BCG au niveau individuel

Bien que les résultats d'enquêtes contrôlées soient contradictoires (efficacité allant de 0 à 80%), il est admis que le BCG, s'il est administré avant la primo-infection (en pratique, à la naissance), confère au sujet vacciné une protection de 40 à 70% pendant une période d'environ 10 à 15 ans^{13,14,15,16}. La protection contre les formes graves chez l'enfant (TB miliaire et méningite tuberculeuse) est estimée à 80%.

Impact épidémiologique de la vaccination

L'analyse des statistiques de quelques pays européens a montré que la vaccination par le BCG réduit le nombre de cas de TB évolutive chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non-vaccinés. Des modèles démontrent que même des vaccins modérément efficaces pourraient avoir un impact significatif sur la réduction des épidémies de TB s'ils étaient couplés avec des taux modérés à élevés de mise sous traitement¹⁷. Malgré une certaine protection, l'impact de la vaccination par le BCG sur la transmission de la TB et l'épidémie de TB est généralement considéré comme minimal¹⁸. Des vaccins plus efficaces seraient nécessaires.

1.5.5 Autres facteurs

Les autres facteurs comprennent les mesures de prévention de l'infection (Chapitre 14) et le traitement préventif par l'isoniazide pour les TB latentes (Chapitre 16). On ignore dans quelle mesure l'épidémiologie de la TB est modifiée par ces facteurs.

1.6 Indicateurs épidémiologiques

Quand un programme national de lutte contre la tuberculose fonctionne bien, les indicateurs peuvent être obtenus auprès des autorités locales et nationales.

Si ce n'est pas le cas, l'OMS a élaboré le profil épidémiologique de la TB de chaque pays^a avec une estimation des incidences et prévalence de la TB, ainsi que le taux de co-infection par le VIH et une estimation des taux de TB multirésistante (TB-MR) parmi les cas nouveaux et les cas précédemment traités.

Les indicateurs les plus courants sont :

– **Taux annuel d'incidence des cas de TB**

Nombre de nouveaux cas de TB (toutes formes) dans une population d'individus au cours d'une année, rapportée à 100 000 habitants.

– **Taux d'incidence annuelle des cas à frottis positif**

Nombre de nouveaux cas de TBP à frottis positif dans une population d'individus au cours d'une année, rapportée à 100 000 habitants.

^a http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf

– **Prévalence des TB à frottis positif**

Proportion d'une population présentant une TB à frottis positif à un moment donné, généralement un an, et rapportée à 100 000 habitants. La prévalence représente environ le double de l'incidence.

– **Proportion de TB-MR parmi les nouveaux cas et les cas précédemment traités** (Chapitre 7).

– **Taux de positivité au VIH parmi tous les patients TB**

Proportion de patients positifs au VIH parmi tous les patients TB diagnostiqués pendant une période donnée.

1.7 Estimation du fardeau de la TB dans le monde

La TB est aujourd'hui la deuxième cause de décès par maladie infectieuse après le VIH/sida.

En 2011, le nombre de nouveaux était estimé à 8,7 millions et le nombre de décès à 1,4 million, dont près de 1 million chez les patients séronégatifs et 430 000 chez les patients séropositifs^{7,19}. Bien que le nombre absolu de cas soit légèrement en baisse depuis 2006, le nombre de cas est encore en augmentation dans de nombreuses régions du monde¹⁹.

1.8 TB pharmacorésistante dans le monde

La TB pharmacorésistante est un problème croissant et aucun pays ou région n'est épargné.

La TB-MR est définie comme une TB résistante à l'isoniazide et à la rifampicine au moins.

La TB ultrarésistante (TB-UR) est définie comme une TB résistante à l'isoniazide et à la rifampicine, à une fluoroquinolone et à au moins un des trois injectables de deuxième ligne (kanamycine, amikacine ou capréomycine).

On estime qu'en 2008, 390 000 à 510 000 cas de TB-MR sont apparus dans le monde (la meilleure estimation ponctuelle est 440 000 cas)⁷. On estime que 3,7% des cas de TB-MR sont des nouveaux cas et 20% des cas précédemment traités¹⁹. En 2008, la TB-MR a provoqué la mort de 150 000 personnes.

Dans certaines régions du monde, comme l'ex-Union soviétique et l'Europe de l'Est, le pourcentage de nouveaux cas et de cas précédemment traités présentant une TB pharmacorésistante est particulièrement alarmant, avec certaines régions rapportant plus de 30% de TB-MR chez les nouveaux cas et plus de 70% chez les patients en retraitement (p.ex. en Biélorussie).

En revanche, dans des pays comme la Chine et l'Inde, le pourcentage de nouveaux cas présentant une TB-MR est faible. Cependant, en raison de la forte incidence de la TB et de l'importance de la population, ces pays présentent des nombres absolus de cas de TB-MR extrêmement élevés. On estime que près de 50% des cas mondiaux de TB-MR surviennent en Chine et en Inde.

Il n'existe pas de données d'enquête pour tous les pays d'Afrique. Toutefois, les données limitées disponibles suggèrent que le fardeau de la TB-MR est important dans certaines régions, notamment en Afrique australe.

À partir de 2012, la TB-UR a été identifiée dans 84 pays et la proportion moyenne des TB-UR parmi les TB-MR est estimée à 9%¹⁹.

Références

- 1 Nardell Edward, personal communication, Partners In Health and Harvard School of Public Health, Boston USA, October 2012.
- 2 Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980Jun.;121(6):939–49.
- 3 Fortun J, Martin-Davila P, Molina A, Navas E, Hermida JM, Cobo J, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? *J Antimicrob Chemother.* 2007Feb.27;59(4):794–8.
- 4 Iseman MD. *A clinician's guide to tuberculosis.* Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp.69.
- 5 Bloom BR. *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control.* ASM press; 1994. pp.459–83.
- 6 Nadia Ait-Khaled, Donald A. Enarson. *Tuberculosis: A manual for Medical Students.* World Health Organization. Geneva. 2003.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_99.272.pdf
- 7 World Health Organization. *Multidrug and Extensively Drug-resistant TB (M/XDR-TB) 2010 Global Report on Surveillance and Response.* World Health Organization. Geneva. (WHO/HTM/TB/2010.3).
<http://www.who.int/tb/publications/2010/978924599191/en/index.html>
- 8 Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr. LWW;* 2006;43(1):42–6.
- 9 Grzybowski S. Tuberculosis. A look at the world situation. *Chest.* 1983Dec.;84(6):756–61.
- 10 World Health Organization. *Global Tuberculosis Control 2011.* World Health Organization. Geneva. (WHO/HTM/TB/2011.16).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf
- 11 Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA.* 1999 Aug.18;282(7):677–86.
- 12 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 2003 May12;163(9):1009–21.
- 13 Lanckriet C, Lévy-Bruhl D, Bingono E, Siopathis RM, Guérin N. Efficacy of BCG vaccination of the newborn: evaluation by a follow-up study of contacts in Bangui. *Int J Epidemiol.* 1995 Oct.;24(5):1042–9.
- 14 Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine.* Elsevier Ltd; 2011 Jul.12;29(31):4875–7.
- 15 Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch Dis Child. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health;* 1988;63(3):277–81.

- 16 Padungchan S, Konjanart S, Kasiratta S, Daramas S, Dam ten HG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. *B World Health Organ.* 1986;64(2):247–58.
- 17 Lietman T, Blower SM. Potential Impact of Tuberculosis Vaccines as Epidemic Control Agents. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30(Suppl 3):S316–22.
- 18 Di Palma S. Tuberculosis and the BCG Vaccine: Not Quite Good Enough. *Science Creative Quarterly.* Issue 6, 2011.
- 19 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. World Health Organization. 2012. WHO/HTM/TB/2012.6.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Chapitre 2 : Aspects cliniques

2.1 Tuberculose pulmonaire (TBP)	25
2.2 Tuberculose extrapulmonaire (TBEP)	26
2.2.1 Tuberculose ganglionnaire	26
2.2.2 Méningite tuberculeuse.....	26
2.2.3 Tuberculose osseuse et articulaire	27
2.2.4 Tuberculose urogénitale	27
2.2.5 Tuberculose abdominale	27
2.2.6 Pleurésie tuberculeuse	28
2.2.7 Péricardite tuberculeuse.....	28
2.2.8 Tuberculose cutanée	28
2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire	28
2.4 Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH	29
2.5 Résumé des présentations cliniques de la TB	30

2.1 Tuberculose pulmonaire (TBP)

Certains signes de TBP sont assez spécifiques : toux prolongée (depuis plus de 2 semaines) et expectoration ; d'autres le sont moins : perte de poids, anorexie, fatigue, essoufflement, douleurs thoraciques, fièvre modérée et sueurs nocturnes.

Le signe le plus caractéristique, l'hémoptysie (présence de sang dans les crachats), est retrouvé chez un tiers des patients^{1,2}.

Tous ces signes sont inconstants et évoluent de façon chronique et insidieuse. L'interrogatoire du patient est donc essentiel.

Les formes évoluées de la maladie et les complications ne sont pas rares :

- Insuffisance respiratoire due à l'extension des lésions et la destruction du parenchyme pulmonaire ;
- Hémoptysie massive en cas de caverne importante, avec hypervascularisation et érosion des vaisseaux ;
- Pneumothorax par rupture d'une caverne dans l'espace pleural.

En pratique, en zone endémique, le diagnostic de TBP doit être évoqué chez tout patient consultant pour des symptômes respiratoires persistant depuis plus de 2 semaines.

Le Tableau 2.1 présente les diagnostics différentiels possibles chez les patients non infectés par le VIH.

Tableau 2.1 - Diagnostics différentiels de la TBP (patients non infectés par le VIH)

Maladies	Commentaires
Pneumonie bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> • Episode habituellement plus aigu et de plus courte durée ; souvent, fièvre élevée. • La réponse à une antibiothérapie à large spectre sans activité antituberculeuse est en faveur d'une pneumonie bactérienne. • Une condensation homogène d'un lobe est typique de la pneumonie bactérienne, mais la radiographie seule ne permet pas de différencier une TB d'une pneumonie bactérienne.
Abcès pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • En général consécutif à une inhalation chez un individu dont la conscience est altérée (coma, intoxication par l'alcool/une drogue, etc.). • Crachats malodorants, purulents. • Les cavités ont les plus souvent des parois épaisses et des niveaux liquidiens.
Bronchectasie	<ul style="list-style-type: none"> • En zone tropicale, complication fréquente d'infections bronchopulmonaires successives et mal soignées. • Une hémoptysie, habituellement modérée, peut être présente.
Cancer pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de tabagisme ou d'exposition à des produits toxiques (travail dans les mines, etc.). • Hémoptysie dans 20 à 50% des cas.
Paragonimose (douves pulmonaires)	<ul style="list-style-type: none"> • A exclure chez un cas suspect de TB en zone endémique c.-à-d. certaines régions d'Asie du Sud-Est, Afrique de l'Ouest et Amérique latine.
Echinococcose pulmonaire (kyste hydatique)	<ul style="list-style-type: none"> • En Amérique latine, Moyen Orient, certains pays d'Afrique sub-saharienne, Chine. • La localisation pulmonaire peut provoquer une toux chronique avec ou sans hémoptysie. • Les kystes peuvent ressembler à des cavités.
Pneumocystose	<ul style="list-style-type: none"> • Patients immunodéprimés, sous corticoïdes ou chimiothérapie anti-cancéreuse.
Autres (moins fréquentes)	<ul style="list-style-type: none"> • Silicose, sarcoïdose, berryliose, mélioïdose, cryptococcose, aspergillose, histoplasmose.

Pour le diagnostic différentiel chez les patients infectés par le VIH, se référer à la Section 2.4.

2.2 Tuberculose extrapulmonaire (TBEP)

A partir d'une localisation pulmonaire initiale (primo-infection), *M. tuberculosis* peut essaimer dans l'organisme au cours d'une phase silencieuse, en général au début de l'infection (se référer au Chapitre 1). Une TB évolutive peut donc se développer au niveau de nombreux autres organes, en particulier ganglions lymphatiques, méninges, vertèbres, articulations, reins, organes génitaux et cavité abdominale.

Les formes EP peuvent survenir à tout âge. Les jeunes enfants et les patients infectés par le VIH sont plus susceptibles de développer une TBEP.

Ces affections présentent des caractéristiques cliniques variées. Toutefois, leurs caractéristiques communes sont : une évolution insidieuse s'accompagnant d'une altération de l'état général et l'absence de réponse aux traitements symptomatiques ou anti-infectieux non spécifiques. Elles peuvent être accompagnées d'une localisation pulmonaire, qu'il faut toujours rechercher même si le diagnostic d'EPTB est posé ou suspecté. Le Tableau 2.3, à la fin de ce chapitre, résume les caractéristiques de la TBEP.

2.2.1 Tuberculose ganglionnaire

La TB ganglionnaire est une pathologie fréquente dans certaines régions d'Afrique et d'Asie où elle représente jusqu'à 25% des cas de TB^{3,4}. Cette forme est plus fréquente chez les enfants et les patients infectés par le VIH.

Les adénopathies sont non-inflammatoires, froides, non douloureuses, uniques ou multiples, habituellement bilatérales, évoluant sur le mode chronique vers un ramollissement et une fistulisation. La localisation cervicale est la plus fréquente, devant les localisations axillaires et médiastinales. Elles sont associées à d'autres localisations dans 10 à 30% des cas.

Le diagnostic est avant tout clinique mais une aspiration à l'aiguille fine du suc ganglionnaire peut être réalisée en cas de doute (Chapitre 3, Section 3.10).

Les adénopathies disparaissent habituellement en moins de 3 mois après le début du traitement. Des réactions paradoxales peuvent être observées en début de traitement (apparition d'abcès, fistules, autres ganglions) mais ne doivent pas conduire à modifier le traitement.

Les diagnostics différentiels peuvent être : cancers (lymphome, leucémie, tumeurs ORL, sarcome de Kaposi), autres infections (bactériennes, virales, mycobactéries non-tuberculeuses, toxoplasmose, infection par le VIH, syphilis, trypanosomiase africaine).

2.2.2 Méningite tuberculeuse

Cette forme est fréquente chez les enfants de moins de 2 ans⁵ et les adultes infectés par le VIH. Maux de tête, irritabilité, fièvre et altération de l'état général accompagnent de façon inconstante le début de la maladie, qui est le plus souvent progressif. Un syndrome méningé (raideur de la nuque, hypotonie chez le nourrisson, photophobie, céphalées) est présent dans la plupart des cas. Des vomissements sont possibles. L'atteinte de la troisième paire crânienne est classique (paralysie oculomotrice).

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres méningites à liquide clair – principalement méningites virales ou fongiques ou méningites bactériennes partiellement traitées.

La méningite tuberculeuse est une urgence médicale et tout retard de diagnostic ou traitement peut entraîner des séquelles neurologiques irréversibles⁵.

2.2.3 Tuberculose osseuse et articulaire

Ces formes de TB se rencontrent surtout chez l'enfant, probablement à cause d'une meilleure vascularisation et d'une meilleure oxygénation des structures ostéo-articulaires au cours de la croissance.

Arthrite : il s'agit le plus souvent d'une mono-arthrite chronique, débutant insidieusement, peu ou pas douloureuse, s'accompagnant de destructions articulaires. Les articulations les plus souvent touchées sont celles de la hanche, du genou, du coude et du poignet. La moitié des patients a simultanément une TBP.

Ostéite : cette présentation clinique est la moins fréquente. Elle peut être primitive ou venir compliquer une arthrite. Elle affecte les os longs et s'accompagnent parfois d'abcès froids. Comme l'arthrite, elle se distingue des infections à germes banals par le contraste entre la discrétion des symptômes et l'importance des destructions observées à la radiographie.

Spondylodiscite (TB du rachis ou Mal de Pott) : le Mal de Pott affecte les vertèbres et les disques entraînant une destruction et une déformation du rachis. Tout retard de diagnostic d'une TB du rachis cervical ou thoracique peut entraîner une paralysie. La localisation dorsale est la plus fréquente, suivie par la localisation lombaire et lombosacrée. Une douleur localisée peut précéder de plusieurs mois l'apparition des premières anomalies radiologiques (destruction d'un disque intervertébral). Un abcès froid paravertébral peut accompagner les lésions ostéo-articulaires ; des signes neurologiques peuvent les compliquer.

Le diagnostic des formes ostéo-articulaires est clinique et radiologique. Une altération de l'état général et une histoire traînante d'ostéite ou d'arthrite est en faveur d'une TB plutôt que d'une ostéomyélite bactérienne ou d'une brucellose. Le patient peut avoir un antécédent de non-réponse à un traitement antibiotique à large spectre.

2.2.4 Tuberculose urogénitale

La localisation rénale est fréquente. Elle peut rester longtemps asymptomatique avant l'apparition de signes et symptômes génito-urinaires : dysurie, pollakiurie, nycturie, douleurs lombaires ou abdominales, sensibilité/œdème des testicules ou épидидymite ou hématurie. L'état général est le plus souvent conservé. Environ 20% des patients présentent des symptômes constitutionnels⁶.

Le diagnostic est évoqué devant une pyurie (leucocytes dans les urines) et souvent une hématurie micro- ou macroscopique ne répondant pas à une antibiothérapie à large spectre. L'examen des urines est contributif (Chapitre 3, Section 3.10).

Chez la femme, la contamination de l'appareil génital peut également se faire par voie hématogène. Les signes sont inconstants et non spécifiques : douleurs abdominales, leucorrhée et métrorragies. L'extension peut se faire vers le péritoine et provoquer un épanchement d'ascite. La stérilité est souvent la manifestation qui motive la consultation.

Chez l'homme, la localisation génitale est secondaire à une localisation rénale. Elle se manifeste par une épидидymite avec douleurs scrotales.

2.2.5 Tuberculose abdominale

La TB abdominale se présente le plus souvent sous la forme d'une ascite (liquide dans la cavité abdominale) résultant de la localisation péritonéale de l'infection. La fréquence des ascites chroniques de toutes natures fait de cette forme assez rare de la maladie un problème diagnostique courant en région tropicale⁷. La ponction d'ascite peut aider à établir le diagnostic (Chapitre 3, Section 3.10).

En dehors de l'ascite, la symptomatologie est pauvre et non-spécifique : douleurs abdominales, diarrhée et altération de l'état général. L'ascite peut masquer une perte de poids.

2.2.6 Pleurésie tuberculeuse

L'épanchement pleural tuberculeux en lui-même est souvent asymptomatique, en particulier s'il est inférieur à 300 ml. Le patient peut être essoufflé en cas d'épanchement important. Une toux accompagnée d'expectorations peut être présente en cas d'atteinte pulmonaire associée, ce qui est fréquent. Des symptômes généraux tels que fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes, anorexie et malaise peuvent être présents.

Cette forme est fréquente chez l'adulte jeune⁸. La ponction pleurale peut aider au diagnostic (Chapitre 3, Section 3.10).

2.2.7 Péricardite tuberculeuse

Les signes cliniques sont des douleurs thoraciques, un essoufflement, des œdèmes des membres inférieurs et parfois une ascite. L'examen clinique peut montrer un frottement péricardique, une turgescence jugulaire, une tachycardie. La radiographie du thorax et l'échographie sont les éléments clés du diagnostic (Chapitre 3, Section 3.7).

Une péricardiocentèse peut être nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère entraînant un état de choc hémodynamique. Elle ne peut être effectuée que par un opérateur expérimenté dans un hôpital correctement équipé.

2.2.8 Tuberculose cutanée

Lésion(s) chronique(s), indolore(s), non pathognomoniques, allant d'une petite papule érythémateuse à de grands tuberculomes. Le diagnostic repose sur la culture à partir d'une biopsie⁹.

2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire

Il s'agit d'une infection généralisée et massive caractérisée par la diffusion du bacille à tout l'organisme. La maladie peut se manifester sous la forme d'éléments nodulaires de très petite taille (« grains de mil ») au niveau des poumons (forme miliaire). Elle peut survenir immédiatement après la primo-infection ou lors de la réactivation d'un foyer latent ; la TB miliaire résulte probablement de la dissémination de l'infection par voie sanguine¹⁰.

La forme aiguë classique se rencontre surtout chez les enfants, les jeunes adultes et les patients infectés par le VIH. Le début est parfois brutal mais le plus souvent insidieux, avec une altération progressive de l'état général. Le tableau clinique se complète en 1 à 2 semaines. Les symptômes sont une altération profonde de l'état général, une perte de poids marquée, des céphalées et une fièvre élevée en plateau. Une légère dyspnée et une toux peuvent parfois orienter vers une atteinte pulmonaire mais les poumons sont clairs à l'auscultation. Une hépatosplénomégalie est possible. Certaines formes de TB miliaire évoluent sur un mode sub-aigu pendant plusieurs mois.

Devant ce tableau clinique peu spécifique, il faut tout d'abord suspecter une septicémie et surtout une typhoïde.

Le diagnostic de TB miliaire est confirmé par la radiographie du thorax (Chapitre 3, Section 3.7). Le fond d'œil, s'il peut être fait, montre des tubercules choroidiens. L'examen microscopique des crachats est négatif. S'il n'est pas possible de réaliser une radiographie du thorax, une absence de réponse aux antibiotiques est un argument en faveur d'une TB miliaire.

Il existe un risque important (60-70%) d'atteinte méningée chez les enfants souffrant de TB miliaire^{11,12}. Une ponction lombaire doit être systématiquement réalisée en cas de suspicion de TB miliaire.

L'intradermoréaction à la tuberculine est plus susceptible d'être faussement négative que pour toute autre forme de TB.

La TB miliaire est une urgence médicale.

2.4 Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH

La TB est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH et l'une des principales infections opportunistes¹³. La présence d'une TBP chez un patient infecté par le VIH correspond à un stade clinique III de l'infection à VIH/sida selon la classification de l'OMS. Une TBEP correspond à un stade IV¹⁴.

Aux stades précoces de l'infection par le VIH, lorsque le système immunitaire fonctionne relativement normalement, les signes cliniques de la TB sont comparables à ceux développés par les patients séronégatifs.

Aux stades avancés de la maladie, lorsque l'état immunitaire se dégrade, la symptomatologie devient de plus en plus atypique et les formes pulmonaires à frottis négatifs, disséminées et EP sont plus fréquentes. Le diagnostic est plus difficile et le taux de létalité est supérieur à celui des patients atteints de TBP à frottis positif. Les algorithmes présentés dans le Chapitre 4, Section 4.2 combinent des critères cliniques et paracliniques pour aider au diagnostic de la TB chez les patients infectés par le VIH.

Chez les patients infectés par le VIH atteints de TBP, la fièvre et la perte de poids sont plus courantes que chez les patients non infectés par le VIH. En revanche, la toux et l'hémoptysie sont moins fréquentes car ces patients ont une réaction inflammatoire atténuée et développent moins de cavernes. La microscopie des crachats est souvent négative.

Pour les diagnostics différentiels de la TBP chez les patients infectés par le VIH, se référer au Tableau 2.2.

Tableau 2.2 - Diagnostics différentiels de la TBP chez les patients infectés par le VIH

Maladies	Commentaires
Autres pneumonies (bactériennes, atypiques, virales)	<ul style="list-style-type: none"> Les infections bactériennes (le plus souvent <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>) sont fréquentes à tous les stades de l'infection par le VIH. Les pneumonies atypiques (<i>M. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i>) et virales (virus respiratoire syncytial, cytomégalovirus) sont possibles quel que soit le taux de CD4, sauf pour le cytomégalovirus qui apparaît si le taux de CD4 est < 50.
Pneumocystose (pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> ou PCP)	<ul style="list-style-type: none"> La PCP a de nombreuses caractéristiques communes avec la TB (début insidieux, toux persistante, fièvre) mais apparaît à un stade plus avancé de l'infection par le VIH (CD4 < 200). La dyspnée est plus importante, les épanchements sont rares et il n'y a, en général, pas d'hémoptysie. Pour plus d'informations, se référer à l'algorithme diagnostique 1, Chapitre 4.
Sarcome de Kaposi pulmonaire (SK)	<ul style="list-style-type: none"> Le SK peut ressembler à une TB, avec toux d'installation progressive, fièvre, hémoptysie, sueurs nocturnes et perte de poids. Il apparaît au stade avancé de l'infection par le VIH ; il est fréquemment précédé ou accompagné de lésions cutanées et muqueuses.
Autres (moins fréquentes)	<ul style="list-style-type: none"> Cryptococcose pulmonaire, histoplasmosse et autres infections fongiques. Nocardiose pulmonaire : à l'examen direct, les nocardia sont faiblement acido-résistantes ; elles ressemblent à des mycobactéries (mais se présentent sous la forme de bacilles filamenteux et ramifiés, notamment à la coloration de Gram).

Chez les adultes infectés par le VIH, les formes non pulmonaires les plus fréquentes sont les formes ganglionnaire, pleurale, péricardique, méningée et miliaire (disséminée). Chez les enfants infectés par le VIH, les formes méningée, miliaire et ganglionnaire étendue sont les formes non pulmonaires les plus fréquentes.

Les patients atteints de TBEP ont aussi souvent une TBP.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est une présentation clinique de la TB chez les patients débutant un traitement antirétroviral. Se référer au Chapitre 12, Section 12.7 pour la symptomatologie et la prise en charge de l'IRIS¹⁵.

2.5 Résumé des présentations cliniques de la TB

Tableau 2.3 - Présentations cliniques de la TB et particularités chez les patients infectés par le VIH

Localisation	Symptômes	Particularités chez les patients VIH+
TB pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Toux prolongée (> 2 semaines), expectoration, douleurs thoraciques, essoufflement, fièvre modérée et sueurs nocturnes. • Hémoptysie. • Symptômes constitutionnels souvent présents : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, anorexie, fatigue. 	<ul style="list-style-type: none"> • Voir algorithmes Chapitre 4.
TB disséminée (miliaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes non spécifiques : fièvre élevée, céphalées, perte de poids. • Détérioration clinique en quelques jours ou semaines. • Atteinte simultanée de plusieurs organes. • Risque élevé de méningite chez l'enfant (60-70%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être sous-diagnostiquée car confondue avec la perte de poids rencontrée au stade avancé de l'infection par le VIH. • 90% présentent une image radiologique de miliaire. • <i>M. tuberculosis</i> peut parfois être isolé par hémoculture (ce qui est rarement le cas chez les patients VIH-).
TB ganglionnaire	<ul style="list-style-type: none"> • Adénopathies indolores, non-inflammatoires (> 4 semaines, > 2 cm). • Evolution sur le mode chronique vers un ramollissement et une fistulisation. • Le plus souvent cervicales. • Souvent associée à d'autres localisations. 	<ul style="list-style-type: none"> • La lymphadénopathie est relativement courante et peut être due à l'infection par le VIH. • Dans la lymphadénopathie persistante généralisée (LPG), les ganglions sont symétriques et indolores. Les ganglions cervicaux postérieurs ou épitrochléens sont souvent touchés. • Les autres causes de lymphadénopathie sont plus fréquentes : lymphome, métastases cancéreuses, sarcome de Kaposi.
TB méningée	<ul style="list-style-type: none"> • Subaiguë, évolution pendant plusieurs jours ou semaines. • Fièvre, irritabilité, difficultés à s'alimenter, céphalées, changement de comportement. • Vomissements, raideur de la nuque et photophobie présents dans la plupart des cas. • Souvent associée à une TB miliaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Début souvent plus insidieux que celui des autres formes de méningite touchant les patients VIH. • Réaliser un test antigénique CrAg LFA (Lateral flow assay) sur le sérum et le LCR pour éliminer une cryptococcose méningée.

Tableau 2.3 - Présentations cliniques de la TB et particularités chez les patients infectés par le VIH (suite)

Localisation	Symptômes	Particularités chez les patients VIH+
TB ostéoarticulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Mono-arthrite peu ou pas douloureuse avec destruction articulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus fréquente chez les patients VIH+. • Atteintes multifocales plus fréquentes.
Mal de Pott	<ul style="list-style-type: none"> • Déformation du rachis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus fréquent chez les patients VIH+.
TB abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Ascite (éliminer d'autres causes). • Masse abdominale (25-50% dans le cadran inférieur droit), douleurs ou diarrhée. • Souvent fièvre > 2 semaines. 	<ul style="list-style-type: none"> • TBP plus fréquemment associée chez les patients VIH+.
Epanchement pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs pleurales, dyspnée. • Plus fréquente chez l'adulte jeune. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les épanchements pleuraux sont souvent importants chez les patients VIH+.
Epanchement péricardique	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs thoraciques, essoufflement, œdèmes des membres inférieurs ou ascite, frottement péricardique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans les zones de forte prévalence TB-VIH, la TB est la cause la plus fréquente d'épanchement péricardique.

Références

- 1 Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, Black W, Allen E, FitzGerald JM. Tuberculosis in young adults and the elderly. *Chest*. 1994;106(1):28–32.
- 2 Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology*. 1999;210(2):307–22.
- 3 Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(1):6-12.
- 4 Arora VK, Chopra KK. Extra pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2007;54(4):165-7.
- 5 Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2000;68(3):289–99.
- 6 Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol*. 2008;24(3):401-5.
- 7 Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J. Med. Res*. 2004;120(4):305–15.
- 8 Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131(3):880-9.
- 9 Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(5):319–28.
- 10 Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis*. 1990;12(4):583-90.
- 11 Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 832–36.
- 12 Gurkan F, Bosnak M, Dikici B, et al. Miliary tuberculosis in children: a clinical review. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 359–62.
- 13 Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Mémain N, Vincent V, Marchal G, Dupont B, Bouchaud O, Valeyre D, Lortholary O. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(5):388-98.
- 14 Tuberculosis care with TB-HIV co-management: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/HIV/2007.01 WHO/HTM/TB/2007.380)
http://www.who.int/hiv/pub/imai/TB_HIVModule23.05.07.pdf
- 15 Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, Gathe JC Jr, Visnegarwala F, Trautner BW. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):213-27.

Chapitre 3 : Examens para-cliniques

3.1 Examen microscopique des crachats	35
3.2 Culture	35
3.3 Antibiogramme (technique phénotypique)	36
3.4 Techniques moléculaires	36
3.4.1 <i>PCR en temps réel (test Xpert MTB/RIF)</i>	36
3.4.2 <i>Line probe assay (LPA)</i>	37
3.5 Résumé des examens bactériologiques	38
3.6 Indications de l'antibiogramme	39
3.7 Imagerie	39
3.7.1 <i>Radiographie</i>	39
3.7.2 <i>Echographie</i>	40
3.8 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)	40
3.9 Test de libération de l'interféron gamma (TLI)	41
3.10 Biopsies, analyse des liquides biologiques et autres examens	41
3.10.1 <i>Biopsies et aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)</i>	41
3.10.2 <i>Analyse des liquides biologiques</i>	42
3.10.3 <i>Autres examens biologiques</i>	43

3.1 Examen microscopique des crachats

L'examen microscopique des crachats permet d'identifier de manière rapide et fiable les patients atteints de TB pulmonaire (TBP) si la charge bacillaire est supérieure à 5000 bacilles/ml de crachat.

Si le crachat contient moins de 5000 bacilles/ml, il est peu probable que l'examen microscopique détecte une TBP, sa sensibilité est donc faible^{1,2,3}.

De plus, il n'est pas possible de distinguer *M. tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) en raison du manque de spécificité de l'examen. Toutefois, dans les régions où la prévalence de la TB est très élevée, il est très probable qu'un frottis positif soit dû à *M. tuberculosis*.

La fiabilité de l'examen microscopique dépend de la qualité de l'échantillon recueilli. Les crachats émis tôt le matin sont souvent plus riches en bacille. La fiabilité de l'examen dépend aussi en grande partie de la qualité de la préparation des lames et de la lecture. Par conséquent, les techniciens de laboratoire doivent être correctement formés et le laboratoire doit faire l'objet d'un contrôle de qualité régulier.

Il est recommandé de réaliser au moins 2 examens chez tous les cas suspects de TBP. Des études ont montré que lorsque les techniques de recueil et d'examen sont correctes, 80% des patients à frottis positif sont détectés lors du premier examen et plus de 15% lors du second. Le gain en termes de détection apporté par des examens supplémentaires est très limité⁴.

Habituellement, un premier échantillon est prélevé lors de la consultation, dès que le patient est considéré comme un cas présumé. Un deuxième échantillon est prélevé le lendemain matin (et le patient le ramène au laboratoire si l'échantillon a été recueilli à domicile).

Afin de limiter le nombre de déplacements, deux échantillons de crachats peuvent être recueillis le même jour à une heure d'intervalle. Cette stratégie a donné des résultats semblables à la stratégie standard sur deux jours en termes de taux de détection⁵.

Se référer à l'Annexe 1 pour le recueil, la conservation et l'expédition des crachats.

Les techniques de coloration sont basées sur le caractère acido-alcoolo-résistant du bacille (BAAR). Les deux méthodes de coloration les plus courantes, qui déterminent la nature acido-alcoolo-résistante des mycobactéries, sont la coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration à l'auramine (Annexe 2)⁶.

La coloration à l'auramine a l'avantage de permettre une lecture plus rapide de la lame. Elle est recommandée dans les laboratoires dont l'activité est importante (≥ 20 lames/lecteur/jour). Cette technique doit être réalisée par des techniciens formés et expérimentés. Elle nécessite un microscope à fluorescence. Les modules LED (light-emitting-diodes) qui peuvent être adaptés à un microscope ordinaire ou les nouveaux microscopes à LED sont des alternatives plus simples, moins coûteuses et plus sûres aux microscopes traditionnels à lampe à vapeur de mercure et ne nécessitent pas de chambre noire.

Les techniques de concentration (Annexe 4) permettent d'augmenter la sensibilité de la microscopie des crachats et d'accroître jusqu'à 20% la détection des cas dans les contextes où la prévalence du VIH est élevée⁷.

3.2 Culture

La culture permet de confirmer le diagnostic de TB et est plus sensible que la microscopie. Il faut 10 à 100 bacilles/ml pour obtenir un résultat positif³. Seuls les laboratoires spécialisés ayant mis en place un contrôle de qualité régulier peuvent réaliser des cultures.

L'échantillon de crachats est centrifugé après avoir été décontaminé pour éliminer d'autres micro-organismes. Le sédiment est cultivé sur un milieu spécial, dans un incubateur à 37°C. Pour la conservation et l'expédition des échantillons, se référer à l'Annexe 1.

Du fait de la croissance lente de *M. tuberculosis*, les résultats des cultures ne sont obtenus qu'après plusieurs jours. Les délais d'obtention des résultats selon la technique sont présentés dans la Section 3.5, Tableau 3.1.

Les cultures devraient prendre une place plus importante dans le diagnostic et le suivi des patients, en raison des performances limitées de la microscopie dans les cas suivants :

- Confirmation d'échec thérapeutique ;
- Diagnostic de TBEP ;
- Confirmation d'une TB à frottis négatif en cas de doute ;
- Distinction entre complexe *M. tuberculosis* et MNT ;
- Surveillance et évaluation de la réponse au traitement chez les patients sous antituberculeux de deuxième ligne.

Lorsqu'un organisme pousse sur milieu solide ou liquide, celui-ci doit être identifié. Il existe plusieurs méthodes pour identifier *M. tuberculosis*. Les tests peuvent être phénotypiques (le test le plus courant est le test à la niacine) ou génotypiques (tests reposant sur l'analyse de l'ADN, Section 3.4). Étant donné la complexité de l'identification phénotypique, les tests génotypiques sont préférés. Leur inconvénient est leur coût. Les laboratoires effectuant des cultures doivent réaliser les tests d'identification de *M. tuberculosis* selon les recommandations internationales.

3.3 Antibiogramme (technique phénotypique)

Les antibiogrammes phénotypiques déterminent si une souche est résistante à un médicament antituberculeux en évaluant sa croissance (ou son activité métabolique) en présence du médicament⁸. Les laboratoires qui réalisent ces antibiogrammes doivent être spécialisés dans la culture des mycobactéries, être fiables et soumis à un contrôle de qualité, de la part d'un laboratoire supranational ou national de référence.

Les délais d'obtention des résultats selon la technique sont présentés dans la Section 3.5, Tableau 3.1.

La fiabilité de l'antibiogramme varie d'un médicament à l'autre. Pour les antituberculeux du Groupe 1, l'antibiogramme est très fiable pour la rifampicine et l'isoniazide mais moins pour le pyrazinamide et beaucoup moins pour l'éthambutol. Des tests réalisés dans différents laboratoires ont montré que l'antibiogramme pour les aminosides, polypeptides et fluoroquinolones est plutôt fiable et reproductible. L'antibiogramme pour les autres médicaments de deuxième ligne (acide para-aminosalicylique, éthionamide et cyclosérine) est beaucoup moins fiable et reproductible⁹.

3.4 Techniques moléculaires

Les tests moléculaires (ou génotypiques) peuvent être utilisés pour diagnostiquer la TB grâce à l'amplification des acides nucléiques (ADN ou ARN). Ils sont également utilisés pour détecter une pharmacorésistance en identifiant une mutation génétique (allèles associés à une résistance aux médicaments) de la bactérie responsable (antibiogramme génotypique). Différents tests et plates-formes ont été développés.

3.4.1 PCR en temps réel (test Xpert MTB/RIF)

Ce test permet de diagnostiquer une TB et une résistance à la rifampicine. Contrairement à d'autres techniques (culture *in vitro*, antibiogramme et techniques moléculaires classiques), le test Xpert MTB/RIF peut être utilisé dans des laboratoires périphériques et sa réalisation n'exige pas de matériel sophistiqué ni de personnel hautement qualifié^{10,11,12,13}.

Le test est basé sur la PCR en temps réel. Il cible les séquences d'acides nucléiques spécifiques dans le génome du complexe *M. tuberculosis* et fournit simultanément des informations sur les mutations les plus fréquentes liées à résistance à la rifampicine.

Il s'agit d'un test automatisé (3 étapes manuelles seulement), géré dans un système fermé avec une cartouche par échantillon, donc moins susceptible d'être contaminé que d'autres tests basés sur la PCR. Chaque instrument peut traiter simultanément 4 échantillons, en moins de 2 heures. Il existe des instruments de plus grande capacité. Pour plus d'informations, se référer à l'Annexe 3.

Les performances de ce test sont proches de celles de la culture. Les études ont montré que pour la détection de la TBP, la sensibilité est de 98% pour les échantillons frottis positif, culture positive et 72% pour les échantillons frottis négatif, culture positive (la sensibilité peut atteindre 90% si le test est répété 3 fois)^{14,15}.

Le test Xpert MTB/RIF a également une bonne sensibilité (environ 80%) et une excellente spécificité (> 98%) lorsqu'il est effectué sur des échantillons de liquide céphalo-rachidien, suc ganglionnaire et liquide gastrique¹⁶.

Du fait de ses bonnes performances, de sa rapidité et de sa simplicité d'utilisation, ce test doit être utilisé en première intention chez les patients infectés par le VIH et lorsqu'une TB multirésistante (TB-MR) ou une TB méningée sont suspectées, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Il peut également être utilisé pour le diagnostic de la TB ganglionnaire. Son utilisation sur le liquide pleural n'est pas recommandée du fait de sa faible sensibilité.

La sensibilité du test à détecter la résistance à la rifampicine (RIF) comparée à celle de l'antibiogramme conventionnel sur culture est de 97,6%. La valeur prédictive négative du test étant élevée, les souches non résistantes à la rifampicine peuvent être considérées comme des vraies souches sensibles.

Dans les populations où la prévalence de la TB-MR est inférieure à 10%, la valeur prédictive positive est inférieure à 85% (Annexe 3). En conséquence, un test Xpert avec un résultat RIF positif doit être immédiatement répété afin d'éliminer de possibles erreurs d'étiquetage ou de transcription. Si le second test ne montre pas de résistance à la rifampicine, le patient est considéré comme présentant une TB sensible. Si le second test montre également une résistance à la rifampicine, celle-ci doit être confirmée par un antibiogramme phénotypique ou une méthode génotypique différente.

Le test MTB/RIF ne remplace pas les microscopies, cultures et antibiogrammes conventionnels, qui restent nécessaires pour suivre l'évolution du traitement et détecter les résistances à d'autres médicaments que la rifampicine.

3.4.2 Line probe assay (LPA)

Il n'existe pas actuellement de test LPA entièrement automatisé. Ces tests moléculaires ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires spécialisés avec strictes procédures d'assurance de qualité.

Il existe plusieurs tests moléculaires :

- L'amplification conventionnelle de l'acide nucléique (Nucleic Acid Amplification, NAA) de *M. tuberculosis* suivie d'une LPA permet la détection de certaines séquences génétiques du bacille à l'aide d'une sonde (*probe*). Les tests NAA actuellement disponibles ont une sensibilité inférieure à celle de la culture et ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB. Ils sont également trop complexes pour être employés en routine dans la plupart des laboratoires.
- Deux techniques moléculaires sont disponibles sur le marché :
 - Les tests Hain: GenoType[®]MTBDR*plus* et GenoType[®]MTBDR*sl* (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Allemagne). Le test GenoType[®]MTBDR*plus* présente de bonnes performances pour la détection des résistances à la rifampicine et dans une moindre mesure à l'isoniazide chez les patients à frottis positif (dans une étude multicentrique, sa sensibilité

et sa spécificité pour la rifampicine et l'isoniazide était de 95,3 et 95,5% et de 89,9 et 87,1%, respectivement)^{17,18}. Le test GenoType[®]MTBDRs/ permet la détection de la résistance aux fluoroquinolones et aux injectables avec une bonne spécificité mais une moindre sensibilité (85% pour les fluoroquinolones et 43 à 84% pour les injectables)¹⁹.

- Le test INNO-LiPA Rif. TB[®] (Innogenetics, Belgique)²⁰.

Le test GenoType[®]MTBDR*plus* permet d'identifier des mutations sur les gènes katG ou inhA:

- Mutation sur le gène katG correspondant à la résistance à l'isoniazide à forte dose ;
- Mutation sur le gène inhA correspondant à la résistance à l'isoniazide et l'éthionamide, mais peut-être pas à l'isoniazide à forte dose.

Le test GenoType[®]MTBDRs/ peut être utilisé comme test de triage pour les patients à microscopie positive présumés atteints de TB ultra-résistante (TB-UR) afin de guider le traitement initial en l'attente d'une confirmation par test phénotypique. Cependant les tests LPA ne peuvent remplacer les tests phénotypiques conventionnels pour le diagnostic des résistances aux antituberculeux de deuxième ligne.

Ces méthodes moléculaires ont l'avantage de fournir des résultats rapides, en quelques heures, pour les patients à frottis positif (appelées « tests directs » car elles sont réalisées directement sur le crachat). Pour les patients à frottis négatif, une culture primaire est nécessaire avant de réaliser le test (appelé « test indirect » car une culture doit au préalable être réalisée à partir du crachat).

Afin de bénéficier de la rapidité de ces tests, il est indispensable d'avoir un support logistique approprié pour le transport du crachat vers le laboratoire de référence et le retour rapide des résultats. Les principales contraintes de ces tests sont leur coût élevé, le haut niveau de technicité requis pour le personnel, les infrastructures nécessaires et le risque important de contamination croisée.

3.5 Résumé des examens bactériologiques

Tableau 3.1 - Résumé des examens bactériologiques^{3,6,10,21,22}

	Sensibilité BAAR/ml	Délai médian d'obtention	Délai d'obtention supplémentaire avec ATBG
Microscopie des crachats (simple ou à fluorescence)	> 5 000	2 heures	
Culture milieu solide Milieu de LJ standard, Middlebrook 7H10 et 7H11	+/- 100	16 jours (frottis+) 29 jours (frottis-)	6 semaines
Culture milieu liquide (BACTEC [®] , MGIT [®])	+/- 10	8 jours (frottis+) 16 jours (frottis-)	2 semaines (frottis+) 2 semaines (frottis-)
Culture micro-colonies (TLA, MODS)	+/- 10	14 jours	0 (H et R)
LPA (Hain [®] , INNO-LiPA [®])	Seulement sur frottis positif	1 jour (test direct)	0 (H et R) 21 jours (test indirect)
PCR en temps réel (Xpert MTB/RIF)	+/-10	2 heures	0 (R seulement)

3.6 Indications de l'antibiogramme

Dans l'idéal, un ATBG génotypique est indiqué chez tous les patients en début de traitement antituberculeux afin de déterminer le traitement le plus approprié pour chaque individu²³.

Réaliser au minimum un ATBG pour l'isoniazide et la rifampicine ou pour la rifampicine seule chez les patients suivants :

- Patients précédemment traités ;
- Patients développant une TB évolutive après exposition à un patient TB-MR confirmé ;
- Patients restant frottis positif après 2 mois de traitement ;
- Nouveaux patients dans les pays où la prévalence de la TB-MR est élevée.

Réaliser un ATBG pour les médicaments de deuxième ligne pour les patients suivants :

- Patients dont l'antibiogramme montre une résistance à la rifampicine au moins ;
- Patients dont l'antibiogramme montre une résistance à l'isoniazide au moins et à un autre médicament du Groupe 1 ;
- Patients restant culture positive au 4^e mois de traitement de TB-MR ou après, ou redevenant culture positive au 4^e mois ;
- Patients développant une TB évolutive après exposition à un patient TB-MR confirmé.

3.7 Imagerie

3.7.1 Radiographie

La radiographie (Rx) du thorax n'est pas un examen spécifique dans le diagnostic de la TB. Elle n'est pas systématiquement indiquée chez les patients à frottis positif dans de nombreux pays, en raison d'un manque de ressources.

Compte-tenu de son absence de spécificité, la Rx du thorax est considérée comme un outil de diagnostic complémentaire. En effet, des études comparatives ont montré que le taux d'erreurs commises par des spécialistes – par défaut ou par excès – était d'environ 20%. Il est souvent difficile de différencier des lésions cicatricielles anciennes d'une TB évolutive. La radiologie est rarement concluante et ne peut que compléter les données de l'examen clinique et les antécédents, pour constituer un faisceau d'argument en faveur d'une TB.

La Rx du thorax est toutefois recommandée lorsque l'examen des crachats revient négatif ou dans le cadre d'un diagnostic de TB chez l'enfant²⁴. Elle est particulièrement utile lorsque la proportion de TB bactériologiquement non confirmée (c.-à-d. résultat négatif à l'examen microscopique des crachats ou au test Xpert MTB/RIF) peut être élevée, comme p.ex. dans les populations où la prévalence du VIH est élevée.

En cas de co-infection par le VIH, les infiltrats, notamment en cas de déficit immunitaire prononcé, tendent à être diffus et localisés aux lobes inférieurs ; la radiographie peut même apparaître normale dans 10% des cas. Les cavernes sont moins souvent observées chez les patients infectés par le VIH. Dans une étude chez des patients atteints de TBP, des cavernes étaient présentes chez 33% des patients infectés par le VIH et 78% des patients non infectés par le VIH²⁵.

La Rx du thorax est intéressante pour le diagnostic d'un épanchement pleural ou péricardique, en particulier au stade précoce de la maladie, lorsque les signes cliniques sont minimes. Un élargissement de la silhouette cardiaque est un élément clé du diagnostic de péricardite tuberculeuse²⁶.

La Rx du thorax est essentielle dans le diagnostic de la TB miliaire. Elle montre des petites infiltrations nodulaires caractéristiques disséminées dans les deux champs pulmonaires²⁶.

La radiographie est également utilisée en cas de suspicion de TB osseuse ou articulaire. Elle peut être utile, ainsi que la tomodensitométrie, en cas de Mal de Pott.

3.7.2 Echographie

L'échographie est utile pour confirmer un épanchement pleural²⁷.

Elle est extrêmement utile dans le diagnostic de la péricardite tuberculeuse car elle permet de confirmer qu'un épanchement est la cause de l'élargissement de la silhouette cardiaque observé à la Rx du thorax.

Elle est peu utile dans le diagnostic de la TB abdominale. Des adénopathies multiples à l'échographie abdominale sont compatibles avec une TB, toutefois, des adénopathies multiples peuvent être observées dans d'autres maladies, en particulier dans l'infection par le VIH. Un épaississement de la paroi intestinale (région iléocécale) est également évocateur de TB abdominale.

3.8 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

La réaction cutanée à la tuberculine est l'expression d'un phénomène d'hypersensibilité retardée vis-à-vis de certains antigènes de *M. tuberculosis*.

Une réaction positive chez un individu indique qu'il a été infecté mais ne permet pas de déterminer si l'infection est latente ou évolutive. De plus, il est impossible de déterminer si la réaction est due à *M. tuberculosis* ou à une autre mycobactérie.

L'IDR est réalisée en injectant 5 unités internationales de tuberculine par voie intradermique stricte, à la face palmaire (interne) de l'avant bras.

La lecture s'effectue 48 à 72 heures après l'injection. Elle doit être effectuée par un personnel de santé formé. La réaction est la zone d'induration (perception d'un œdème à la palpation) autour du point d'injection. Le diamètre de l'induration est mesuré transversalement à l'aide d'une règle. Ne pas mesurer la zone érythémateuse (rouge) autour de l'induration, car celle-ci ne constitue pas la réaction mais uniquement la zone indurée.

La tuberculine utilisée pour le test cutané est également connue sous le nom de dérivé protéinique purifié (DPP). L'IDR est parfois appelée test tuberculinique ou test de Mantoux.

La vaccination par le BCG induit un état d'hypersensibilité qui peut entraîner une IDR faussement positive. Le diamètre moyen de l'induration un an après le BCG est de 10 mm, les valeurs extrêmes allant de 4 à 20 mm. Les réactions faussement positives ont tendance à s'atténuer avec le temps et disparaissent dans les 5 à 10 ans après la vaccination.

IDR positive

IDR est considérée comme positive si²⁸ :

- L'induration est ≥ 5 mm chez les personnes infectées par le VIH, immunodéprimées (y compris les patients ayant reçu des doses de prednisolone ≥ 15 mg/jour pendant 1 mois ou plus) et les enfants malnutris ;
- L'induration est ≥ 10 mm chez les autres enfants et adultes (vaccinés ou non par le BCG).

Une réaction qui apparaît quelques minutes ou quelques heures après l'injection (parfois même après 24 heures), mais disparaît dès le lendemain de son apparition, est sans valeur.

En pratique, dans les pays où le risque annuel d'infection et la couverture vaccinale pour le BCG sont élevés, l'IDR a peu de valeur en tant qu'outil diagnostique. Elle n'est qu'un élément d'un faisceau d'argument permettant d'établir un diagnostic de TB évolutive, en général exclusivement chez l'enfant (Chapitre 5).

Une réaction fortement positive (diamètre d'induration > 20 mm) ou phlycténulaire doit être considérée comme un argument en faveur du diagnostic de TB évolutive. Elle est toutefois insuffisante à elle seule pour décider d'un traitement.

IDR négative

La négativation de réactions cutanées préalablement positives est due à une perte d'hypersensibilité. Il s'agit de réactions faussement négatives qui peuvent être observés :

De façon transitoire :

- Lors d'infections virales (grippe, rougeole) ou bactériennes (coqueluche) ;
- Au début de l'évolution d'une TB méningée ou miliaire ;
- En cas d'altération sévère de l'état général (p.ex. malnutrition) ;
- Au cours de traitement immunosuppresseur (p.ex. corticoïdes).

De façon définitive :

- Par extinction naturelle de l'allergie post-vaccinale, qui s'observe à partir de la 5^e année qui suit la vaccination par le BCG ;
- Dans la dépression immunitaire des grands vieillards ;
- Au cours de maladie anergisante : sida, hémopathies, sarcoïdose.

Il faut noter qu'environ 30% des enfants ayant une TB évolutive ont une IDR négative ou douteuse au moment du diagnostic.

L'IDR joue un rôle essentiel dans la sélection des candidats au traitement préventif par l'isoniazide (Chapitre 16).

3.9 Test de libération de l'interféron gamma (TLI)

Ces tests *in vitro* de l'immunité cellulaire détectent l'interféron. Les personnes exposées une fois au complexe *M. tuberculosis* ont dans le sang des lymphocytes qui maintiennent la mémoire de l'antigène d'amorçage de la TB. L'addition *in vitro* de l'antigène de la TB au sang entraîne la stimulation rapide des lymphocytes T « mémoire » et la libération de l'interféron gamma, qui est un marqueur spécifique de l'activation de la réponse immunitaire^{29,30}.

Il n'y a pas, avec les TLI, de réaction croisée avec le BCG et la plupart des mycobactéries environnementales. Toutefois, ces tests offrent dans l'ensemble peu d'avantages sur l'IDR et peuvent être moins sensibles chez les patients co-infectés par le VIH. De plus, les TLI sont chers et rarement utilisés dans les contextes où les ressources sont limitées.

3.10 Biopsies, analyse des liquides biologiques et autres examens

3.10.1 Biopsies et aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)

Compte-tenu des moyens techniques et des compétences requises pour effectuer des biopsies ganglionnaires, osseuses et pleurales, celles-ci ne sont en général pas réalisées dans les pays où les ressources sont limitées. La cytologie du suc ganglionnaire (FNAC) est plus facile à réaliser. Un tissu granulomateux spécifique, la présence de cellules géantes de Langhans et un aspect de nécrose caséeuse, confirment la TB. Les BAAR ne sont pas toujours présents. Pour la technique, se référer à l'Annexe 4.

Remarque : les techniques moléculaires peuvent être réalisées sur les échantillons de suc ganglionnaire obtenus par aspiration cytologique à l'aiguille fine.

3.10.2 Analyse des liquides biologiques

Le diagnostic de certaines localisations de TBEP peut être étayé ou confirmé par une association de tests réalisés sur les liquides biologiques correspondants.

Tableau 3.2 - Résultats en faveur d'une TB sur les liquides biologiques

Fluides	Tests
Ascite	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide clair, jaune citrin. • Exsudat riche en lymphocytes, habituellement > 300 globules blancs/mm³ ; test de Rivalta positif (Annexe 5). • Un gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite < 1,1 g/dl est compatible avec une TB (et beaucoup d'autres maladies) alors qu'une TB péritonéale est peu probable avec un gradient > 1,1 g/dl³¹. • L'adénosine désaminase peut être utilisée comme marqueur indirect de la TB dans le liquide péritonéal (Annexe 6). • La recherche de <i>M. tuberculosis</i> à la microscopie directe est le plus souvent négative.
Liquide pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide jaune citrin. • Protéines ≥ 30 g/l (test de Rivalta, Annexe 5). • Riche en globules blancs (1000-2500/mm³), avec une prédominance des lymphocytes. • L'adénosine désaminase peut être utilisée comme marqueur indirect de la TB dans le liquide pleural (Annexe 6). • La recherche de <i>M. tuberculosis</i> à la microscopie directe est le plus souvent négative. • Le test Xpert MTB/RIF a une sensibilité modérée et n'est pas recommandé.
Liquide cérébrospinal	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide clair, hypertendu. • Protéines > 0,40 g/l (test de Pandy, Annexe 5). • Diminution du glucose : < 60 mg/l. • Ratio glycorachie/glycémie < 0,5. • De 100 à 1000/mm³ avec plus de 80% de lymphocytes. • <i>M. tuberculosis</i> est retrouvé à la microscopie directe du LCR dans moins de 10% des cas. • Le test Xpert MTB/RIF présente une bonne sensibilité qui peut être encore améliorée par la centrifugation. Celle-ci est recommandée si l'équipement et les conditions de sécurité sont réunis (centrifugeuse à haute vitesse et enceinte de sécurité microbiologique). • Chez les patients VIH+, une cryptococcose méningée doit être évoquée. Réaliser un test de détection de l'antigène cryptococcique sur le sérum et le LCR (CrAg LFA).
Urine	<ul style="list-style-type: none"> • La culture ou un test moléculaire, après centrifugation, sont les seuls moyens de confirmer le diagnostic. • La recherche de <i>M. tuberculosis</i> à l'examen microscopique des urines est presque toujours négative. • Le test Xpert MTB/RIF a une sensibilité modérée. La priorité doit être donnée aux patients avec des CD4 < 50, chez qui le test a une meilleure sensibilité³². • Le test LAM est utile chez les patients avec CD4 < 200 (Section 3.10.3).

3.10.3 Autres examens biologiques

De nouveaux tests pour diagnostiquer la TB sont en développement pour une utilisation au lit du patient. Ces tests de détection d'antigènes sont basés sur la détection d'un antigène de la paroi cellulaire glucidique (lipoarabinomannane, LAM) excrété dans l'urine des patients tuberculeux. Les performances du test d'urine LAM sont médiocres dans la plupart des populations mais il est sensible chez les patients dont le taux de CD4 est $< 200^{33,34,35}$. Le test semble avoir une certaine utilité dans des contextes où l'association d'une immunodépression profonde est fréquente.

La vitesse de sédimentation (VS) est presque toujours augmentée mais cet examen est très peu spécifique. Une VS normale est peu compatible avec une TB mais possible.

La protéine C-réactive est aussi augmentée en général mais ce test n'est pas du tout spécifique.

Il existe sur le marché des tests sanguins rapides pour le « diagnostic sérologique de la tuberculose » mais ces tests ne sont pas très fiables à l'heure actuelle pour diagnostiquer une TB évolutive et ne doivent pas être utilisés.

Références

- 1 Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis.* 2005 Mar.21;3(5):288–96.
- 2 Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:570–81.
- 3 Toman's Tuberculosis: Case Detection Treatment, and Monitoring: Questions and Answers. 2nd ed. Frieden TR, editor. World Health Organization, Geneva; 2004.
- 4 Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007May;11(5):485–95.
- 5 Ramsay A, Yassin MA, Cambanis A, Hirao S, Almotawa A, Gammo M, et al. Front-Loading Sputum Microscopy Services: An Opportunity to Optimise Smear-Based Case Detection of Tuberculosis in High Prevalence Countries. *J Trop Med.* 2009;2009:1–6.
- 6 Laboratory services in tuberculosis control Part II: microscopy. World Health Organization, Geneva. 1998 (WHO/TB/98.258).
<http://www.ghdonline.org/drtb/discussion/laboratory-services-in-tuberculosis-control-micr-2/>
- 7 Bonnet M, Ramsay A, Githui W, Gagnidze L, Varaine F, Guerin PJ. Bleach Sedimentation: An Opportunity to Optimize Smear Microscopy for Tuberculosis Diagnosis in Settings of High Prevalence of HIV. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun.;46(11):1710–6.
- 8 Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J.* 2005 Mar.1;25(3):564–9.
- 9 Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/TB/2008.392).
http://www.who.int/tb/publications/2008/whohtmtb_2008_392/en/index.html
- 10 Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF. Guide technique et opérationnel. Considérations pratiques. Organisation mondiale de la Santé, Genève. (WHO/HTM/TB/2011.2).
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78138/1/9789242501568_fre.pdf
- 11 Conditions à remplir dans les pays pour la mise en œuvre du système Xpert MTB/RIF et actions essentielles à ce niveau. Organisation mondiale de la Santé, Genève. (WHO/HTM/TB/2011.12).
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78098/1/WHO_HTM_TB_2011.12_fre.pdf
- 12 Technique automatisée d'amplification de l'acide nucléique en temps réel pour la détection rapide et simultanée de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine : Système Xpert MTB/RIF. Organisation mondiale de la Santé, Genève. (WHO/HTM/TB/2011.4).
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78139/1/9789242501544_fre.pdf
- 13 Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2011 Apr.30;377(9776):1495–505.
- 14 Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis. *J Infect.* Elsevier Ltd; 2012 Jun.1;64(6):580–8.
<http://tbevidence.org/wp-content/uploads/2012/04/Chang-J-Infect-2012.pdf>

- 15 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *N Engl J Med*. 2010 Sep.9; 363(11):1005–15.
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907847>
- 16 World Health Organization. The use of Xpert MTB/RIF assay for the detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Expert group meeting. October 2013.
<http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert%20Meeting%20Report%2024102013%20%20Pre%20publication%20FINAL.pdf>
- 17 Mironova S, Pimkina E, Kontsevaya I, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, Skenders G, Kummik T, Drobniowski F. Performance of the GenoType® MTBDRPlus assay in routine settings: a multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jul;31(7):1381-7. Epub 2011 Oct.25.
- 18 Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus Assay for Rifampin and Isoniazid Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Strains and Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2007 Aug.3;45(8):2635–40.
- 19 Wei-Lun Huang, Ting-Lin Chi, Mei-Hua Wu, Ruwen Jou. Performance Assessment of the GenoType MTBDRsl Test and DNA Sequencing for Detection of Second-Line and Ethambutol Drug Resistance among Patients Infected with Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2011 July; 49(7): 2502–2508. doi: 10.1128/JCM.00197-11.
- 20 Rossau R, Traore H, De Beenhouwer H, Mijs W, Jannes G, De Rijk P, et al. Evaluation of the INNO-LiPA Rif. TB assay, a reverse hybridization assay for the simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and its resistance to rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. Am Soc Microbiol; 1997 Sep.19;41(10):2093–8.
- 21 Lee JJ, Suo J, Lin CB, Wang JD, Lin TY, Tsai YC. Comparative evaluation of the BACTEC MGIT 960 system with solid medium for isolation of mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis* 7(6):569-574.
- 22 UNTAID Secretariat. Tuberculosis Diagnostic Technology Landscape 2012. UNTAID Secretariat, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2012.
http://www.unitaid.eu/images/marketdynamics/publications/UNITAID-Tuberculosis-Landscape_2012.pdf
- 23 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization. Geneva, Switzerland 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
- 24 Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care 2006.
<http://www.who.int/tb/publications/2006/istc/en/index.html>
- 25 Tshibwabwa-Tumba E, Mwinga A, Pobee J, Zumla A. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals. *Clin Radiol*. Elsevier; 2012 Aug.17;52(11):837–41.
- 26 Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. *Radiographics*. 2007 Sep.1;27(5):1255–73.
- 27 Gryminski J, Krakowka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. *Chest*. 1976.

- 28 Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993 Dec.;17(6):968–75.
- 29 Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-[gamma] release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2011 Dec.11; 12(1):45–55.
- 30 Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low–and middle income countries: policy statement. World Health Organization, Geneva. 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502672_eng.pdf
- 31 Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Annals of Internal Medicine*; 1992. p. 215-20.
- 32 Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. High diagnostic yield of tuberculosis from screening urine samples from HIV-infected patients with advanced immunodeficiency using the Xpert MTB/RIF assay. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Jul 1;60(3):289-94.
- 33 Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker L-G, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009 Sep.;23(14):1875–80.
- 34 Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S, Meldau R, Hardy A, Dheda K. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1211-20. doi: 10.1183/09031936.00201711. Epub 2012 Feb 23.
- 35 Stephen D Lawn Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infectious Diseases*2012, 12:103. doi:10.1186/1471-2334-12-103.

Chapitre 4 :

Algorithmes pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (TBP) chez les adultes et les adolescents

4.1 Utilisation des algorithmes	49
4.1.1 <i>Evaluation clinique</i>	49
4.1.2 <i>Réponse clinique</i>	49
4.2 Algorithmes pour adultes et adolescents	49

4.1 Utilisation des algorithmes

Ces algorithmes ont pour but d'aider à poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire (TBP) et de minimiser les erreurs. Ils sont conçus pour les adultes et les adolescents. Pour les enfants de moins de 10 ans, se référer aux algorithmes du Chapitre 5.

4.1.1 Evaluation clinique¹

- L'évaluation clinique doit déterminer en priorité s'il existe des signes de danger. L'adulte ou l'adolescent est classé comme gravement malade si un ou plusieurs des signes suivants sont présents :
 - fréquence respiratoire > 30/minute ;
 - fièvre > 39°C ;
 - pouls > 120/minute ;
 - incapacité de se déplacer sans aide.
- En l'absence de confirmation bactériologique de la TB, l'évaluation clinique (et radiologique) doit déterminer si le patient a besoin d'une antibiothérapie à large spectre et/ou d'un traitement antituberculeux.
- Le dépistage du VIH doit être systématiquement proposé à tous les cas suspects de TB. Si le patient refuse le test ou si le test n'est pas disponible, on peut supposer, selon le contexte et/ou la présentation clinique, qu'un patient peut être séropositif au VIH. Dans ce cas, suivre l'algorithme pour les patients infectés par le VIH.

4.1.2 Réponse clinique

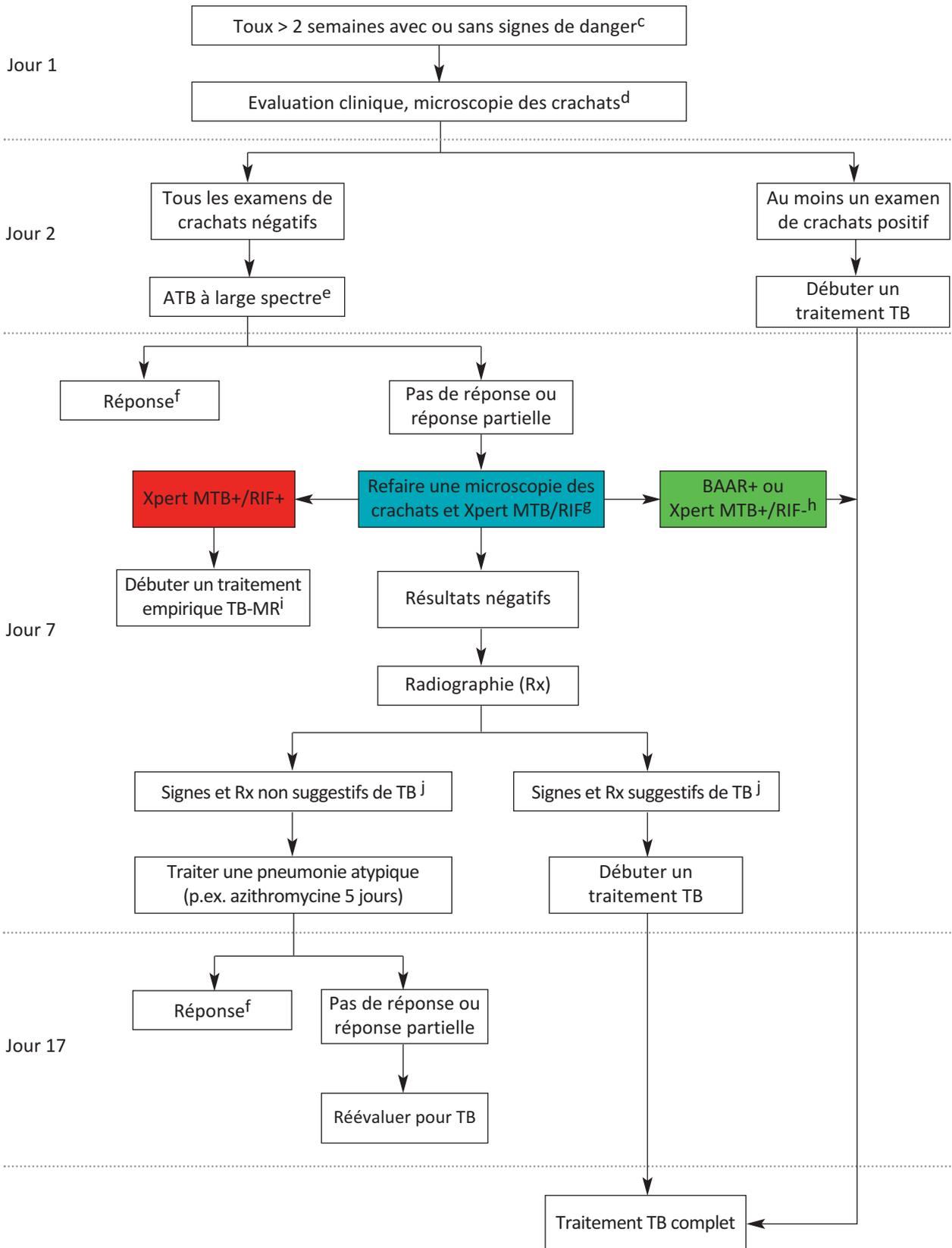
Chez les patients traités empiriquement pour une pneumonie bactérienne ou une pneumocystose (PCP), une absence de réponse aux antibiotiques augmente la probabilité que le patient ait la TB. L'inverse n'est pas nécessairement vrai : une réponse aux antibiotiques n'exclut pas toujours une TB chez un cas suspect, en particulier si les symptômes respiratoires persistent après le traitement. Une pneumonie ou une PCP n'excluent pas une TB sous-jacente.

En cas de toux chez les patients infectés par le VIH, le traitement antibiotique est approprié car les infections bactériennes sont fréquentes chez ces patients, qu'ils aient ou non la TB. Tous les patients gravement malades qui débutent un traitement antituberculeux doivent également recevoir un traitement empirique de pneumonie bactérienne, avec une antibiothérapie à large spectre, car les bénéfices dépassent les risques¹.

4.2 Algorithmes pour adultes et adolescents

- Algorithme diagnostique 1
PTB chez les patients VIH– avec un faible risque de TB-MR : page 50
- Algorithme diagnostique 2
PTB chez les patients VIH+ : page 52
- Algorithme diagnostique 3 avec Xpert MTB/RIF
PTB chez les patients présentant un risque élevé de TB-MR : page 54

**Algorithme diagnostique 1 - Adulte et adolescent :
TB pulmonaire chez les patients VIH négatifs^a avec un faible risque de TB-MR^b**



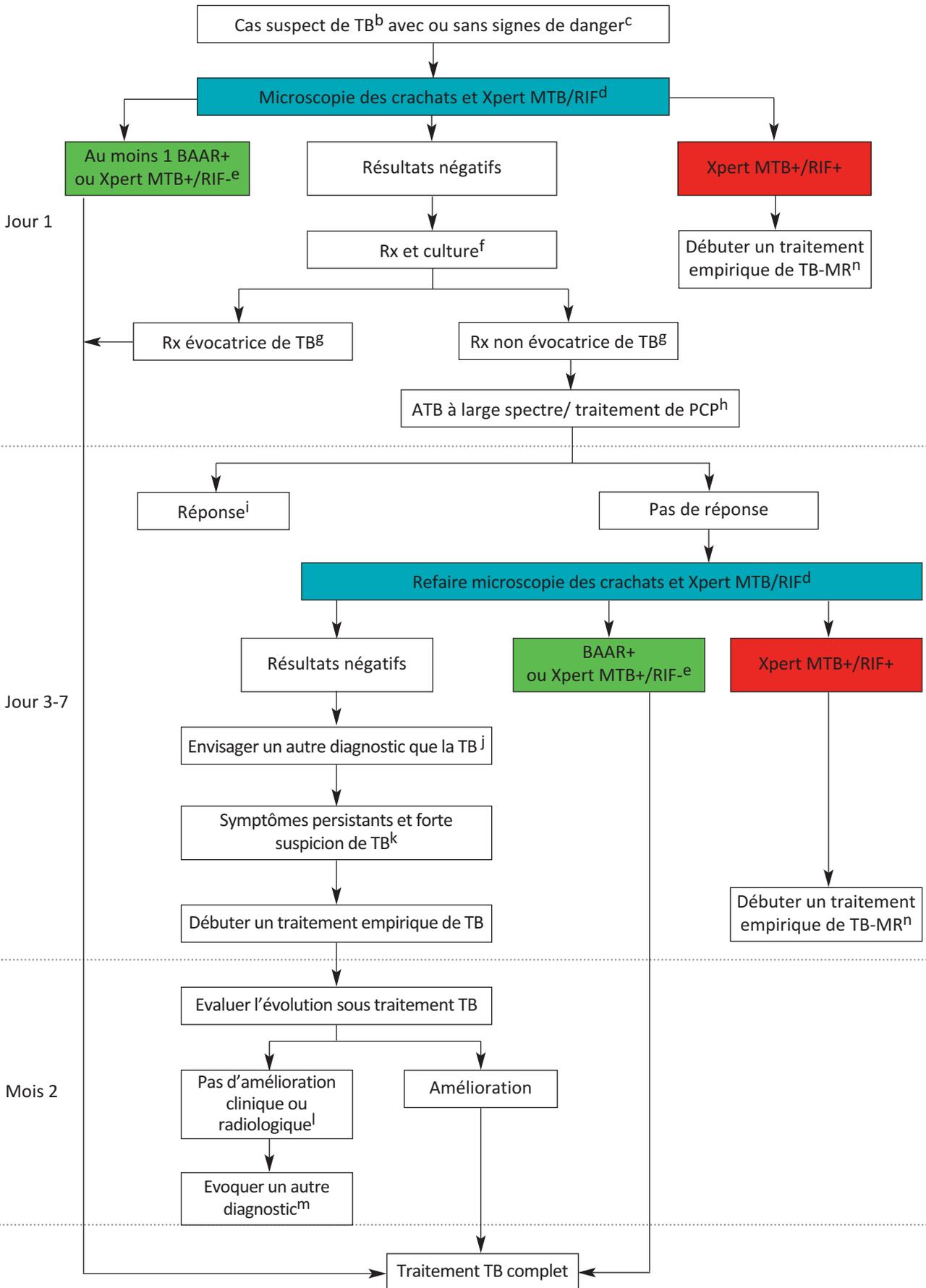
Voir notes page suivante

- a. Si le statut sérologique du patient est inconnu, cet algorithme doit être utilisé dans les contextes où la prévalence du VIH est < 5%.
- b. Les patients sont considérés comme à faible risque de TB multirésistante (TB-MR) s'ils ne répondent à aucun des critères suivants : 1) résident d'une région où la prévalence de la TB-MR est élevée ; 2) toutes les catégories de retraitement ; 3) contact avec un cas connu de TB-MR ; 4) patient ayant un frottis positif au 2^e mois ; 5) résident d'une institution où le risque de TB-MR est élevé (p.ex. prisons).
- c. Signes de danger : fréquence respiratoire > 30/min et/ou fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/min et/ou incapacité à marcher.
- d. Microscopie des crachats : 2 frottis de crachats réalisés le même jour.
- e. Antibiothérapie à large spectre :
 - Pas de signes de danger : amoxicilline 7 jours (PAS de fluoroquinolones) ;
 - Signes de danger : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone).
- f. Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer le patient qu'il doit consulter en cas de réapparition des symptômes.
- g. Selon le contexte :
 - Xpert MTB/RIF disponible : deux frottis de crachats réalisés le même jour et un Xpert MTB/RIF sur un des 2 échantillons prélevés pour la microscopie des crachats ;
 - Xpert MTB/RIF non disponible : deux frottis de crachats réalisés le même jour.
- h. Dans les groupes de patients où le niveau de résistance à l'isoniazide est élevé (> 10%), il est recommandé de réaliser un antibiogramme conventionnel de base (et/ou un line probe assay) afin d'instaurer un traitement adéquat.
- i. Selon le contexte :
 - Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est < 10%, débiter immédiatement un traitement empirique de TB-MR si le patient est gravement malade. H et R sont inclus dans le schéma thérapeutique jusqu'à confirmation de la TB-MR par des méthodes conventionnelles. Si le patient est stable, le clinicien peut décider d'attendre la confirmation pour débiter le traitement.
 - Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est ≥ 10%, débiter un traitement empirique de TB-MR. Envisager l'inclusion de H dans les contextes où la monorésistance à R n'est pas rare.
- j. Les signes cliniques et radiologiques sont généralement plus typiques chez les patients HIV négatifs :

	TB	Pneumonie bactérienne
Signes cliniques	Perte de poids, toux productive, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	<ul style="list-style-type: none"> • Début brutal • Fièvre
Rx pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrats, nodules avec ou sans cavités au niveau des lobes supérieurs et des segments supérieurs des lobes inférieurs • Epanchement pleural • Adénopathies médiastinales ou hilaires (rares chez les adultes et adolescents) • Miliaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Condensation homogène d'un lobe

Si les signes cliniques ET images radiologiques sont très évocateurs de TB, débiter un traitement TB sans attendre la confirmation du diagnostic.

**Algorithme diagnostique 2 - Adulte et adolescent :
TB pulmonaire chez les patients VIH positifs^a**



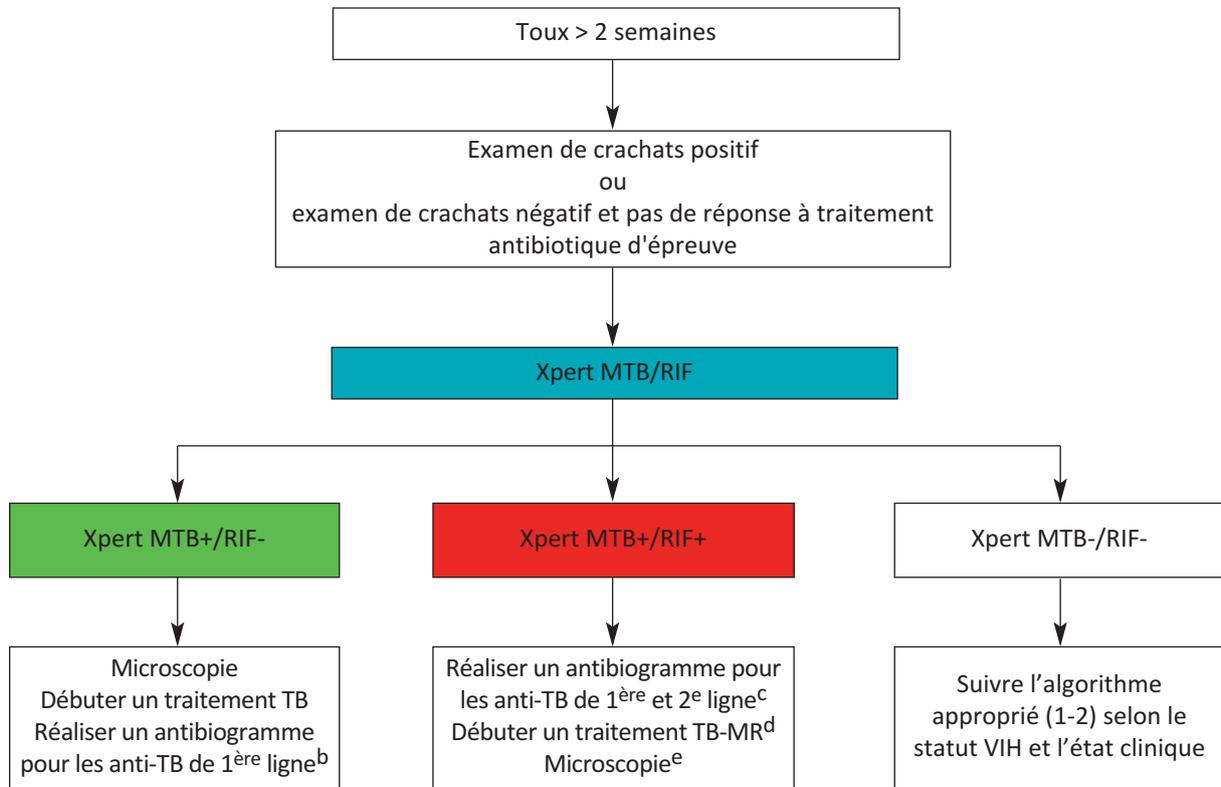
Voir notes page suivante

- a. Si le statut sérologique du patient est inconnu, cet algorithme doit être utilisé lorsque la prévalence du VIH est > 5%.
- b. Définition d'un cas suspect : toux depuis plus de 2 semaines ou toux et au moins un des signes suivants : perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre ou suspicion basée sur l'appréciation clinique.
- c. Signes de danger : fréquence respiratoire > 30/min et/ou fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/min et/ou incapacité à marcher.
- d. Selon le contexte :
 - Xpert MTB/RIF disponible : 2 frottis de crachats réalisés le même jour ET un Xpert MTB/RIF sur un des 2 échantillons prélevés pour la microscopie des crachats ;
 - Xpert MTB/RIF non disponible : 2 frottis de crachats réalisés le même jour.
- e. Dans les groupes de patients où le niveau de résistance à l'isoniazide est élevé (> 10%), réaliser un antibiogramme conventionnel de référence (et/ou un line probe assay) afin de donner un traitement adéquat.
- f. Réaliser une culture chaque fois que possible. Une culture positive à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.
- g. Débuter un traitement TB lorsque les signes cliniques ET radiologiques sont évocateurs de TB (Note k).
- h. Antibiothérapie à large spectre/traitement de PCP :
 - Pas de signes de danger : amoxicilline 7 jours (ou l'antibiotique oral recommandé pour les pneumonies communautaires dans la région. PAS de fluoroquinolones) ;
 - Signes de danger : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone) ET cotrimoxazole à haute dose.
- i. En l'absence de signes de danger : réexaminer le patient 7 jours après.
Si signes de danger présents : réexaminer le patient chaque jour. En l'absence de réponse, débiter un traitement TB après 3 à 5 jours.
Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer le patient qu'il doit consulter en cas de réapparition des symptômes.
- j. Diagnostics différentiels en cas de toux chez les adolescents/adultes infectés par le VIH : pneumonie bactérienne (y compris atypique), PCP, infection fongique, mycobactérie non-tuberculeuse, nocardiose, sarcome de Kaposi et lymphome.
- k. Pour établir le diagnostic, prendre en compte l'examen clinique, la Rx, le taux de CD4, un éventuel traitement préventif par le cotrimoxazole (TPC) et les autres traitements déjà reçu par le patient. Si la suspicion de TB évolutive est élevée, débiter un traitement empirique de TB sans attendre la confirmation du diagnostic. D'autres traitements comme une antibiothérapie à large spectre ou un traitement de PCP peuvent être nécessaires en plus du traitement TB.

	TB	PCP (VIH+)	Pneumonie bactérienne
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Toux • Perte de poids • Crachats purulents et hémoptysie moins probable si VIH+ avec taux de CD4 bas • Fièvre • Sueurs nocturnes • Douleur pleurale 	<ul style="list-style-type: none"> • Toux sèche • Dyspnée ++ • Hypoxie • Pas de TPC • Plus probable si taux de CD4 bas 	<ul style="list-style-type: none"> • Début brutal • Fièvre élevée
Rx pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrats et cavités au niveau des lobes supérieurs uniquement chez les adultes VIH+ avec un taux de CD4 élevé. N'importe quel lobe peut être affecté. • Chez les adultes VIH+ ayant un taux de CD4 bas, les 4 éléments suivants sont évocateurs de TB : <ol style="list-style-type: none"> 1. miliaire 2. épanchement pleural sans niveau liquidien (la ponction ramène un liquide jaune citrin) 3. adénopathie hilare et médiastinale 4. gros coeur (en particulier si symétrique et arrondi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrat interstitiel bilatéral avec images réticulo-nodulaires plus prononcées dans les lobes inférieurs • Les symptômes précèdent les signes radiologiques. La radiographie peut être normale au début de la maladie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Condensation homogène d'un lobe

- l. En l'absence de toute amélioration clinique (pas de gain de poids, toux persistante, douleurs, etc.) ET radiologique après 2 mois de traitement antituberculeux bien conduit, reconsidérer le diagnostic et le traitement. Une TB-MR doit également être envisagée.
- m. En plus des diagnostics différentiels de la Note k ci-dessus, envisager une TB pharmacorésistante.
- n. Débiter immédiatement un traitement empirique de TB-MR, même si la valeur prédictive positive de l'Xpert MTB/RIF pour la résistance à R est faible (afin d'éviter une mortalité rapide et élevée par absence de traitement de TB-MR chez les patients VIH+). H et R doivent être inclus dans le schéma thérapeutique jusqu'à ce que la TB-MR soit confirmée par des méthodes conventionnelles si le patient provient d'un groupe dans lequel la prévalence de la TB-MR est < 10%. Dans les groupes de patients chez lesquels la prévalence de la TB-MR est ≥ 10%, débiter un traitement empirique de TB-MR sans H ou R, bien que l'inclusion de H soit envisageable dans des contextes où la monorésistance à la R n'est pas rare.

Algorithme diagnostique 3 - Adulte et adolescent avec Xpert MTB/RIF : TB pulmonaire chez les patients présentant un risque élevé de TB-MR^a



- a. Les patients suivants sont à haut risque de TB-MR : 1) résident d'une région où la prévalence de la TB-MR est élevée ; 2) toutes les catégories de retraitement ; 3) contact avec un cas connu de TB-MR ; 4) patient ayant un frottis positif au 2^e mois ; 5) résident d'une institution où le risque de TB-MR est élevé (p.ex. prisons).
- b. Les groupes de patients à risque de TB-MR sont également à risque pour d'autres types de TB pharmacorésistants. Réaliser un antibiogramme pour les antituberculeux de première ligne afin d'offrir un traitement adapté en cas d'éventuelle mono- ou polyrésistance.
- c. Dans les populations où la prévalence de la TB-MR est < 10%, la résistance à la R diagnostiquée par Xpert MTB/RIF doit être confirmée par les méthodes conventionnelles. Réaliser si possible un antibiogramme pour les antituberculeux de première et deuxième ligne.
- d.
 - Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est < 10%, la décision de débiter un traitement de TB-MR dépend de l'état clinique et du statut sérologique du patient. Les patients gravement malades et/ou VIH+ doivent immédiatement débiter un traitement empirique de TB-MR. H et R sont inclus dans le schéma thérapeutique jusqu'à confirmation par des méthodes conventionnelles.
 - Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est ≥ 10%, débiter un traitement empirique de TB-MR. Envisager l'inclusion de H dans des contextes où la monorésistance à la R n'est pas rare.
- e. Microscopie de référence sur un échantillon de crachats afin de : 1) permettre le suivi du patient à l'aide de la microscopie; 2) prendre des décisions immédiates en matière de prévention de la transmission.

Références

- ¹ Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/HIV/2007.01).
<http://www.who.int/hiv/pub/tb/pulmonary/en/index.html>.

Chapitre 5 : Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

5.1	Introduction	59
5.2	Spécificités de la tuberculose chez l'enfant	59
5.3	Démarche diagnostique	59
5.4	Éléments clé du diagnostic	60
	5.4.1 <i>Éléments à rechercher à l'interrogatoire</i>	60
	5.4.2 <i>Examen clinique</i>	60
	5.4.3 <i>Ré-évaluation et suivi</i>	60
	5.4.4 <i>Test VIH</i>	61
	5.4.5 <i>Investigations</i>	61
5.5	Prélèvement d'échantillons de crachats chez l'enfant	61
5.6	Algorithmes diagnostiques pédiatriques	62

5.1 Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie fréquente et responsable de nombreux décès chez l'enfant dans les zones de forte prévalence. Le manque d'outils diagnostiques efficaces a contribué à sous estimer son importance et les enfants < 15 ans représentent 10 à 20% de l'ensemble des cas de TB¹ dans les zones de forte prévalence.

Les caractéristiques de la TB et la démarche diagnostique chez les enfants > 10 ans sont les mêmes que chez l'adulte. Ce chapitre traite uniquement des enfants < 10 ans.

5.2 Spécificités de la tuberculose chez l'enfant

Le risque d'infection tuberculeuse est élevé chez l'enfant. Dans les régions endémiques, les enfants sont susceptibles d'être exposés à la TB par un contact dans l'entourage. Il est essentiel de réaliser un interrogatoire minutieux chez les enfants ayant des signes et symptômes évocateurs de TB. Lorsqu'un diagnostic de TB est posé chez enfant, il faut s'efforcer de détecter le cas index et les autres cas non diagnostiqués dans l'entourage familial. Plus l'enfant est jeune, plus il est facile d'identifier le cas index. De la même manière, chez tous les patients, enfants ou adultes, surtout s'ils sont frottis positif, il faut rechercher si des enfants sont en contact étroit avec le patient (Chapitre 16).

Il existe un risque d'évolution rapide vers une TB évolutive et une forme sévère : 90% des jeunes enfants qui développent une TB le font dans les 12 mois qui suivent l'infection². Les enfants < 3 ans et les enfants immunodéprimés (p.ex. infection par le VIH, malnutrition, période post-rougeole) sont particulièrement vulnérables. Il est donc primordial de détecter et traiter ou de mettre sous prophylaxie les enfants précocement.

La plupart des cas sont des TB pulmonaires (TBP) mais les frottis sont rarement positifs car les enfants sont peu bacillifères. De plus, il est difficile d'obtenir des crachats chez l'enfant. En conséquence, les TB à frottis positif représentent 10% de l'ensemble des cas de TB dans la tranche d'âge des 0-14 ans.

La TB extrapulmonaire (TBEP) est fréquente chez l'enfant. La localisation dépend de l'âge. Les formes miliaires et méningées se rencontrent principalement chez le jeune enfant. Les TB ganglionnaires et ostéo-articulaires sont plus fréquentes chez le grand enfant.

Le BCG administré à la naissance offre une protection partielle contre les formes graves chez les jeunes enfants. Il offre peu ou pas de protection contre la TBP. Un antécédent de vaccination par le BCG n'exclut pas la possibilité de TB chez un enfant dont les signes et symptômes sont évocateurs.

5.3 Démarche diagnostique

Pour la majorité des enfants, un interrogatoire minutieux et une évaluation et un suivi clinique suffisent à faire un diagnostic de TB, même s'il n'est pas possible d'obtenir une confirmation.

La bactériologie, la radiographie pulmonaire et l'intradermoréaction sont utiles mais pas indispensables dans la plupart des cas.

Il n'est pas recommandé d'avoir recours à un traitement d'épreuve pour diagnostiquer une TB. La décision d'entreprendre ou non un traitement antituberculeux doit être prise après une investigation soigneuse. Une fois la décision de traiter prise, l'enfant doit suivre un traitement complet, jusqu'à son terme.

5.4 Éléments clé du diagnostic²

Pour combiner les éléments suivants afin d'arriver à une décision thérapeutique, se référer aux algorithmes diagnostiques (Section 5.6).

5.4.1 Éléments à rechercher à l'interrogatoire

- Contact avec un cas de TB connu ou présumé :
 - Période de contact : le risque est accru si l'exposition a eu lieu dans les 12 derniers mois ;
 - Proximité du contact : le risque est accru si le cas vit sous le même toit ou dort dans la même pièce ;
 - Type de TB du cas index : le risque est accru si le cas est frottis positif ou si la radiographie du thorax montre des cavités ; profil de résistance du cas index.
- Symptômes évocateurs de TB :
 - Toux persistante depuis plus de 2 semaines, sans amélioration ;
 - Fièvre depuis plus d'une semaine, sans cause évidente ;
 - Perte de poids ou retard de croissance, sans cause évidente ;
 - Fatigue, léthargie ou diminution de l'intérêt pour le jeu, sans cause évidente.

5.4.2 Examen clinique

- Signes vitaux : une fièvre et une augmentation de la fréquence respiratoire sont possibles.
- Croissance : peser l'enfant et comparer avec les poids antérieurs. Une perte de poids ou une stagnation de la courbe de poids peut être un signe de maladie chronique.
- Signes respiratoires : anomalies à l'auscultation ou à la percussion ; signes d'infection respiratoire sévère : tachypnée, cyanose, hypoxémie ($\text{SaO}_2 < 90\%$), battement des ailes du nez, tirage intercostal, geignement expiratoire et difficultés à s'alimenter chez le nourrisson.
- Signes cliniques de TBEP (se référer également au Chapitre 2, Section 2.2) :
 - Fortement évocateurs, p.ex. :*
 - Déformation vertébrale ;
 - Adénopathie cervicale avec fistulisation.
 - Non spécifiques, demandant la poursuite des investigations, p.ex. :*
 - Méningite subaigüe ne répondant pas aux antibiotiques ;
 - Distension abdominale avec ascite ;
 - Adénopathie sans fistulisation ;
 - Grosse articulation indolore.
- Autres : certains signes doivent orienter vers d'autres diagnostics (p.ex. asthme) ou comorbidités (p.ex. infection par le VIH).

5.4.3 Ré-évaluation et suivi

Le diagnostic est rarement posé lors de la première consultation étant donné que la présentation clinique initiale est le plus souvent non spécifique. Il est indispensable d'effectuer un suivi pour déterminer si les signes et symptômes persistent malgré un traitement antibiotique adéquat et bien conduit.

Les éléments particulièrement évocateurs de TB sont :

- Pneumonie persistante malgré un traitement antibiotique adéquat et bien conduit ;
- Fièvre $> 38^\circ\text{C}$ pendant plus d'une semaine (contrôlée sur une courbe de température ou rapportée de manière fiable par les parents), après avoir exclu d'autres causes fréquentes de fièvre comme le paludisme ou la pneumonie ;

- Absence de gain de poids malgré un apport nutritionnel adéquat ;
- Persistance ou aggravation de la fatigue.

5.4.4 Test VIH

Proposer systématiquement un test de dépistage du VIH à tous les enfants, que la TB soit présumée ou confirmée.

5.4.5 Investigations

Les examens suivants doivent être effectués chaque fois que possible en cas de TB presumée. L'impossibilité de réaliser l'un de ces examens ne doit pas retarder le diagnostic de TB.

Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

- Une réaction positive est en faveur d'une TB chez un enfant symptomatique ;
- Une réaction négative n'exclut pas la TB ;
- Causes de faux positifs : BCG, mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ;
- Causes de faux négatif : infection par le VIH, malnutrition.

Radiographie (Rx) du thorax

La Rx du thorax peut être utile pour diagnostiquer les TB intrathoraciques³. L'adénopathie hilare est l'image la plus courante. Toutefois, il peut être difficile d'obtenir des clichés de qualité chez les enfants et de les interpréter avec précision. Ceci limite leur intérêt dans de nombreuses situations.

Bactériologie

Essayer de confirmer la TB. Toutefois, le traitement ne doit pas être retardé s'il est cliniquement indiqué.

Pour les TBEP, effectuer des prélèvements au niveau des localisations suspectées pour examen microscopique, et lorsque c'est possible, pour culture, cytologie ou histopathologie et méthodes moléculaires (p.ex. Xpert MTB/RIF).

Les tests bactériologiques sont plus performants chez les enfants plus âgés et chez ceux atteints de formes sévères. Deux échantillons de crachats doivent être prélevés : l'un lors de la première consultation et le second le lendemain matin au lever. Il est également possible de prélever deux échantillons à une heure d'intervalle (Annexe 1).

Le test Xpert MTB/RIF est le test de choix pour dépister une TB multirésistante (TB-MR). Si le test Xpert MTB/RIF n'est pas disponible, réaliser un antibiogramme conventionnel. Les indications de l'antibiogramme sont les mêmes que pour les adultes.

5.5 Prélèvement d'échantillons de crachats chez l'enfant

Il faut s'efforcer de confirmer la TB si nécessaire en optimisant les techniques de prélèvement de crachats dans les zones où la TB pharmacorésistante est très prévalente ou en cas de contact avec un patient TB-MR.

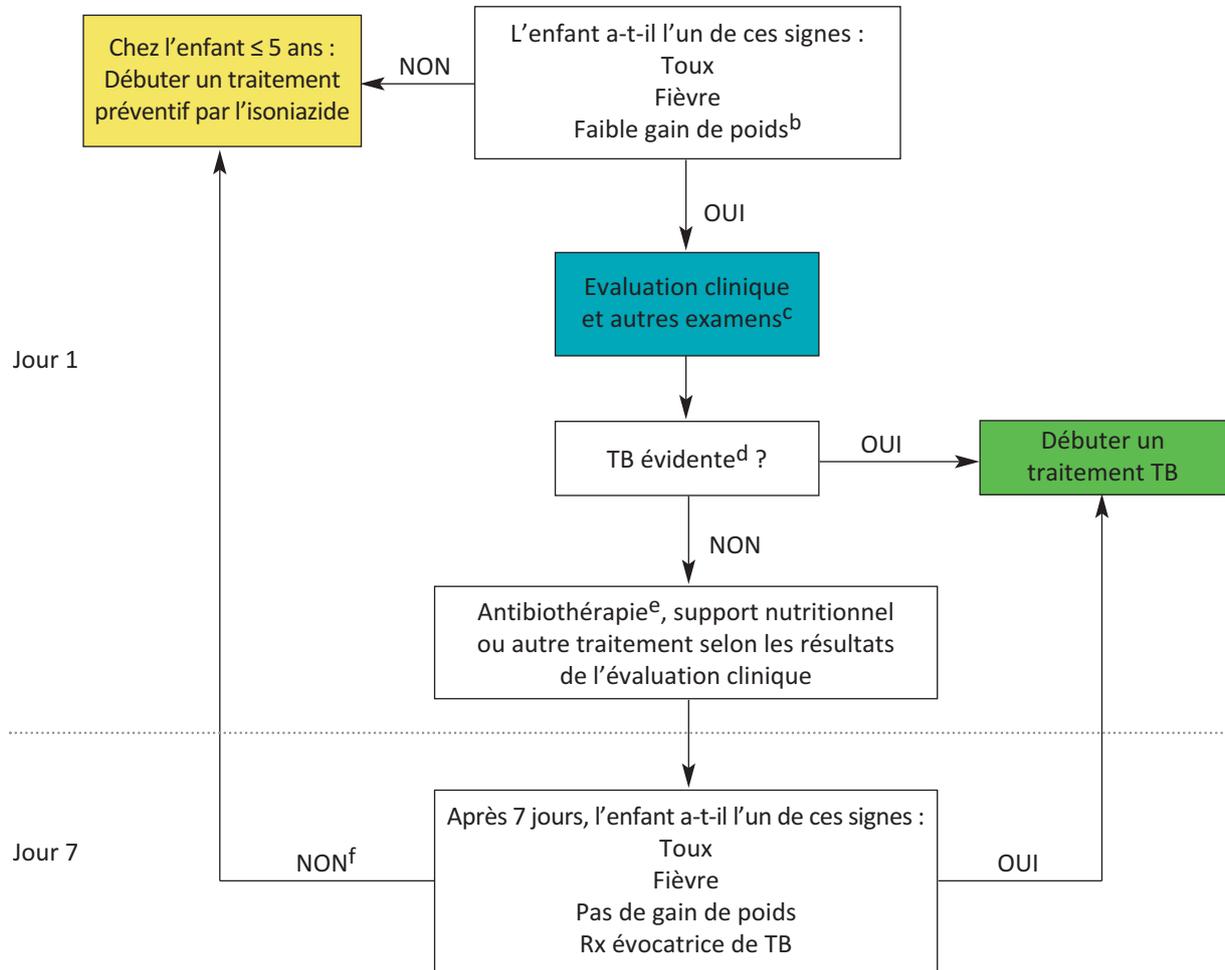
Les enfants de moins de 6 ans et parfois de moins de 10 ans peuvent ne pas pouvoir ou vouloir cracher spontanément. Les explications et encouragements sont indispensables. Le clapping est une méthode simple et efficace pour favoriser l'expectoration.

Si ces mesures sont inefficaces, les échantillons de crachats peuvent être obtenus par expectoration provoquée ou tubage gastrique (Annexe 1). Compte tenu du stress causé à l'enfant et de la faible sensibilité de la microscopie, ces procédures ne sont utilisées que pour la réalisation de cultures ou tests Xpert MTB/RIF.

5.6 Algorithmes diagnostiques pédiatriques

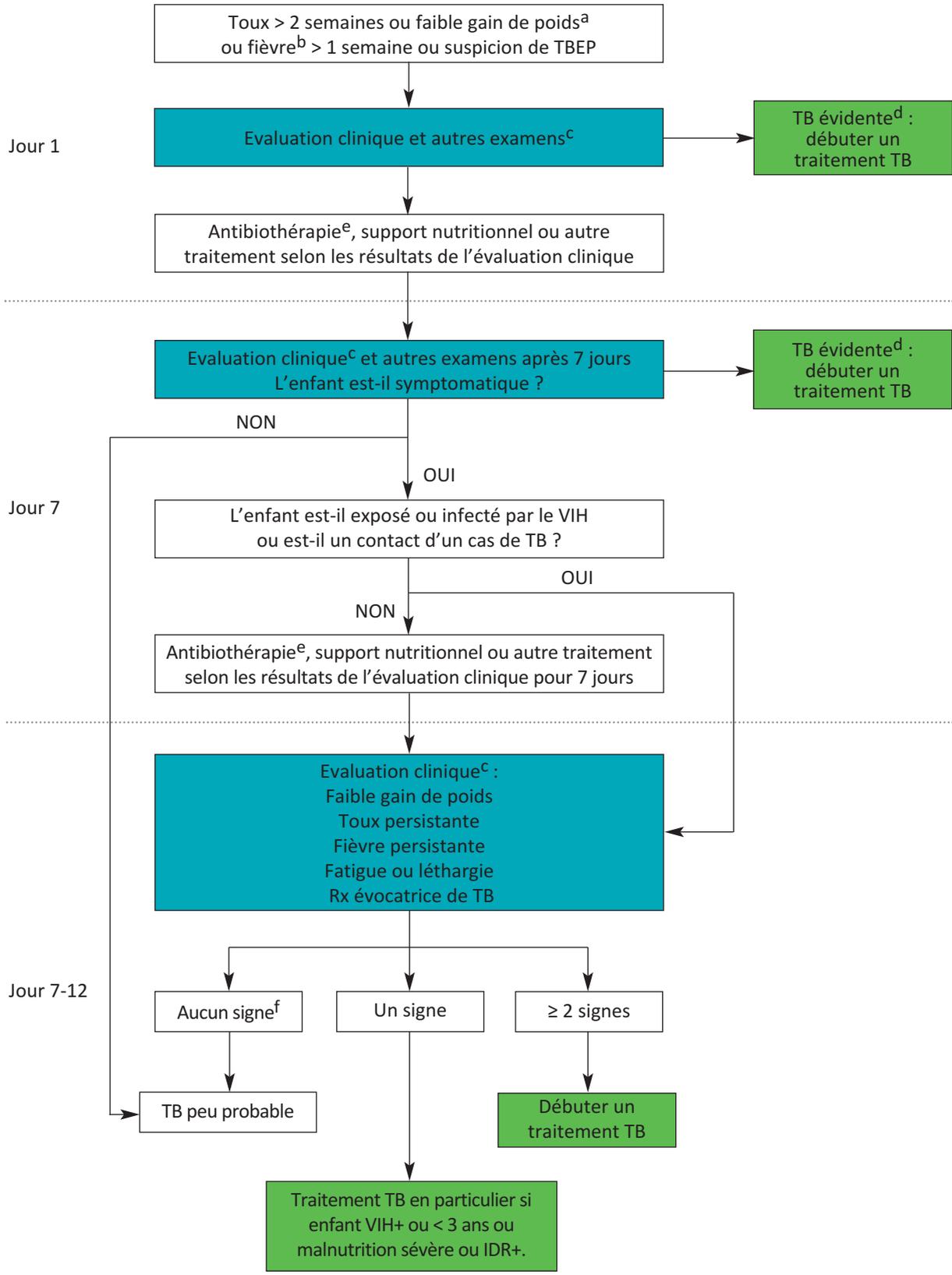
- Algorithme diagnostique pédiatrique 1
Contact avec un cas de TB : page 63
- Algorithme diagnostique pédiatrique 2
Enfant symptomatique : page 64

Algorithme diagnostique pédiatrique 1 : Contact avec un cas de TB^a



- a. Contact : enfant ayant vécu sous le même toit ou en contact étroit et régulier avec un cas suspect ou confirmé de TB au cours des 12 derniers mois.
- b. Malnutrition ou stagnation de la courbe de poids.
- c. Evaluation clinique (y compris courbe de poids), examen bactériologiques, test VIH (dans les zones de forte prévalence) et si disponible et utile : radiographie (Rx), recherche d'EPTB, IDR.
- d. Par exemple : Mal de Pott, méningite tuberculeuse, TB ganglionnaire avec fistulisation, frottis ou test Xpert MTB/RIF positif ou Rx pulmonaire évocatrice de TB (p.ex. lymphadénopathie hilare, infiltrats au niveau des lobes supérieurs, miliaire).
- e. Antibiothérapie à large spectre :
- Pas de signes de danger : amoxicilline PO 7 jours ;
 - Signes de danger : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone).
- f. Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer les parents qu'il faut re-consulter en cas de réapparition des symptômes.

**Algorithme diagnostique pédiatrique 2 :
Enfant symptomatique**



Voir notes page suivante

- a. Malnutrition ou stagnation de la courbe de poids.
- b. Température > 38°C.
- c. Evaluation clinique (y compris courbe de poids), examen bactériologiques, test VIH (dans les zones de forte prévalence) et si disponible et utile : radiographie (Rx), recherche d'EPTB, IDR.
- d. Frottis positif ou test Xpert MTB/RIF positif, Rx évocatrice (p.ex. lymphadénopathie hilare, infiltrats au niveau des lobes supérieurs, miliaire), gibbosité.
- e. Antibiothérapie à large spectre :
 - Pas de signes de sévérité :
 - première ligne : amoxicilline PO 7 jours (PAS de fluoroquinolones). Demander au parent de ramener l'enfant si son état ne s'est pas amélioré pas après 48 heures ;
 - si un second traitement est nécessaire : azithromycine PO 5 jours.
 - Signes de sévérité : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone ± cloxacilline si suspicion de *S. aureus*).De plus, administrer un traitement présomptif de PCP à tous les enfants exposés ou infectés par le VIH < 1 an et à tous les enfants plus âgés sévèrement immunodéprimés et pas encore sous prophylaxie par le cotrimoxazole. Pour tous les autres enfants exposés ou infectés par le VIH, envisager le traitement de PCP en cas de non réponse après 48 heures d'antibiothérapie à large spectre.
- f. La réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas la TB. Informer les parents qu'il faut re-consulter en cas de réapparition des symptômes.

Références

- 1 Global tuberculosis control 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16).
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 2 Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, World Health Organization. Geneva 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
- 3 R. Gie. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children: A guide for low-income countries. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2003.
<http://www.theunion.org/index.php/en/resources/scientific-publications/item/110-diagnostic-atlas-of-intrathoracic-tuberculosis-in-children>

Chapitre 6 :

Dépistage actif de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH

6.1 Stratégie de dépistage actif.....	69
6.2 Objectifs du dépistage systématique.....	69
6.2.1 <i>Détection et traitement précoce d'une TB évolutive</i>	<i>69</i>
6.2.2 <i>Identification des patients éligibles pour un traitement préventif par l'isoniazide (TPI)</i>	<i>69</i>

6.1 Stratégie de dépistage actif

Le dépistage systématique de la tuberculose (TB) doit être réalisé dans toute unité de soins prenant en charge l'infection par le VIH. Le dépistage peut être réalisé à différents moments au cours du suivi du patient et par différents travailleurs de santé (p.ex. « conseillers » au cours du dépistage du VIH, personnel médical assurant les consultations).

Le dépistage de la TB doit être réalisé régulièrement en se basant sur les symptômes ou critères suivants :

Tableau 6.1 - Critère/symptômes chez l'enfant et chez l'adulte¹

Enfant	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> • Toux* • Fièvre • Faible gain de poids** • Contact avec un patient contagieux 	<ul style="list-style-type: none"> • Toux* • Fièvre • Perte de poids • Sueurs nocturnes

* Chez les personnes infectées par le VIH, demander si le patient tousse est plus sensible que demander s'il tousse depuis 2 semaines².

** Le faible gain de poids est défini comme un amaigrissement rapporté par le patient ou un poids insuffisant ou une perte de poids confirmée > 5% depuis la dernière visite ou une stagnation de la courbe de poids.

6.2 Objectifs du dépistage systématique

6.2.1 Détection et traitement précoce d'une TB évolutive

Les enfants et adultes qui correspondent aux critères cliniques du tableau 6.1 peuvent avoir une TB évolutive. Ils doivent être évalués en suivant l'algorithme diagnostique approprié, de manière à détecter rapidement ceux qui ont la TB (se référer aux Chapitres 4 et 5 pour les algorithmes).

6.2.2 Identification des patients éligibles pour un traitement préventif par l'isoniazide (TPI)

Cette méthode de dépistage est à utiliser avec prudence car il existe une proportion significative de TB évolutives asymptomatiques (15 à 20%)^{2,3} parmi les patients éligibles pour les ARV. Par conséquent, elle est utilisée chez les patients non éligibles pour les ARV (taux de CD4 supérieur à 350 et pas de maladies des stades III ou IV de l'OMS) pour exclure une TB ou, chez les patients éligibles pour les ARV, après trois mois de traitement antirétroviral permettant la mise à jour d'une éventuelle TB infraclinique.

Pour le TPI, se référer au Chapitre 16.

Références

- ¹ Organisation mondiale de la Santé. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242500707_fre.pdf
- ² Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, et al. Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource-Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies. *PLoS Med* 8(1): e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391. 2011.
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000391>
- ³ Bassett IV, Wang B, Chetty S, Giddy J, Losina E, Mazibuko M, Bearnot B, Allen J, Walensky RP, Freedberg KA. Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 1;51(7):823-9.

Chapitre 7 :

Définitions de cas pour notification

7.1 Définition d'un cas de tuberculose	73
7.2 Antécédents de traitement antituberculeux	73
7.3 Localisation de la maladie	73
7.4 Statut bactériologique.....	74
7.4.1 Détection de <i>M. tuberculosis</i>	74
7.4.2 Sensibilité/résistance de la souche	74
7.5 Statut VIH	75
7.6 Autres co-morbidités.....	75
7.7 Résumé des définitions de cas	75

7.1 Définition d'un cas de tuberculose

Un cas de tuberculose (TB) est un patient pour lequel le diagnostic de TB (confirmé ou non par un examen bactériologique) a été posé par un clinicien.

Les éléments nécessaires à la définition d'un cas de TB sont : les antécédents de traitement antituberculeux, le statut bactériologique, la localisation de la maladie et le statut sérologique VIH.

Remarque : toute personne recevant un traitement antituberculeux doit être enregistrée comme un cas de TB.

7.2 Antécédents de traitement antituberculeux

Les patients qui ont interrompu leur précédent traitement ou sont en échec thérapeutique ont plus de risque de présenter une pharmacorésistance. Il est donc important d'interroger attentivement le patient sur ses antécédents avant de débuter un traitement.

On distingue les catégories de patients suivantes¹ :

- **Nouveaux patients** : patients qui n'ont jamais été traités pour la TB ou qui ont pris des antituberculeux pendant moins de 1 mois.
- **Patients précédemment traités** : patients qui ont pris des antituberculeux pendant 1 mois ou plus par le passé.

Ce groupe comprend les rechutes, échecs et traitements interrompus :

- **Rechute** : patients ayant été déclarés "guéris" ou "traitement terminé" à la fin de leur dernier traitement ;
 - **Echec** : patients dont le traitement le plus récent a échoué (se référer au Chapitre 17 pour la définition d'un échec) ;
 - **Traitement interrompu** : patients ayant interrompu leur traitement (se référer au Chapitre 17 pour la définition d'une interruption de traitement). Ces patients sont enregistrés comme «Retour après interruption».
- **Autres** : patients n'entrant dans aucune de ces catégories (p.ex. patients ayant suivi un traitement antituberculeux discontinu ou non renseigné).

7.3 Localisation de la maladie

- **TB pulmonaire (TBP)** : cas de TB affectant le parenchyme pulmonaire.

Remarques :

- La TB miliaire est classée comme une TBP car elle affecte les poumons.
 - Un patient qui présente à la fois une TBP et une forme extrapulmonaire doit être enregistré comme un patient TBP.
- **TB extrapulmonaire (TBEP)** : cas de TB affectant d'autres organes que les poumons. Le diagnostic est basé sur une symptomatologie correspondant à une TBEP évolutive et une décision par un clinicien de prescrire un traitement antituberculeux complet^a.

Remarques :

- Toujours réaliser un examen microscopique des crachats et si possible une culture et/ou un test moléculaire.
- Les patients qui présentent une pleurésie tuberculeuse ou une adénite médiastinale sans évidence d'atteinte parenchymateuse, doivent être classés comme TBEP.

^a Si possible, obtenir une preuve histologique ou bactériologique (microscopie, culture ou test moléculaire).

7.4 Statut bactériologique

Le statut bactériologique se réfère à la détection de *M. tuberculosis* par microscopie, culture ou méthodes moléculaires. Il peut être encore subdivisé en cas sensibles et résistants aux médicaments.

7.4.1 Détection de *M. tuberculosis*

Chaque cas de TB doit être classé dans l'une des deux catégories suivantes :

- **Cas de TB confirmé** : cas ayant un résultat bactériologique positif (microscopie, culture ou test moléculaire).
- **Cas de TB non confirmé** : cas n'ayant pas de résultat bactériologique positif (microscopie, culture ou méthode moléculaire) et pour lequel un clinicien a prescrit un traitement antituberculeux.

Les cas de TB confirmés peuvent être subdivisés en :

- (1) frottis positif/négatif/non réalisé
- (2) culture positive/négative/non réalisée
- (3) test moléculaire positif/négatif/non réalisé

7.4.2 Sensibilité/résistance de la souche

Chaque fois que possible, réaliser une culture et un antibiogramme pour déterminer si la souche est résistante à certains médicaments :

- **TB pharmacosensible** : la souche n'est résistante à aucun antituberculeux de première ligne.
- **TB pharmacorésistantes** :
 - **TB monorésistante** : résistance à un médicament de première ligne seulement ;
 - **TB polyrésistante** (TB-PR) : résistance à plus d'un médicament de première ligne, autres que l'isoniazide et la rifampicine ;
 - **TB multirésistante** (TB-MR) : résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au moins ;
 - **TB ultrarésistante** (TB-UR) : TB-MR résistante à au moins une fluoroquinolone et un médicament injectable de deuxième ligne (Km, Amk, Cm).

Les patients ayant une TB pharmacorésistante sont classés comme suit :

- **Résistance à l'isoniazide et sensibilité à la rifampicine confirmée** : résistance à l'isoniazide mais pas à la rifampicine. Une résistance à d'autres antituberculeux de première ou deuxième ligne est possible.
- **TB résistante à la rifampicine confirmée** (TB-RR) : résistance à la rifampicine confirmée par un antibiogramme phénotypique ou line probe assay ou Xpert MTB/RIF (sensibilité confirmée ou inconnue à l'isoniazide).
- **TB-MR confirmée** : résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, avec ou sans résistance aux autres médicaments antituberculeux de première et deuxième ligne.
- **TB-UR confirmée** : résistance à l'isoniazide, à la rifampicine et à au moins une fluoroquinolone et un médicament injectable de deuxième ligne (Km, Amk, Cm).
- **TB pharmacorésistante non confirmée** : patient traité pour une TB pharmacorésistante mais pour lequel il n'y a pas de résultats d'antibiogramme (p.ex. enfant en contact avec un cas connu, patient en échec clinique et chez qui un antibiogramme n'a pas été réalisé).

7.5 Statut VIH

Il est indispensable de déterminer et d'enregistrer le statut sérologique du patient, pour prendre les décisions thérapeutiques mais aussi évaluer les performances du programme. La carte de traitement TB et le registre des cas de TB doivent être traités comme des documents confidentiels. Ils comportent les informations suivantes : dates et résultats du dépistage du VIH, date de mise sous cotrimoxazole, date de mise sous antirétroviraux.

7.6 Autres co-morbidités

Toutes les autres maladies concomitantes significatives, comme le diabète, l'hépatite B ou C, le cancer et la malnutrition, doivent être notées lors de l'enregistrement.

7.7 Résumé des définitions de cas

Le tableau 7.1 présente les éléments pris en compte dans la définition de cas.

Tableau 7.1 - Catégories et sous-catégories de patients²

Catégories selon les antécédents de traitement antituberculeux		Sous-catégories
Nouveau		1. TBP ou TBEP ? Si TBEP, indiquer la localisation. 2. Cas de TB bactériologiquement confirmée ou non confirmée ? 3. Statut bactériologique : <ul style="list-style-type: none"> • Frottis positif/négatif/non réalisé • Culture positive/négative/non réalisée • Test moléculaire positif/négatif/non réalisé 4. Si précédemment traité : <ul style="list-style-type: none"> • Dernier traitement reçu • Antécédent de traitement avec des médicaments de 2^e ligne 5. Antibiogramme : sensibilité à H et R, résistance à H et sensibilité à R confirmée, TB-RR, TB-MR ou TB-UR 6. Statut VIH (négatif/positif/non réalisé) 7. Autres co-morbidités ?
Précédemment traité	Rechute	
	Echec	
	Traitement interrompu	
Autre		

Références

- 1 Implementing the WHO STOP TB strategy: A handbook for national tuberculosis control programmes. World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/TB/2008.401. 2008).
<http://www.who.int/tb/strategy/en/>
- 2 Treatment of Tuberculosis Guidelines 4th edition. World Health Organization, Geneva. 2009. (WHO/HTM/TB/2009.420).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

Chapitre 8 : Médicaments antituberculeux et schémas thérapeutiques

8.1 Introduction	79
8.1.1 <i>Codification des schémas thérapeutiques</i>	79
8.1.2 <i>Approches thérapeutiques</i>	80
8.2 Formulations des médicaments antituberculeux	80
8.2.1 <i>Associations à doses fixes (ADF)</i>	80
8.2.2 <i>Médicaments monocomposés</i>	81
8.2.3 <i>Formulations pédiatriques</i>	81
8.3 Antituberculeux de qualité garantie	81
8.4 Posologie des antituberculeux	82
8.5 Résistance croisée	82

8.1 Introduction

Une association de plusieurs médicaments antibactériens est nécessaire pour traiter la maladie et éviter l'apparition de résistances. Les schémas thérapeutiques définissent les associations médicamenteuses spécifiques utilisées et la durée prévue du traitement.

Les médicaments antituberculeux sont classés en 5 groupes en fonction de leur efficacité, de l'expérience de leur utilisation et de leur classe. Tous les médicaments appartenant au même groupe ne sont pas similaires en termes d'efficacité, mécanisme d'action, profil d'effets indésirables ou innocuité. Chaque médicament a une action spécifique sur une ou plusieurs populations bacillaires mais aucun sur bacilles dormants^a.

Les schémas thérapeutiques sont exprimés d'une manière standardisée et abrégée.

8.1.1 Codification des schémas thérapeutiques

Médicaments antituberculeux

Tableau 8.1 - Groupes et abréviations (adapté de l'OMS¹)

Groupes	Antituberculeux	Abréviations
GROUPE 1 Médicaments oraux de première ligne	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutine	H R Z E Rfb
GROUPE 2 Médicaments injectables	Streptomycine Amikacine Kanamycine Capréomycine	S Amk Km Cm
GROUPE 3 Fluoroquinolones (FQ)	Moxifloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	Mfx Lfx Ofx
GROUPE 4 Médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Acide para-aminosalicylique	Eto Pto Cs PAS
GROUPE 5 Médicaments pour lesquels les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées dans le traitement de la tuberculose (TB) pharmacorésistante	Bédaquiline Linézolide Clofazimine Amoxicilline/acide clavulanique Isoniazide à forte dose Thioacétazone Imipénème/cilastatine Méropénème	Bdq Lzd Cfz Amx/Clv H forte dose Thz Ipm/Cln Mpm

Remarques :

- Les traditionnels « médicaments antituberculeux de première ligne » (H, R, Z, E et la streptomycine) sont désormais considérés comme les médicaments du Groupe 1, à l'exception de la streptomycine qui appartient au Groupe 2. Les médicaments des Groupes 2 (sauf la streptomycine) à 5 sont généralement réservés aux TB pharmacorésistantes et sont appelés « médicaments antituberculeux de deuxième ligne ».
- Dans ce guide, la clarithromycine (Clr) n'est pas incluse dans le Groupe 5, en l'attente de nouvelles données sur son efficacité.

^a Une lésion tuberculeuse active contient plusieurs populations de bacilles : bacilles se multipliant activement dans le caséum des cavités ouvertes (responsables de la transmission), bacilles se multipliant lentement en milieu inflammatoire acide, bacilles se multipliant de façon sporadique dans les tissus et bacilles dormants dans les lésions solides.

Schémas thérapeutiques

Les schémas de traitement sont abrégés de la façon suivante :

- Les médicaments sont listés en utilisant leur abréviation.
- Le traitement comporte deux phases, la phase initiale (ou phase d'attaque) et la phase d'entretien. Ces deux phases sont séparées par une barre oblique (/).
- Le nombre qui précède la phase indique sa durée en mois.
- Un chiffre en indice (p.ex. 3) après une lettre indique le nombre de doses du médicament à prendre chaque semaine (p.ex. H₃R₃ signifie que l'isoniazide et la rifampicine sont donnés 3 fois par semaine).
- L'absence de chiffre en indice signifie que le médicament doit être pris tous les jours.
- Les lettres entre parenthèses indiquent que les médicaments sont administrés sous forme d'associations à doses fixes (ADF).
- Si les lettres ne sont pas entre parenthèses, il s'agit de médicaments monocomposés.
- Les médicaments de deuxième ligne sont séparés par un tiret.

Exemples :

- 2 (HRZE)/4 (HR) : le patient reçoit chaque jour pendant deux mois quatre médicaments (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) sous forme d'ADF puis chaque jour pendant quatre mois deux médicaments (isoniazide, rifampicine) sous forme d'ADF.
- 8 Km-Lfx-Eto-Cs-Z/14 Lfx-Eto-Cs-Z : le patient reçoit une association de cinq médicaments monocomposés chaque jour pendant huit mois, puis une association de quatre médicaments monocomposés chaque jour pendant quatorze mois. Le médicament injectable est mentionné en premier, la fluoroquinolone en deuxième, le(s) médicament(s) du Groupe 1 en dernier.

8.1.2 Approches thérapeutiques

Traitement ou régime standardisé :

Tous les patients d'un même groupe reçoivent le même traitement. Différents groupes peuvent recevoir différents traitements.

Par exemple :

- Tous les patients ayant une souche sensible aux médicaments de première ligne reçoivent le même traitement standard pour 6 ou 12 mois selon la localisation de leur TB.
- Les patients n'ayant pas répondu aux médicaments de première ligne peuvent commencer un traitement empirique standardisé de TB multirésistante (TB-MR), basé sur les données de résistance aux antituberculeux de première et deuxième ligne dans des populations représentatives de patients, jusqu'à ce que les résultats complets de leur antibiogramme soient connus et que leur traitement soit individualisé.

Traitement ou régime individualisé :

Chaque schéma thérapeutique est élaboré en se basant sur les antécédents individuels de traitement et les résultats individuels de l'antibiogramme.

Les programmes traitant des cas de TB pharmacorésistantes combinent souvent l'approche standardisée et individualisée. Toutefois, dans les situations où les antibiogrammes ne sont pas disponibles ou sont limités à un ou deux médicaments de première ligne, l'approche purement standardisée est le plus souvent utilisée.

8.2 Formulations des médicaments antituberculeux

8.2.1 Associations à doses fixes (ADF)

Les ADF sont des associations de 2, 3 ou 4 médicaments distincts dans un même comprimé. Elles ont l'avantage d'améliorer l'observance et d'éviter que le patient ne prenne qu'une partie des médicaments prescrits, réduisant ainsi le risque d'échec thérapeutique et de développement de résistances. Des ADF de qualité garantie n'existent que pour les médicaments du Groupe 1. Pour leur composition, se référer au Tableau 8.2.

Tableau 8.2 - Associations à doses fixes (ADF) de qualité garantie

ADF	Formulations disponibles pour traitement quotidien*
<i>Adultes :</i>	
4 médicaments	E275 mg/H75 mg/Z400 mg/R150 mg
3 médicaments	E275 mg/H75 mg/R150 mg
3 médicaments	H75 mg/Z400 mg/R150 mg
2 médicaments	H75 mg/R150 mg
<i>Enfants :</i>	
3 médicaments	H50 mg/Z150 mg/R75 mg
3 médicaments*	H30 mg/Z150 mg/R60 mg
2 médicaments	H50 mg/R75 mg
2 médicaments*	H30 mg/R60 mg
2 médicaments*	H60 mg/R60 mg

* Ces formulations doivent être abandonnées si les nouvelles ADF pédiatriques correspondant aux doses recommandées par l’OMS sont disponibles².

8.2.2 Médicaments monocomposés

Il n’existe pas d’ADF de qualité garantie pour les médicaments des Groupes 2 à 5. Le traitement de la TB-MR est administré sous forme d’association de médicaments monocomposés.

8.2.3 Formulations pédiatriques

Il n’existe pas toujours de formes/dosages pédiatriques pour les médicaments antituberculeux. Leur administration peut donc être problématique. Pour certains médicaments, la seule option est de manipuler les formulations pour adultes disponibles :

- Fractionnement des comprimés : utiliser les comprimés sécables lorsqu’ils sont disponibles. Attention, tous les comprimés ne peuvent pas être fractionnés car cela peut affecter la biodisponibilité et l’efficacité du médicament (p.ex. le principe actif peut être protégé de l’acidité gastrique par un enrobage).
- Broyage des comprimés et ouverture des capsules : une fraction de la poudre correspondant à la dose nécessaire est administrée. La poudre restante doit être jetée après l’administration. Ces poudres peuvent être mélangées avec de la nourriture ou des liquides tels que des jus de fruits, etc. Ces manipulations doivent être effectuées immédiatement avant l’administration du médicament. Il y a peu de données sur l’impact du mélange des médicaments avec de la nourriture ou des liquides. Dans certains cas, des interactions peuvent modifier la biodisponibilité des médicaments.
- La préparation de formulations extemporanées à partir des formulations pour adultes est une alternative, toutefois, celle-ci ne peut être envisagée que s’il existe du personnel qualifié pour assurer une préparation suivant les bonnes pratiques pharmaceutiques.

8.3 Antituberculeux de qualité garantie

L’utilisation de médicaments de mauvaise qualité ou de qualité inconnue peut être désastreuse, tant pour l’individu que pour la communauté. Elle peut être responsable d’échec thérapeutique entraînant le décès du patient ou le développement de résistance et la transmission de souches résistantes à d’autres personnes. Seuls les médicaments de qualité doivent être utilisés.

Il existe plusieurs mécanismes internationalement reconnus qui permettent d'évaluer la qualité des médicaments antituberculeux : le programme de pré-qualification de l'OMS^b, l'approbation par des autorités réglementaires rigoureuses^c ou l'évaluation et l'approbation provisoire par le panel d'experts du Fonds Mondial/Global Drug Facility^d.

8.4 Posologie des antituberculeux

Pour les doses quotidiennes à administrer :

- Se référer à l'Annexe 8 pour les ADF (nombre de cp/jour) en fonction du poids du patient.
- Se référer à l'Annexe 9 pour les formulations monocomposées.

8.5 Résistance croisée

La résistance croisée entre certains antituberculeux est bien connue. Certaines mutations génétiques entraînant une résistance à un antituberculeux peuvent conférer une résistance à certains ou tous les membres de la même famille et plus rarement, à des membres d'autres familles. Par exemple, parmi les aminosides, la résistance à la kanamycine est associée à une résistance croisée quasi complète avec l'amikacine. Par contre, il y a généralement peu de résistance croisée entre kanamycine et streptomycine. Par ailleurs, des souches résistantes à la kanamycine à haute dose peuvent être résistantes à la capréomycine (un polypeptide).

Tableau 8.3 - Résistance croisée entre les antituberculeux³

Médicaments /classes	Résistance croisée
Rifamycines	Résistance croisée très importante entre R et Rfb.
Isoniazide	Résistance croisée entre Eto/Pto et H si la mutation inhA est présente.
Aminosides et polypeptides	Résistance croisée très importante entre Km et Amk. Résistance croisée faible à modérée entre Km (ou Amk) et Cm. Résistance croisée faible entre Km (ou Amk) et S.
Fluoroquinolones	Résistance croisée variable entre les différentes FQ. Certaines données <i>in vitro</i> montrent que des souches peuvent être sensibles à certaines FQ de dernière génération alors qu'elles sont résistantes à des FQ de génération précédente (Ofx). En revanche, on ignore si ces FQ de dernière génération restent cliniquement efficaces.
Thioamides	Résistance croisée de 100% entre Eto et Pto.
Thioacétazone	Résistance croisée entre Thz et H, Eto/Pto et PAS rapportée, mais habituellement considérée comme faible.

^b Programme de préqualification de l'OMS : <http://apps.who.int/prequal/>

^c Les autorités nationales de réglementation pharmaceutique, qui sont membres de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), sont considérées comme autorité de réglementation rigoureuse (SRA) conformément à la politique d'assurance qualité du Fonds mondial pour les produits pharmaceutiques, depuis le premier juillet 2009.

^d http://wwwhttp://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/quality_sourcing_process.asp

Références

- ¹ World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update, Geneva (WHO/HTM/TB/2011.6).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
- ² Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva, 2010. (WHO/HTM/TB/2010.13).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf
- ³ Partners In Health. PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Partners In Health, Boston MA 2003.
<http://www.pih.org/publications/entry/pih-guide-to-the-medical-management-of-multidrug-resistant-tuberculosis>

Chapitre 9 :

Traitement de la tuberculose pharmacosensible

9.1 Schémas thérapeutiques standards de première ligne	87
9.1.1 Nouveaux patients	87
9.1.2 Patients précédemment traités	88
9.2 Situations particulières	89
9.2.1 Femmes	89
9.2.2 Enfants	89
9.3 Utilisation des corticoïdes	90
9.4 Suivi des patients sous traitement de première ligne	90
9.4.1 Consultations cliniques.....	90
9.4.2 Examens bactériologiques.....	91
9.4.3 Entretien d'information au patient/consultations d'adhérence.....	92
9.4.4 Calendrier de suivi des patients.....	92
9.5 Prise en charge des effets indésirables des traitements de première ligne	93
9.5.1 Approche symptomatique	93
9.5.2 Réactions d'hypersensibilité cutanée ou généralisée	94
9.5.3 Hépatotoxicité.....	94
9.5.4 Neuropathies périphériques induites par l'isoniazide	95
9.6 Conduite à tenir après interruption d'un traitement de première ligne	95
9.6.1 Nouveaux patients sous traitement de première ligne	96
9.6.2 Patients en retraitement de première ligne	97

9.1 Schémas thérapeutiques standards de première ligne

Les schémas thérapeutiques standards de première ligne sont utilisés chez les patients atteints de tuberculose (TB) dont la sensibilité aux médicaments est présumée ou établie, ou en attendant les résultats de l'antibiogramme lorsqu'une résistance aux médicaments est considérée comme peu probable.

9.1.1 Nouveaux cas

Les nouveaux cas sont définis comme des patients n'ayant aucun antécédent de traitement antituberculeux ou ayant reçu un traitement antituberculeux pendant moins d'un mois. Les nouveaux cas peuvent avoir une tuberculose pulmonaire (TBP) frottis négatif ou frottis positif ou une tuberculose extrapulmonaire (TBEP).

TB pulmonaire et extrapulmonaire (à l'exception de la méningite tuberculeuse et de la TB ostéo-articulaire et du rachis)^{1,2}

2 (HRZE)/4 (HR)

Le traitement dure 6 mois avec une phase d'attaque de 2 mois avec 4 antituberculeux et une phase d'entretien de 4 mois avec 2 antituberculeux.

Dans la TB ganglionnaire, les adénopathies disparaissent habituellement en moins de 3 mois après le début du traitement. Des réactions paradoxales peuvent être observées en début de traitement (apparition d'abcès, fistules, autres ganglions) et ne doivent pas conduire à modifier le traitement. En cas de réactions paradoxales, les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés.

Ce schéma thérapeutique NE DOIT PAS être utilisé chez :

- Chez les patients qui développent une TB active après un contact étroit avec un cas connu de TB pharmacorésistante :
Réaliser un antibiogramme et, en attendant les résultats, débiter un traitement basé sur l'antibiogramme du patient-source présumé (Chapitre 10).
- Dans les régions où la prévalence de la résistance à l'isoniazide est élevée :
Un antibiogramme doit être réalisé chez tous les patients en début de traitement. Le schéma 2 (HRZE)/4 (HR)E peut être utilisé¹ si l'antibiogramme n'est pas disponible ou en attendant les résultats. Cette recommandation est uniquement basée sur des avis d'experts. Lorsque ce schéma est utilisé, de nombreux patients reçoivent inutilement de l'éthambutol durant la phase d'entretien si l'antibiogramme n'est pas disponible, mais ceci pourrait en théorie prévenir l'apparition d'une résistance à la rifampicine.

Remarques :

- Le traitement de 8 mois 2 (HRZE)/6 (HE) ou 2 S(HRZ)/6 (HE) est encore utilisé dans certains pays mais il est démontré que les rechutes et échecs sont plus fréquents avec ce traitement qu'avec celui de 6 mois. Il doit être donc être remplacé par le traitement de 6 mois.
- Le traitement intermittent (3 fois par semaine) n'est pas recommandé en routine. Il peut être envisagé en phase d'entretien, uniquement si : 1) le traitement est réalisé sous observation directe et 2) le patient n'est pas infecté par le VIH. Ne jamais prescrire de traitement intermittent au cours de la phase d'attaque.

Méningite tuberculeuse et TB ostéo-articulaire et du rachis

2 (HRZE)/10 (HR)

Méningite tuberculeuse

Le traitement dure 12 mois^{2,3}. Bien qu'un traitement de 6 mois soit probablement suffisant dans la plupart des cas, celui-ci dure plus longtemps en raison de la pénétration aléatoire de certains antituberculeux dans le liquide céphalo-rachidien. Il est également recommandé d'administrer un traitement corticoïde à tous les patients atteints de méningite tuberculeuse (Section 9.3).

Tuberculose ostéo-articulaire et du rachis (Mal de Pott)

Bien qu'il existe peu de preuves du bénéfice d'un traitement prolongé, il est recommandé de traiter 12 mois avec 2 (HRZE)/10 (HR)^{2,3}, principalement parce qu'il est difficile d'évaluer la réponse au traitement. Le Mal de Pott est une forme grave de TB qui doit être traitée en priorité (risque de séquelles neurologiques dues à la compression chronique de la moelle épinière). En l'absence de déformation importante du rachis et de déficit neurologique, la plupart des cas peuvent être traités avec le repos, l'immobilisation par corset et les médicaments antituberculeux. La chirurgie doit être envisagée chez les patients présentant un déficit neurologique ou une lésion instable du rachis et/ou en cas de non réponse au traitement.

9.1.2 Patients précédemment traités¹

Les patients précédemment traités sont définis comme des patients ayant déjà reçu un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus. Il est essentiel de détecter chez ces patients une résistance aux médicaments, en particulier une TB multirésistante (TB-MR) afin de prescrire un traitement efficace. Les traitements de première ligne ne sont pas efficaces contre les souches multirésistantes et leur utilisation aurait des conséquences néfastes sur le pronostic du patient (mortalité) et peut entraîner l'amplification de la résistance et la propagation de la TB-MR.

Stratégie chez les patients précédemment traités :

La résistance aux médicaments doit être recherchée chez tout patient ayant déjà été traité, au début du traitement ou avant de le débiter. Le test Xpert MTB/RIF est la méthode de choix pour dépister une TB-MR, en raison de sa sensibilité et de sa rapidité d'exécution. En fonction de la disponibilité ou non de l'antibiogramme, les stratégies sont les suivantes :

1 - Le test Xpert MTB/RIF est disponible⁴ : si le test indique une résistance à la rifampicine chez des patients précédemment traités, prescrire un traitement empirique de TB-MR (voir l'algorithme diagnostique 3 pour les adultes et adolescents, Chapitre 4). Un antibiogramme de confirmation est souvent indiqué. Si le test n'indique pas de résistance à la rifampicine, réaliser un antibiogramme pour les médicaments de première ligne et débiter un régime de retraitement de première ligne^a.

2 - Seul l'antibiogramme conventionnel est disponible : les patients dont le traitement a échoué^{b,c} ou chez lesquels la probabilité d'une TB-MR est élevée (contacts étroits avec un patient TB-MR connu) doivent débiter un traitement empirique de TB-MR en attendant les résultats de l'antibiogramme. Les patients qui rechutent ou reviennent après avoir interrompu leur traitement peuvent recevoir un régime de retraitement de première ligne^a en attendant les résultats de l'antibiogramme⁵. Le traitement est ajusté dès que les résultats sont disponibles. Chez les patients sous retraitement de première ligne, passer à un traitement empirique de TB-MR si l'état clinique ne s'améliore pas ou se détériore en attendant les résultats de l'antibiogramme.

3 - L'antibiogramme n'est pas disponible : les stratégies sans antibiogramme ne sont pas recommandées pour les patients précédemment traités. Toutefois, certains programmes peuvent n'avoir d'autre choix que de prendre en charge des patients dans ces circonstances. Chez les patients dont le traitement a échoué^{b,c} ou chez lesquels la probabilité d'une TB-MR est élevée

^a La plupart des programmes nationaux utilisent le schéma 2 S(HRZE)/1 (HRZE)/5 (HR)E en attendant les résultats de l'antibiogramme. Ce guide recommande d'utiliser l'association HRZE jusqu'aux résultats, en raison des faibles bénéfices de la streptomycine et de l'inconfort causé par les injections quotidiennes.

^b Pour TBP, un échec thérapeutique doit être confirmé par une culture positive OU un frottis positif associé à une détérioration clinique. Ces critères indiquent qu'il s'agit d'un véritable échec et non d'un patient dont le frottis contient des bacilles morts.

^c La proportion de TB-MR parmi les patients en échec thérapeutique doit être documentée afin de déterminer si un traitement empirique de TB-MR en attendant l'antibiogramme serait justifié pour ce groupe de patients.

(contacts étroits), il est conseillé de débiter un traitement empirique de TB-MR. Les patients chez lesquels la probabilité d'une TB-MR est faible à modérée (rechute ou reprise après interruption) peuvent recevoir un régime de retraitement de première ligne : 2 (HRZE)^d/1 (HRZE)/5 (HR)E. En l'absence de réponse, passer à un traitement empirique de TB-MR, qui sera poursuivi jusqu'à son terme.

Pour les traitements empiriques de TB-MR, se référer au Chapitre 10.

9.2 Situations particulières^{1,5}

9.2.1 Femmes

Femmes enceintes

Tous les antituberculeux oraux de première ligne peuvent être administrés.

La streptomycine est contre-indiquée (ototoxicité fœtale).

La rifampicine peut augmenter le métabolisme de la vitamine K et provoquer des troubles de la coagulation. Il est recommandé d'administrer de la vitamine K à la mère et au nouveau-né lorsque la mère a reçu de la rifampicine pendant la grossesse :

– Pour la mère :

phytoménadione (vitamine K) PO : 10 mg/jour pendant les 15 jours précédant la date présumée de l'accouchement

Cette prévention maternelle ne dispense pas d'administrer à l'enfant de la vitamine K en intramusculaire (IM), en prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né.

– Pour le nouveau-né :

phytoménadione (vitamine K) IM : 1 mg dose unique, le jour de la naissance

Toutes les femmes enceintes doivent recevoir de la **pyridoxine** PO (10 mg/jour) pendant toute la durée du traitement antituberculeux, en prévention des neuropathies périphériques dues à l'isoniazide.

Femmes allaitantes

Toutes les femmes allaitantes doivent recevoir de la **pyridoxine** PO (10 mg/jour) pendant toute la durée du traitement antituberculeux, en prévention des neuropathies périphériques dues à l'isoniazide. Les nourrissons allaités doivent également recevoir de la **pyridoxine** PO (5 mg/jour).

Femmes sous contraception

La rifampicine ou rifabutine réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les moyens de contraception qui peuvent être proposés sont : la médroxyprogestérone IM ou une méthode mécanique (diaphragme, préservatif, stérilet) ou, en dernier recours, un contraceptif oral fortement dosé en estrogènes (50 microgrammes/cp), pendant toute la durée du traitement.

9.2.2 Enfants

Chez l'enfant, le schéma thérapeutique est 2 (HRZE)/4 (HR)², sauf en cas de méningite tuberculeuse ou osseuse/articulaire où l'enfant reçoit 2 (HRZE)/10 (HR).

Quel que soit l'âge de l'enfant, l'éthambutol s'il est correctement dosé (c.à-d. 20 mg/kg/jour) est sans danger, en particulier sur le plan de la toxicité oculaire⁶. Son utilisation chez l'enfant est courante dans le traitement de la TB pharmacosensible.

La streptomycine doit être évitée en raison du risque de lésions définitives du nerf auditif et parce que les injections sont douloureuses. Par conséquent, le régime de retraitement n'est pas recommandé chez les enfants.

^d La plupart des programmes nationaux utilisent le schéma 2 S(HRZE)/1 (HRZE)/5 (HR)E. Ce guide recommande l'association HRZE en raison des faibles bénéfices de la streptomycine et de l'inconfort causé par les injections quotidiennes.

Les enfants atteints de tuberculose sont souvent malnutris. Les enfants souffrant de malnutrition sévère doivent recevoir des aliments thérapeutiques. En l'absence de malnutrition sévère, les enfants reçoivent des suppléments nutritionnels sous forme de rations alimentaires standards ou de nourriture prête à l'emploi pour au moins les deux premiers mois de traitement si possible.

9.3 Utilisation des corticoïdes

Les corticoïdes sont indiqués en cas de :

- Méningite, quel que soit le stade de gravité ;
- Epanchements liquidiens : pleural avec difficultés respiratoires sévères ; épanchement péricardique ;
- Compression : laryngite avec obstruction des voies respiratoires supérieures ; TB urinaire (pour prévenir une sténose de l'uretère) ; hypertrophie ganglionnaire avec compression bronchique ou artérielle ;
- Réaction sévère d'hypersensibilité aux antituberculeux (toutefois, l'efficacité des corticoïdes n'est pas démontrée) ;
- Réaction paradoxale (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) sévère en début de traitement antirétroviral ou antituberculeux (Chapitre 12, Section 12.7)^e.

Administrer de la **prednisolone** PO (ou prednisone) pendant 6 à 12 semaines, en fonction de la sévérité des symptômes et la réponse clinique :

- Enfant : 2 mg/kg/jour en une prise le matin, jusqu'à 4 mg/kg/jour en une prise en cas de symptômes sévères (max. 60 mg/jour en une prise)
- Adulte : 40 à 60 mg/jour en une prise le matin

En fin de traitement, réduire progressivement la dose sur 2 semaines. Chez l'adulte, réduire de 5 à 10 mg tous les 2 à 3 jours. Un arrêt brutal des corticoïdes peut provoquer une insuffisance surrénalienne.

9.4 Suivi des patients sous traitement de première ligne

Les patients sont suivis pendant toute la durée du traitement. Le suivi comprend notamment l'évaluation des résultats du traitement, l'adaptation du traitement si nécessaire, la détection et la prise en charge des effets indésirables et des problèmes d'adhérence.

9.4.1 Consultations cliniques

Leur fréquence dépend de l'état clinique du patient et de son évolution. En moyenne, pour un patient traité en ambulatoire sans problèmes particuliers, il est recommandé d'organiser une consultation chaque semaine le premier mois, une semaine sur deux le deuxième mois, puis une fois par mois les mois suivants.

Le patient doit être pesé à chaque visite et les posologies adaptées si nécessaire.

Le patient doit être interrogé sur d'éventuels effets indésirables à chaque consultation.

Les visites doivent coïncider avec les contrôles bactériologiques lorsqu'il y a lieu. En cas de TBEP, le suivi clinique est essentiel. La résolution des symptômes et un gain de poids sont des éléments importants pour évaluer la réponse au traitement.

^e Malgré leur effet immunosuppresseur, les corticoïdes peuvent être utilisés chez de nombreux patients VIH, en fonction de leur statut immunitaire et des infections intercurrentes associées. Toutefois, un traitement corticoïde ne doit jamais être débuté avant le traitement antituberculeux.

9.4.2 Examens bactériologiques

Pour les TBEP, la microscopie des crachats n'est réalisée qu'en cas d'apparition de signes pulmonaires.

En cas de TBP, le calendrier des contrôles est le suivant :

Frottis de fin de phase d'attaque

L'examen est réalisé chez tous les patients (qu'ils soient initialement frottis positif ou négatif) à la fin du 2^e mois (nouveaux patients) ou à la fin du 3^e mois (patients en retraitement).

Si le frottis est négatif, débiter la phase d'entretien.

Si le frottis est positif :

Xpert disponible	Rechercher une résistance à la rifampicine : Xpert RIF- : débiter la phase d'entretien avec les anti-TB de première ligne pendant un mois puis refaire un frottis. Xpert RIF+ : changer pour un traitement empirique de TB-MR (Chapitre 10), réaliser une culture-ATBG et adapter le traitement en fonction des résultats.
Xpert non disponible	Patients initialement frottis positif : Débiter la phase d'entretien et refaire un frottis un mois plus tard. Chez la plupart des patients, le frottis sera négatif (chez les patients initialement fortement bacillifères, il est possible de retrouver des bacilles morts dans les expectorations en fin de phase d'attaque mais cette probabilité est plus faible un mois plus tard). Chez les patients frottis positif au 3 ^e mois (nouveaux patients) ou au 4 ^e mois (patients en retraitement), réaliser une culture-ATBG. En cas de détérioration clinique, envisager un traitement empirique de TB-MR en attendant l'ATBG. Si l'ATBG montre une résistance, adapter le traitement en fonction des résultats. Patients initialement frottis négatif : Suspecter un échec thérapeutique ; réaliser une culture-ATBG. En cas de détérioration clinique, envisager un traitement empirique de TB-MR en attendant l'ATBG. Si l'ATBG montre une résistance, adapter le traitement en fonction des résultats.

Frottis de milieu de phase d'entretien

Si le patient est frottis négatif à la fin du 4^e mois (nouveaux patients) ou à la fin du 5^e mois (patients en retraitement), poursuivre le traitement jusqu'à son terme.

La découverte d'un frottis positif à la fin du 4^e mois (du 5^e mois pour les patients en retraitement) correspond à la définition standard d'un "échec thérapeutique".

Il faut toutefois être prudent quant à la définition d'un échec basée uniquement sur la microscopie : un frottis positif peut être dû à la présence de bacilles morts, en particulier chez des patients initialement fortement bacillifères.

Toujours s'efforcer de confirmer l'échec par :

- Une culture rapide ;
- Un examen clinique (si la culture n'est pas disponible, l'examen clinique est suffisant).

Si la culture est négative et l'évolution clinique favorable : un frottis positif à lui seul au 4^e ou 5^e mois n'indique pas obligatoirement un échec thérapeutique. Si l'on considère qu'il est très probable que le patient ne soit pas en échec malgré un frottis positif, poursuivre le traitement et renouveler toutes les deux semaines l'examen clinique, les frottis et cultures, jusqu'à la guérison.

Le test Xpert MTB/RIF (ou une autre méthode moléculaire) ne doit pas être utilisé pour surveiller la réponse au traitement. Toutefois, il peut être utile pour détecter une résistance à la rifampicine en cas de frottis positif au cours du suivi, ce qui rendrait le traitement inefficace.

Frottis de fin de phase d'entretien

La microscopie des crachats réalisée à la fin du 6^e mois (nouveaux patients) ou du 8^e mois (patients en retraitement) contribue à déterminer le résultat final du traitement. Pour les définitions des résultats de traitement, se référer au Chapitre 17.

9.4.3 Entretien d'information au patient/consultations d'adhérence

Le clinicien qui pose le diagnostic et prescrit le traitement doit informer le patient sur sa maladie et sa prise en charge. Toutefois, cet entretien initial ne suffit pas à s'assurer que toutes les informations ont été fournies et intégrées.

Il est recommandé d'organiser :

- En début de traitement : 2 entretiens consacrés à l'information du patient (l'un pour l'informer, le second pour vérifier que les informations sont assimilées) ;
- En fin de phase d'attaque : un entretien destiné à expliquer les changements de traitement liés au changement de phase ;
- Tout au long du traitement, à chaque consultation : un entretien permettant d'évaluer et de favoriser l'adhérence.

Se référer au Chapitre 13 pour plus d'informations sur l'adhérence et le soutien au patient.

Si le nombre de patients est important, il peut être justifié d'avoir du personnel spécifiquement affecté à cette tâche.

9.4.4 Calendrier de suivi des patients¹

Nouveaux patients sous traitement de première ligne de 6 mois

Mois	0	1	2	3	4	5	6
Consultations cliniques ^a	* * *	* *	*	*	*	*	*
Suivi bactériologique ^d	*		*		*b,c		*
Adhérence	* * *	* *	*	*	*	*	

^a Si l'état clinique du patient se détériore ou ne s'améliore pas, rechercher une résistance par un ATBG ou un test moléculaire.

^b Un frottis positif ou une culture positive au 4^e mois ou après le 4^e mois est défini comme un "échec thérapeutique" et nécessite un nouvel enregistrement en tant que "patient précédemment traité" ainsi qu'une modification du traitement (Section 9.1.2).

^c Il n'est pas nécessaire de réaliser un frottis après le 2^e mois si une confirmation bactériologique n'a pas été obtenue en début de traitement, que le frottis était négatif au 2^e mois et que le patient s'améliore cliniquement.

^d Le suivi bactériologique n'est pas nécessaire pour les TBEP, sauf si une localisation pulmonaire est suspectée.

Patients en retraitement de première ligne de 8 mois

Mois	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Consultations cliniques ^a	* * *	* *	*	*	*	*	*	*	*
Suivi bactériologique ^d	*			* ^b		* ^c			*
Adhérence	* * *	* *	*	*	*	*	*	*	*

^a Si l'état clinique du patient se détériore ou ne s'améliore pas, rechercher une résistance par un ATBG ou un test moléculaire.

^b En cas de frottis positif au 3^e mois, réaliser un ATBG ou un test moléculaire.

^c Un frottis positif ou une culture positive au 5^e mois ou après le 5^e mois est défini comme un "échec thérapeutique" et nécessite un nouvel enregistrement en tant que "patient précédemment traité" ainsi qu'une modification du traitement (Section 9.1.2).

^d Le suivi bactériologique n'est pas nécessaire pour les TBEP, sauf si une localisation pulmonaire est suspectée.

9.5 Prise en charge des effets indésirables des traitements de première ligne

9.5.1 Approche symptomatique

Les médicaments antituberculeux peuvent provoquer des effets indésirables. Les traiter rapidement et énergiquement permet d'améliorer la tolérance. En cas d'effets indésirables mineurs, il n'y a pas lieu d'arrêter les médicaments responsables, un soutien et un traitement symptomatique suffisent en général. En cas d'effets indésirables majeurs, les médicaments responsables doivent souvent être arrêtés et le traitement doit être modifié.

Tableau 9.1 - Principaux effets indésirables et médicaments probablement responsables

Effets indésirables	Médicament(s) probablement responsable(s)	Conduite à tenir
Mineurs		
Nausées, vomissements	R, H, Z	Voir Annexe 10
Arthralgies	Z	Voir Annexe 10
Neuropathies périphériques	H	Voir Section 9.5.4
Coloration orange/rouge des urines, larmes, etc.	R	Informé au début de traitement qu'il s'agit d'un phénomène normal.
Majeurs		
Eruption cutanée	S, E, Z, R, H	Voir Section 9.5.2
Toxicité auditive	S	Voir Annexe 10
Toxicité vestibulaire	S	Voir Annexe 10
Néphrotoxicité	S	Voir Annexe 10
Hépatite	Z, H, R	Voir Section 9.5.3
Névrite optique	E	Voir Annexe 10
Purpura thrombopénique	R	Voir Annexe 10

Il n'est pas nécessaire de surveiller la fonction rénale ou hépatique ou la numération-formule sanguine, sauf s'il existe des raisons particulières pour le faire (p.ex. antécédents de maladie hépatique).

Pour plus d'informations, se référer aux fiches des médicaments, Annexe 9.

9.5.2 Réactions d'hypersensibilité cutanée ou généralisée

Les réactions d'hypersensibilité apparaissent habituellement en début de traitement, souvent au cours du premier mois mais rarement au cours de la première semaine. Le médicament le plus souvent en cause est la streptomycine, toutefois, d'autres médicaments peuvent être impliqués. Toujours éliminer une autre cause d'éruption cutanée, comme une gale p.ex.

Les réactions d'hypersensibilité se manifestent par des démangeaisons et éruptions cutanées parfois accompagnées de fièvre, vertiges, vomissements et céphalées.

Très rarement, une dermatite exfoliative sévère, voire fatale (syndrome de Stevens-Johnson) peut survenir, en particulier si l'administration du médicament est maintenue après l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

En cas de prurit simple, administrer un traitement symptomatique, p.ex. un antihistaminique, sans interrompre ni modifier le traitement.

En cas d'éruption cutanée avec ou sans prurit :

1 - Arrêter les antituberculeux ; administrer un traitement symptomatique (pas de corticoïdes, sauf en urgence) et attendre la disparition des symptômes.

2 - Identifier le médicament responsable de la réaction pour reprendre le traitement le plus rapidement possible. Utiliser les doses d'épreuve indiquées dans le Tableau 9.2. Tester les médicaments sur le patient, en commençant par les moins susceptibles d'avoir provoqué la réaction : commencer par l'isoniazide sur 3 jours puis ajouter la rifampicine sur 3 jours, etc.

Pour les patient en retraitement recevant de la streptomycine : si l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol ont tous été réintroduits sans que l'éruption cutanée ne récidive, arrêter la streptomycine sans tenter de la reprendre.

Tableau 9.2 - Doses d'épreuve pour les antituberculeux oraux de première ligne et la streptomycine (adapté de l'OMS⁷)

Médicaments	Probabilité	Doses d'épreuve		A partir de J3
		J1	J2	
H	Le moins probable	50 mg	Dose complète	Dose complète
R		75 mg	300 mg	Dose complète
Z		250 mg	1000 mg	Dose complète
E		100 mg	500 mg	Dose complète
S	Le plus probable	125 mg	500 mg	Dose complète

Remarque : si la réaction à l'origine du test d'épreuve est sévère, utiliser une dose d'épreuve plus faible (environ 1/10^e de la dose indiquée à J1).

9.5.3 Hépatotoxicité

Tous les antituberculeux peuvent être hépatotoxiques. Le pyrazinamide est le médicament le plus hépatotoxique, suivi de l'isoniazide dans une moindre mesure. Certaines associations, telles rifampicine-pyrazinamide, potentialisent l'hépatotoxicité de chaque produit.

Le tableau clinique ressemble à celui d'une hépatite virale : anorexie, nausées, vomissements, ictère, etc.

Si disponibles, les tests de la fonction hépatique sont utiles au diagnostic et au suivi des troubles hépatiques. Les taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) sont élevés en cas d'hépatotoxicité.

Un taux d'ASAT ou d'ALAT ou une bilirubine sérique > 3 fois la limite supérieure normale associé à des symptômes ou > 5 fois la limite normale sans symptômes, sont considérés comme élevés. Un taux d'ASAT ou d'ALAT ou une bilirubine sérique < 5 fois la limite normale définit une toxicité légère ; 5 à 10 fois la limite normale, une toxicité modérée et > à 10 fois la limite normale, une toxicité sévère.

Face à des troubles hépatiques symptomatiques ou si les enzymes sont élevées ou très élevées, arrêter tous les antituberculeux jusqu'à la résolution des signes. La plupart du temps, le traitement peut être repris sans incident en utilisant les mêmes médicaments. L'objectif est de reprendre le traitement le plus rapidement possible, en suivant soit le protocole initial, soit un autre protocole.

Si l'état de patient ne permet pas la suspension du traitement, maintenir les médicaments les moins toxiques, streptomycine et éthambutol, jusqu'à la résolution de l'hépatite.

Si les symptômes réapparaissent, il peut être judicieux de réintroduire les médicaments un par un et d'arrêter le dernier médicament réintroduit si les symptômes réapparaissent ou en cas d'anomalie des tests hépatiques. Certains auteurs recommandent de commencer par la rifampicine (et l'éthambutol) et de réintroduire l'isoniazide 3 à 7 jours plus tard. Si la rifampicine, l'éthambutol et l'isoniazide ont été introduits sans provoquer d'anomalies biologiques, ne pas introduire le pyrazinamide car il est probablement l'agent causal.

La modification du schéma thérapeutique dépend du médicament à l'origine des troubles. Le schéma est celui qui serait recommandé en cas de résistance au médicament concerné.

- Le pyrazinamide est impliqué : 2 S(HR)/7 (HR) ou 2 (HR)E/7 (HR)
- L'isoniazide est impliqué : 9 RZE
- La rifampicine est impliquée : 3 S-Lfx-HZE/12 Lfx-HZE ou 3 Km-Lfx-HZE/12 Lfx-HZE
- Le pyrazinamide et la rifampicine sont impliqués : 3 S-Lfx-HE/12 Lfx-HE ou 3 Km-Lfx-HE/12 Lfx-HE

Dans les rares cas où la rifampicine et l'isoniazide sont impliqués, le schéma thérapeutique est celui d'une TB-MR.

9.5.4 Neuropathies périphériques induites par l'isoniazide

Les neuropathies périphériques sont définies comme une atteinte des nerfs situés en dehors du système nerveux central. Elles touchent plus souvent les femmes enceintes et allaitantes ; les patients infectés par le VIH ; les patients alcooliques, malnutris, diabétiques ou atteints de maladie hépatique chronique ou d'insuffisance rénale. Ces patients doivent recevoir un traitement préventif par la **pyridoxine** PO (5 à 10 mg/jour chez l'enfant ; 10 mg/jour chez l'adulte) tout au long du traitement antituberculeux. Des doses de 25 mg/jour sont recommandées dans certains guides mais cette dose pourrait réduire l'activité antibactérienne de l'isoniazide. Si seuls des comprimés à 25 mg sont disponibles, prendre un comprimé 3 jours par semaine ou un demi comprimé par jour tous les jours.

En cas de neuropathie, administrer de la **pyridoxine** PO :

- Enfant de moins de 12 ans : 20 à 40 mg/jour à diviser en 2 prises
- Enfant de plus de 12 ans : 60 à 100 mg/jour à diviser en 2 prises
- Adulte : 100 à 200 mg/jour en une prise

9.6 Conduite à tenir après interruption d'un traitement de première ligne

La conduite à tenir dépend du statut bactériologique initial, du moment où le patient revient et de la durée du traitement antérieur. Il importe de déterminer si le patient présente toujours une TB active ou non et s'il a développé une résistance aux médicaments ou non.

Il faut tout mettre en œuvre pour reprendre ou redémarrer un traitement antituberculeux qui a été interrompu.

La conduite à tenir est en principe standardisée (Tableaux 9.3 et 9.4). Cependant, elle est souvent complexe et doit s'appuyer sur une étude rigoureuse du dossier du patient, un examen clinique minutieux, complétés des résultats de la bactériologie. La radiographie du thorax peut être utile, en particulier lorsque l'on dispose de clichés antérieurs permettant d'établir une comparaison.

Il est démontré qu'un patient ayant déjà interrompu son traitement récidivera plus facilement qu'un autre. Il sera donc nécessaire de le suivre encore plus attentivement et de le remotiver : le régime de retraitement peut être sa dernière chance de guérison et des stratégies spécifiques doivent être mise en œuvre pour renforcer l'adhérence (Chapitre 13).

9.6.1 Nouveaux patients sous traitement de première ligne

Tableau 9.3 - Interruption chez les nouveaux patients

Durée du traitement	Durée de l'interruption	Frottis au retour	Résultat du traitement	Classification au retour	Conduite à tenir et enregistrement
< 1 mois	< 2 semaines	Non nécessaire	–	–	Continuer le traitement au point où il a été interrompu.
	2-7 semaines	Non nécessaire	–	–	Recommencer le traitement.
	≥ 8 semaines	Frottis+ Frottis–	Interruption	Nouveau	Recommencer le traitement, réaliser un ATBG ^b .
1-2 mois	< 2 semaines	Non nécessaire	–	–	Continuer le traitement au point où il a été interrompu.
	2-7 semaines	Frottis+ Frottis–	– –	– –	<ul style="list-style-type: none"> • Recommencer le traitement, réaliser un ATBG^b. • Continuer le traitement au point où il a été interrompu.
	≥ 8 semaines	Frottis+ Frottis–	Interruption	TAI ^a TAI ^a	Commencer un retraitement, réaliser un ATBG ^b et donner au patient un nouveau numéro.
≥ 2 mois	< 2 semaines	Non nécessaire	–	–	Continuer le traitement au point où il a été interrompu.
	2-7 semaines	Frottis+ Frottis–	Annuler l'enregist. précédent –	Autres –	<ul style="list-style-type: none"> • Commencer un retraitement, réaliser un ATBG^b, enregistrer dans "Autres". • Continuer le traitement au point où il a été interrompu.
	≥ 8 semaines ^c	Frottis+ Frottis–	Interruption	TAI ^a TAI ^a	Commencer un retraitement, réaliser un ATBG ^b et donner au patient un nouveau numéro.

^a TAI = Traitement après interruption.

^b Xpert MTB/RIF et antibiogramme conventionnel si disponible.

^c Pour les patients ayant reçu un traitement adéquat pendant 4 mois ou plus, dont le frottis est négatif et dont l'état clinique est satisfaisant au retour, la décision de commencer un retraitement sera considérée au cas par cas.

9.6.2 Patients en retraitement de première ligne

Table 9.4 - Interruption chez les patients en retraitement

Durée du traitement	Durée de l'interruption	Frottis au retour	Résultat du traitement	Classification au retour	Conduite à tenir et enregistrement
< 1 mois	< 2 semaines	Non nécessaire	–	–	Continuer le retraitement au point où il a été interrompu.
	2-7 semaines	Non nécessaire	–	–	Recommencer le retraitement.
	≥ 8 semaines	Frottis+ Frottis–	Interruption Interruption	Identique à celle du précédent enregist.	Recommencer le retraitement et donner au patient un nouveau numéro.
> 1 mois	< 2 semaines	Non nécessaire	–	–	Continuer le retraitement au point où il a été interrompu.
	2-7 semaines	Frottis+ Frottis–	– –	– –	<ul style="list-style-type: none"> • Recommencer le retraitement, réaliser un ATBG^b. • Continuer le retraitement au point où il a été interrompu, réaliser un ATBG^b.
	≥ 8 semaines	Frottis+ Frottis–	Interruption Interruption	TAI ^a TAI ^a	Recommencer le retraitement, donner au patient un nouveau numéro, réaliser un ATBG ^b .

^a TAI = Traitement après interruption.

^b Xpert MTB/RIF et antibiogramme conventionnel si disponible.

Références

- 1 World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition. Geneva, Switzerland 2010. WHO/HTM/TB/2009.420.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
- 2 World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva, Switzerland 2010. WHO/HTM/TB/2010.13.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf
- 3 Pertuiset E, Beaudreuil J, Horusitzky A, Lioté F, Kemiche F, Richette P, Clerc-Weyl D, Cerf-Payrastre I, Dorfmann H, Glowinski J, Crouzet J, Ziza JM, Bardin T, Meyer O, Dryll A, Kahn MF, Kuntz D. Rev Rhum Engl Ed. Nonsurgical treatment of osteoarticular tuberculosis. A retrospective study in 143 adults. 1999 Jan;66(1):24-8.
- 4 World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational “How-to”; practical considerations. WHO/HTM/TB/2011.2.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf
- 5 Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
- 6 World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Geneva. 2006. (WHO/HTM/TB/2006.365, WHO/FCH/CAH/2006.3).
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf
- 7 Organisation mondiale de la Santé. TB/HIV: Manuel clinique. Deuxième édition. 2004. WHO/HTM/TB/2004.239.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546344_fre.pdf

Chapitre 10 :

Traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR)

10.1	Conception des schémas thérapeutiques pour la TB-MR	101
10.2	Sélection des antituberculeux pour le traitement de la TB-MR	101
10.3	Construction d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR	104
10.4	Durée du traitement de la TB-MR	107
	10.4.1 Phase d'attaque	107
	10.4.2 Durée du traitement	107
10.5	Suivi des patients traités pour une TB-MR	108
10.6	Prise en charge des effets indésirables des traitements de deuxième ligne	109
10.7	Place de la chirurgie	110
10.8	Prise en charge des échecs de traitement et soins palliatifs	110
10.9	Situations particulières	111
	10.9.1 Femmes enceintes	111
	10.9.2 Femmes allaitantes	111
	10.9.3 Femmes en âge de procréer	112
	10.9.4 Enfants	112
	10.9.5 Tuberculose extrapulmonaire pharmacorésistante	112
	10.9.6 Insuffisance rénale	112
10.10	Traitement de la tuberculose ultrarésistante (TB-UR)	113

10.1 Conception des schémas thérapeutiques pour la TB-MR

Principes généraux pour la conception d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR¹ :

- Dans sa phase d'attaque, le traitement comporte au moins quatre médicaments principaux des Groupes 2 à 4 « probablement efficaces », y compris un médicament injectable – plus du pyrazinamide.
- En l'absence de preuve de l'efficacité d'un médicament, celui-ci peut être inclus dans le traitement mais ne doit pas être compté comme un des quatre médicaments principaux.
- Un antituberculeux est considéré comme “ probablement efficace ” si :
 - 1** - Il n'a pas été utilisé au cours d'un précédent traitement qui a échoué chez le patient concerné ;
 - 2** - L'antibiogramme indique que le bacille du patient est sensible. Seuls les antibiogrammes pour l'isoniazide, la rifampicine et les médicaments des Groupes 2 et 3 sont considérés comme fiables ;
 - 3** - Il n'y a pas de résistance connue à des médicaments présentant une résistance croisée élevée ;
 - 4** - Le patient n'a pas de contact étroit connu avec des patients infectés par un bacille résistant à ce médicament ;
 - 5** - En l'absence d'antibiogramme ou pour les médicaments pour lesquels l'antibiogramme n'est pas fiable, une étude de la prévalence de la résistance aux médicaments montre que celle-ci est rare chez les patients ayant une histoire thérapeutique similaire.
- Il n'est pas toujours possible de réunir ces cinq critères et le jugement clinique est souvent nécessaire pour considérer un médicament comme « probablement efficace » ou non.
- Le délai d'exécution des antibiogrammes représente une contrainte importante puisque le patient peut avoir reçu plusieurs mois de traitement avant que les résultats de l'antibiogramme ne soient disponibles. La possibilité d'acquérir une nouvelle résistance au cours de cette période doit être envisagée. S'il existe une forte probabilité de résistance acquise au médicament après que l'échantillon pour antibiogramme ait été collecté, le médicament ne doit pas être compté comme l'un des quatre médicaments principaux de deuxième ligne mais comme un médicament de complément.
- Les traitements les plus efficaces comprennent au moins une fluoroquinolone (de troisième génération de préférence), un médicament injectable, de l'éthionamide (ou du prothionamide), de la cyclosérine ou de l'acide para-aminosalicylique, et du pyrazinamide.
- Le traitement peut inclure plus de 5 médicaments si la sensibilité à certain(s) médicament(s) n'est pas connue ou en cas de doute sur son (leur) efficacité.
- Un médicament ne doit pas être utilisé s'il existe une contre-indication majeure chez un patient donné (p.ex. interaction médicamenteuse majeure, antécédent d'allergie au médicament, grossesse).
- Chaque dose est impérativement donnée sous observation directe de la thérapie (DOT), tout au long du traitement. Chaque prise est systématiquement reportée sur la carte de traitement du patient. L'observation directe peut être réalisée dans un centre de traitement ou à domicile. Se référer au Chapitre 13.
- Le traitement est pris 6 ou 7 jours par semaine. Le traitement est administré 6 jours par semaine chez les patients traités en ambulatoire lorsque l'observation directe de la thérapie ne peut être réalisée tous les jours.

10.2 Sélection des antituberculeux pour le traitement de la TB-MR²

Groupe 1 (médicaments oraux de première ligne)

Le pyrazinamide est systématiquement ajouté au traitement de la TB-MR si la sensibilité de la souche est documentée (par un antibiogramme) ou inconnue. Il est en principe poursuivi jusqu'à la fin de traitement s'il est bien toléré. Cependant, chez des patients bien portants ayant des lésions pulmonaires minimales, il est possible de l'interrompre en même temps que l'injectable et de poursuivre le traitement avec au moins 3 médicaments probablement efficaces.

L'éthambutol n'est pas inclus en routine dans les schémas thérapeutiques de la TB-MR mais il peut l'être s'il répond aux critères de « médicament probablement efficace ».

Chez les patients dont la souche est résistante à de faibles concentrations d'isoniazide mais sensible à des concentrations plus élevées, l'utilisation d'isoniazide à haute dose peut être utile (voir Groupe 5).

La résistance croisée entre les nouvelles rifamycines (rifabutine) et la rifampicine est élevée. En conséquence, celles-ci ne doivent pas être utilisées dans le traitement de la TB-MR.

Groupe 2 (médicaments injectables)

Tous les patients doivent recevoir un médicament du Groupe 2 si la sensibilité de la souche est documentée ou si le médicament est considéré comme probablement efficace.

La kanamycine ou l'amikacine sont les médicaments injectables de première intention. Ils sont peu coûteux et ont été largement utilisés dans le traitement de la TB-MR. Ils sont considérés comme très similaires et présentent des taux très élevés de résistance croisée.

En raison de taux élevés de résistance à la streptomycine chez les patients atteints de TB-MR, celle-ci n'est pas utilisée.

La capréomycine peut être utilisée si la souche γ est sensible, ou si la résistance est rare dans une population de patients donnée, et que les aminosides sont contre-indiqués ou mal tolérés ou inefficaces sur la souche du patient. Elle doit également être utilisée en attendant les résultats de l'antibiogramme lorsque les résistances à la kanamycine et à l'amikacine sont fréquentes.

Groupe 3 (fluoroquinolones)

D'après les études réalisées sur l'animal et *in vitro*, les fluoroquinolones les plus actives sont, par ordre décroissant : moxifloxacine > lévofloxacine > ofloxacine^{3,4}.

Ce guide recommande de ne pas utiliser l'ofloxacine (fluoroquinolone de deuxième génération) en raison de sa moindre activité sur le bacille comparée aux autres fluoroquinolones du Groupe 3 et parce qu'une résistance à la famille des fluoroquinolones peut se développer plus facilement lorsque celle-ci est utilisée. La ciprofloxacine (fluoroquinolone de deuxième génération) ne fait pas partie du Groupe 3 et ne doit jamais être utilisée pour traiter une TB (sensible ou pharmacorésistante) en raison de son efficacité médiocre contre le bacille⁵.

Les fluoroquinolones de troisième génération (lévofloxacine et moxifloxacine) peuvent avoir une certaine efficacité sur les souches résistantes à l'ofloxacine⁶.

Pour des raisons de coût et de disponibilité, la lévofloxacine est la fluoroquinolone la plus utilisée dans les traitements de TB-MR. La moxifloxacine est réservée aux TB hautement résistante (résistance à l'ofloxacine, aux injectables ou autres antituberculeux de deuxième ligne).

En cas de résistance aux fluoroquinolones, envisager l'utilisation de la bédaquiline (voir ci-dessous).

Groupe 4 (médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne)

L'éthionamide et le prothionamide sont considérés comme les médicaments les plus puissants du Groupe 4¹. Il faut noter qu'il existe une résistance croisée entre les thioamides et l'isoniazide. Si le gène *inhA* est détecté chez le patient, l'éthionamide (ou le prothionamide) peut être inclus dans le traitement mais il n'est pas compté comme un médicament probablement efficace.

La cyclosérine et/ou l'acide para-aminosalicylique doivent être inclus dans les traitements de la TB-MR. Ces deux médicaments ne présentent aucune résistance croisée avec d'autres antituberculeux. Etant donné que l'association acide para-aminosalicylique et éthionamide (ou prothionamide) augmente les risques de troubles digestifs et d'hypothyroïdie, ces médicaments ne sont associés que s'il est nécessaire d'administrer trois médicaments du Groupe 4.

Pour améliorer la tolérance, les médicaments du Groupe 4 peuvent être débutés à faible dose ; la dose est ensuite augmentée sur une période de 1 à 2 semaines.

Groupe 5 (médicaments pour lesquels les données d'efficacité et/ou d'innocuité pour un usage à long terme sont limitées)

Les médicaments du Groupe 5 sont recommandés lorsqu'il est impossible de composer un schéma thérapeutique approprié avec les médicaments des Groupes 1 à 4.

Contrairement aux autres médicaments du Groupe 5, la bédaquiline est la seule dont l'efficacité contre la TB est démontrée. Bien qu'il n'existe pas de hiérarchie clairement établie pour l'utilisation des médicaments du Groupe 5, ce guide propose l'usage, par ordre de préférence de : bédaquiline, linézolide, clofazimine.

Bédaquiline^{a,7,8,9} : la bédaquiline est une diarylquinoline ayant une activité bactéricide. Ce nouveau médicament a été enregistré par la Food and Drug Administration américaine en décembre 2012^b pour le traitement des patients atteints de TB-MR sans autres options thérapeutiques. La bédaquiline est recommandée en cas de résistance aux fluoroquinolones ou lorsqu'il est impossible d'inclure quatre médicaments efficaces des Groupes 2 à 4 dans le schéma thérapeutique. La dose chez l'adulte est de 400 mg par jour en une prise pendant 2 semaines puis 200 mg 3 fois par semaine pendant 22 semaines.

Ce médicament n'est pas encore recommandé chez l'enfant et la femme enceinte. Ses principaux effets indésirables sont des nausées, arthralgies, céphalées et une prolongation de l'intervalle QT. La prolongation de l'intervalle QT peut provoquer une arythmie cardiaque et une mort subite. Un électrocardiogramme (ECG) initial et une surveillance régulière de l'ECG au cours du traitement sont indispensables. La prolongation de l'intervalle QT est plus marquée en cas d'association avec la clofazimine. L'association de la bédaquiline avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT (moxifloxacine, ondansétron, etc.) doit être évitée ou étroitement surveillée. La bédaquiline ne doit pas être associée aux rifamycines et à certains anti-rétroviraux (se référer au Chapitre 12). La bédaquiline n'est pas enregistrée dans la plupart des pays les plus touchés par la TB-MR et seulement disponible à travers l'usage compassionnel (Annexe 11).

S'il est nécessaire d'utiliser des médicaments du Groupe 5 autres que la bédaquiline (ou si la bédaquiline n'est pas disponible), utiliser au moins deux autres médicaments du Groupe 5 malgré les connaissances limitées sur leur efficacité.

Linézolide : le linézolide a une bonne activité *in vitro* et selon des études chez l'animal. Il existe également de nombreux rapports et études de séries de cas de TB-MR et TB-UR^{10,11,12,13,14,15,16,17} et une étude récente montrant son efficacité dans le traitement de la TB-UR¹⁸. Ces effets indésirables (p.ex. aplasie médullaire et neuropathies périphériques irréversibles) sont nombreux. Il est actuellement très cher.

Clofazimine : l'utilisation de la clofazimine dans le traitement de la TB-MR reste limitée et il n'existe pas de données claires sur son activité *in vivo* contre la TB. Elle est habituellement ajoutée dans les schémas thérapeutiques de TB-UR.

^a La bédaquiline est relativement bien tolérée. L'expérience et les données sur son utilisation sont limitées. Dans une étude randomisée en double-aveugle, il y a eu un nombre accru de décès dans le bras recevant la bédaquiline. Bien qu'il n'ait pas été établi de lien direct entre ces décès et le médicament, la possibilité que l'utilisation de la bédaquiline puisse majorer le risque de décès n'est pas exclue. Les risques et bénéfices du médicament doivent être expliqués clairement au patient.

^b http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf

Amoxicilline/acide clavulanique : les bêta-lactamines ne sont généralement pas considérées comme très utiles dans le traitement de la TB. Toutefois, l'addition d'un inhibiteur de bêta-lactamase les rend actives *in vitro* contre la TB. Il existe une étude *in vivo* montrant une bonne activité bactéricide précoce. Bien que l'amoxicilline/acide clavulanique soit probablement un antituberculeux faible, elle est souvent ajoutée dans les schémas thérapeutiques car elle est disponible, peu coûteuse et que ses effets indésirables sont mineurs.

Isoniazide à forte dose : l'isoniazide à forte dose (16 à 20 mg/kg/jour) peut être utilisé comme médicament du Groupe 5 en présence de résistance à de faibles concentrations d'isoniazide¹⁹ (> 1% de bacilles résistants à 0,2 microgrammes/ml d'isoniazide mais sensibles à 1 microgramme/ml). L'isoniazide n'est pas recommandé en cas de résistance à des doses élevées (> 1% de bacilles résistants à 1 microgramme/ml d'isoniazide)²⁰ ou de mutation du gène *katG* (voir LPA, Chapitre 3, Section 3.4.2).

Remarques :

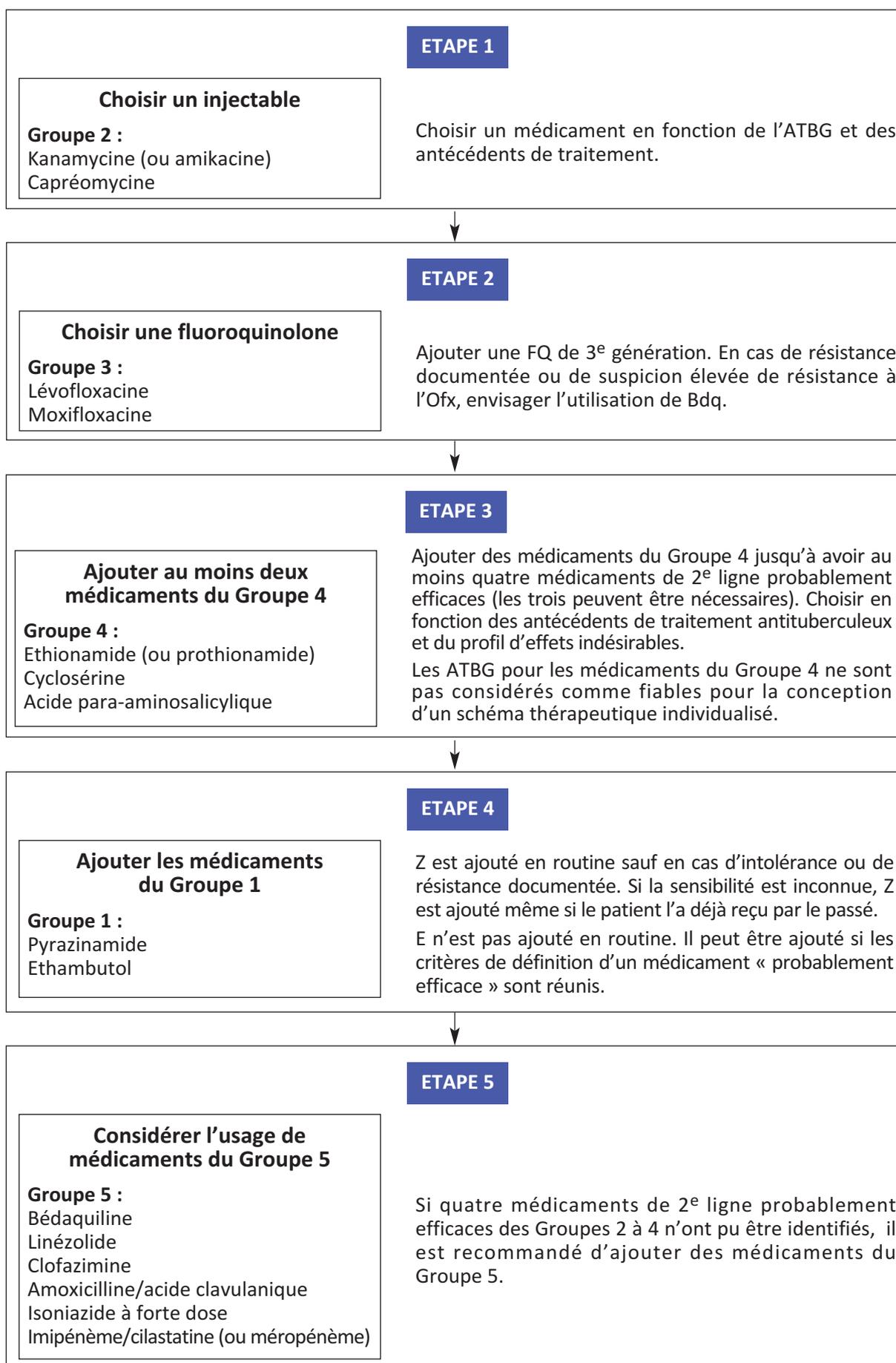
- **Gatifloxacine** (Groupe 3) : son efficacité contre la TB est similaire à celle de la moxifloxacine. Toutefois, elle est associée à des hypo/hyperglycémies sévères et à l'appariation de diabète. Par conséquent, son usage n'est pas recommandé.
- **Térizidone** (Groupe 4) : on ignore si ce médicament est aussi efficace que la cyclosérine. Par conséquent, ce guide recommande d'utiliser la cyclosérine plutôt que la térizidone.
- **Imipénème/cilastatine** et **méropénème** (Groupe 5) : ces bêta-lactamines/carbapénèmes sont uniquement administrées par voie intraveineuse en deux perfusions par jour. En raison de leur coût et difficulté d'administration, ces médicaments ne sont pas communément utilisés dans les contextes où les ressources sont limitées. Le méropénème est préféré chez l'enfant car mieux connu. Le méropénème peut être associé à des doses orales d'acide clavulanique. Ces médicaments sont habituellement utilisés pendant deux mois après la conversion.
- **Clarithromycine** (Groupe 5) : ce médicament est inclus dans certains manuels²¹ mais les preuves de son efficacité dans la TB-MR sont minimes. Il peut avoir un effet synergique sur les antituberculeux de première ligne avec une efficacité intracellulaire accrue contre *M. tuberculosis*. En l'attente d'informations complémentaires sur son efficacité dans le traitement de la TB-MR, son utilisation n'est pas recommandée.
- **Thioacétazone** (Groupe 5) : son efficacité dans le traitement de la TB est bien établie. Toutefois, elle appartient au Groupe 5 car son rôle dans le traitement de la TB-MR n'est pas clairement établi. Elle est associée à une résistance croisée avec certains autres antituberculeux (Chapitre 8, Section 8.5) et son activité bactériostatique est globalement faible. Elle est contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH²² en raison de ses effets indésirables sévères (syndrome de Stevens-Johnson et décès). L'incidence du syndrome de Stevens-Johnson est plus élevée chez les personnes d'origine asiatique. Pour toutes ces raisons, la thioacétazone est rarement utilisée en tant que médicament du Groupe 5. En l'attente d'informations complémentaires sur son rôle dans le traitement de la TB-MR, son utilisation n'est pas recommandée.

10.3 Construction d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR^c

Les traitements individualisés prennent en compte l'antibiogramme de la souche infectante, les antécédents de traitement antituberculeux et les antécédents de contacts du patient. La Figure 10.1 décrit les différentes étapes de la constitution d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR.

^c Adapté de Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

Figure 10.1 - Construction d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR



Encadré 10.1 - Exemples de conception de schémas de traitement de la TB-MR**Exemple 1 - Patient ne s'améliorant pas sous traitement de première ligne**

Un patient recevant le traitement de première ligne pour les nouveaux patients (2 HRZE/4 HR) est toujours frottis positif au 3^e mois. Il présente une perte de poids, une fièvre, un essoufflement et une toux. Le patient sent que ses difficultés respiratoires s'aggravent et reste alité plus de 50% de la journée. Aucun ATBG n'a été réalisé au début du traitement. Un test Xpert MTB/RIF est réalisé au 3^e mois. Le résultat est MTB+ et RIF résistance. Que faut-il faire?

Réponse : Chez un patient sous traitement de première ligne dont l'état clinique se détériore, un test Xpert MTB/RIF positif au 3^e mois, montrant une résistance à la rifampicine, est très probablement un vrai positif. Ce patient doit recevoir un traitement de TB-MR. Un ATBG conventionnel de confirmation pour au moins H et R et si possible pour les injectables et les FQ doit être réalisé.

En l'absence de test moléculaire rapide, ce patient doit recevoir un traitement de TB-MR en attendant les résultats de l'ATBG conventionnel.

- S'il existe une faible résistance aux médicaments de 2^e ligne dans les souches des patients TB-MR dans la région, le traitement habituel est : Km-Lfx-Eto (ou Pto)-Cs-ZE.
- S'il existe une résistance modérée à élevée aux médicaments de 2^e ligne dans les souches des patients TB-MR dans la région ou si le niveau de résistance est inconnu : Cm-Mfx-Eto (ou Pto)-Cs-PAS-ZE. Une fois les résultats de l'ATBG disponibles, le traitement peut être adapté. Dans cet exemple, la souche infectante était résistante à H-R-S et sensible à Km-Cm-Ofx-E ; la résistance à Z est inconnue. Compte tenu des résultats, il est recommandé de poursuivre avec Km-Lfx-Eto (ou Pto)-Cs-ZE et d'arrêter le PAS s'il était inclus dans le schéma initial.

Exemple 2 - Test Xpert RIF positif chez un patient ayant une faible probabilité de TB-MR

Un cas suspect de TB, VIH négatif et frottis négatif, est référé pour un test Xpert MTB/RIF en vue d'établir le diagnostic de TB. Le résultat de l'Xpert est MTB+ et RIF résistance. Le diagnostic de TB n'a jamais été posé chez ce patient. La prévalence de la TB-MR chez les nouveaux cas dans la région est de 1%. Le patient se plaint uniquement de toux modérée depuis 3 semaines et la Rx pulmonaire montre des lésions minimales. Que faut-il faire ?

Réponse : La valeur prédictive positive (VPP) de la résistance à la rifampicine pour le test Xpert MTB/RIF est de 32% dans un contexte où la prévalence de la résistance à la rifampicine est de 1% (Annexe 3). En raison de la relativement faible VPP de l'Xpert MTB/RIF dans ces circonstances et du fait que le patient est séronégatif et non gravement malade, il peut recevoir un traitement de première ligne en attendant le résultat de l'ARBG. Si possible, la confirmation de la résistance doit être obtenue par une méthode phénotypique rapide ou en utilisant la technique LPA sur culture (méthode indirecte). Si l'état clinique du patient se détériore en attendant l'ATBG, commencer un traitement empirique de TB-MR. Lorsque les résultats sont connus, le traitement doit être adapté si la résistance à la rifampicine est confirmée.

Remarque :

Un traitement alternatif plus court, de 9 mois (4 Km-Gfx-Pto-Cfz-H haute dose-ZE/5 Gfx-Cfz-ZE)^d a montré une bonne efficacité dans une étude conduite au Bangladesh²³. Des adaptations sont réalisées dans certains pays d'Afrique de l'Ouest²⁴ avec le remplacement de la gatifloxacine par de la moxifloxacine et l'extension du traitement à 12 mois. A ce jour, ce schéma thérapeutique est considéré comme expérimental²⁵.

Étant donné le peu de preuves soutenant ce schéma thérapeutique, ce guide recommande de :

- Obtenir l'approbation du comité d'éthique concerné avant sa mise en œuvre.
- Mettre en œuvre dans des conditions de recherche opérationnelle selon les bonnes pratiques.
- Envisager ce schéma au cas par cas, dans les programmes capables d'assurer un suivi adéquat et de documenter les résultats, dans les contextes instables où un traitement de 2 ans n'est pas envisageable.
- Réaliser un antibiogramme sur milieu liquide pour les fluoroquinolones et ne pas l'utiliser en cas de résistance documentée aux fluoroquinolones (les fluoroquinolones de troisième génération sont l'épine dorsale du traitement et celui-ci ne fonctionne pas bien sur des souches résistantes aux fluoroquinolones).
- Utiliser uniquement chez les patients VIH-négatifs en attendant plus de publications sur son utilisation chez les patients VIH-positifs.
- Ne pas l'utiliser dans les régions où la prévalence des résistances aux médicaments de deuxième ligne est élevée, jusqu'à ce que de nouvelles données soient publiées.

10.4 Durée du traitement de la TB-MR

10.4.1 Phase d'attaque

La durée de la phase d'attaque est guidée par la culture. Le traitement injectable doit durer au moins 8 mois¹ et au moins 4 mois après la conversion de la culture.

Une approche individualisée, tenant compte des résultats des cultures, des frottis, des radiographies et de l'examen clinique peut aussi aider à prendre une décision quant à la poursuite du médicament injectable au-delà de la période recommandée, en particulier dans le cas de patients dont le profil de sensibilité n'est pas connu, chez lesquels l'efficacité du ou des médicament(s) est incertaine ou qui présentent une TB pulmonaire étendue ou bilatérale.

Le médicament injectable est administré en traitement intermittent (3 fois par semaine) si des signes de toxicité sont observés. La thérapie intermittente est recommandée chez des patients qui ont reçu le médicament injectable pendant 6 mois et qui ont converti leur culture car le risque de toxicité augmente avec la prolongation du traitement injectable.

10.4.2 Durée totale du traitement

La durée du traitement est guidée par la culture. Il est recommandé de poursuivre le traitement au moins 20 mois¹ et au moins 18 mois après négativation de la culture.

La poursuite du traitement pendant 24 mois peut être indiquée chez les cas chroniques ayant des lésions pulmonaires étendues.

^d Pour le dosage recommandé dans le schéma de 9 mois, voir : Aït-Khaled N, Alarcón E, Armengol R, Bissell K, Boillot F, Caminero J A, Chiang C-Y, Clevenbergh P, Dlodlo R, Enarson D A, Enarson P, Fujiwara P I, Harries A D, Heldal E, Hinderaker S G, Lienhardt C, Monedero I, Rieder H L, Rusen I D, Trébucq A, Van Deun A, Wilson N. Management of tuberculosis: a guide to the essentials of good practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.

10.5 Suivi des patients traités pour une TB-MR

Tableau 10.1 - Surveillance systématique

Evaluation	Fréquence
Examen par un clinicien	<i>Phase d'attaque</i> : chaque jour pendant les premières semaines (si hospitalisation) et au moins chaque semaine (si ambulatoire), jusqu'à ce que le traitement soit bien toléré. Ensuite, 1 à 2 fois/mois. <i>Phase d'entretien</i> : chaque mois sauf si motif(s) de revoir le patient plus souvent. L'accompagnateur DOT voit le patient chaque jour. Il signale au clinicien les problèmes qu'il détecte.
Adhérence/ tolérance traitement	Chaque jour, à chaque rencontre avec l'accompagnateur DOT.
Frottis de crachat et culture	Tous les mois jusqu'à la fin du traitement. <i>Remarque</i> : si les capacités de réaliser des cultures sont limitées, envisager de faire les frottis une fois/mois et les cultures tous les 2 mois en phase d'entretien.
Poids	En début de traitement puis 1 fois/mois.
Antibiogramme	En début de traitement et à chaque culture positive pendant le traitement.
Rx pulmonaire	En début de traitement puis tous les 3 à 6 mois.
Créatininémie Kaliémie (K⁺)	En début de traitement puis 2 fois/mois pendant les 2 premiers mois puis 1 fois/mois tant que dure le traitement injectable. Chez les patients VIH+ et les diabétiques, toutes les 1 à 3 semaines, tant que dure le traitement injectable.
Thyréostimuline (TSH) sérique	Tous les 6 mois chez les patients sous Eto (Pto) et/ou PAS (tous les 3 mois chez les patients VIH+) et si signes/symptômes d'hypothyroïdie. Un dépistage de l'hypothyroïdie par une mesure de la TSH est suffisant, il n'est pas nécessaire de mesurer les hormones thyroïdiennes.
Enzymes hépatiques	En début de traitement puis 1 fois/mois pendant la phase d'attaque puis tous les 3 mois. 1 fois/mois chez les patients VIH+. Si hépatite virale : 1 fois/semaine le 1 ^{er} mois puis toutes les 1 à 4 semaines. Chaque mois pour les patients sous Bdq.
Bilirubine	Chaque mois pour les patients sous Bdq.
Screening VIH	En début de traitement puis si indiqué cliniquement ou tous les 6 mois dans les contextes où la prévalence du VIH est élevée.
Test(s) grossesse	Chez les femmes en âge de procréer : en début de traitement, à renouveler si indiqué.
Hémoglobine Leucocytes	Patients sous Lzd : chaque semaine le premier mois puis chaque mois et/ou selon les symptômes ; il existe peu d'expérience clinique de traitements prolongés au Lzd. Patients VIH+ sous AZT : 1 fois/mois au début puis selon les symptômes. Pas de surveillance systématique si le patient ne reçoit ni Lzd ni AZT.
Tests auditifs	Audiogramme en début de traitement puis 1 fois/mois pendant la phase d'attaque et si indiqué cliniquement. Demander au patient s'il a des problèmes d'audition à chaque visite, évaluer sa capacité à suivre normalement la conversation.
Tests visuels	Pour les patients sous traitement de longue durée avec E ou Lzd, test d'Ishihara (test détectant une confusion des couleurs). A réaliser en début de traitement car une certaine proportion de la population souffre de troubles de la vision des couleurs. 1 fois par mois si le patient est sous Lzd.
Consultation psycho-sociale	En début de traitement, par un personnel formé, puis à la demande durant le traitement. Référer à un psychiatre si nécessaire.
ECG	Patients sous Bdq : ECG avant le début du traitement, à 2 semaines, puis chaque mois.

10.6 Prise en charge des effets indésirables des traitements de deuxième ligne

Traiter rapidement et énergiquement les effets indésirables permet d'améliorer la tolérance et les résultats du traitement.

Les patients doivent être informés qu'ils sont susceptibles de ressentir des effets indésirables. Ces effets apparaissent le plus souvent au début du traitement, en particulier pendant les premières semaines, où le patient peut se sentir assez mal – les nausées et vomissements étant les effets indésirables les plus fréquents. De nombreux effets indésirables mineurs fréquents s'améliorent avec le temps et le traitement médical.

Les patients sont surveillés pour la toxicité générale et la toxicité spécifique des médicaments à chaque DOT. Les informer qu'ils doivent alerter immédiatement le professionnel de santé si des effets indésirables graves apparaissent (p.ex., perte de l'audition, vertiges, bourdonnements d'oreille, ictère, œdème, réduction de la production d'urines, éruption cutanée ou sensation de brûlure dans les jambes).

Il est souvent difficile de déterminer si un effet indésirable est dû à un médicament en particulier ou à l'association de plusieurs médicaments. Si malgré une bonne prise en charge les effets indésirables restent intolérables, une réduction de dose ou l'élimination d'un médicament peut être nécessaire. Une réduction permanente de la dose ou l'élimination définitive d'un médicament ne doit être envisagée qu'en ultime recours, c.-à-d. en cas d'effets indésirables impossibles à contrôler. Idéalement, un médicament éliminé doit être remplacé par un médicament aussi efficace, de façon à ne pas compromettre l'efficacité globale du traitement.

Une réduction de dose peut être faite d'une manière systématique pendant une semaine pour voir si les symptômes diminuent ou disparaissent, en commençant par le médicament le plus susceptible de provoquer les troubles. Si les symptômes persistent, le médicament est ré-administré à sa dose d'origine et le même processus est répété pour les autres médicaments, jusqu'à ce que tous les médicaments potentiellement responsables aient été testés. L'étape suivante peut être une réduction systématique et simultanée des doses de plusieurs médicaments.

En cas de réduction de dose ou de suspension d'un médicament, informer le patient qu'il s'agit d'un test pour déterminer quel est le médicament en cause et que la dose thérapeutique sera rétablie ensuite, de manière à ce que le médicament soit mieux toléré. Un retour progressif à la dose thérapeutique (sur 1 à 2 semaines) et la mise en œuvre des stratégies visant à diminuer un effet indésirable spécifique permet en général de mieux tolérer le traitement.

Les accompagnateurs DOT et les infirmières travaillant avec les programmes TB doivent rapporter le plus rapidement possible au médecin les effets indésirables observés. Seul le médecin qui assure le suivi du patient est autorisé à modifier les doses ou à éliminer un médicament.

Si un effet indésirable ne peut être totalement éliminé, les patients peuvent être invités à tolérer les symptômes jusqu'à ce qu'ils disparaissent. Une attitude réconfortante et un soutien psychologique peuvent permettre d'éviter l'ajout d'un médicament supplémentaire à un schéma thérapeutique comportant déjà de nombreux médicaments.

Pour la prise en charge spécifique des effets indésirables les plus fréquents, se référer à l'Annexe 10.

Les médicaments adjuvants (anti-émétiques, supplément en potassium, hormone thyroïdienne, médicaments pour les troubles psychiques, etc.) doivent être fournis gratuitement aux patients.

10.7 Place de la chirurgie

La chirurgie peut être envisagée mais uniquement si des installations chirurgicales optimales et des chirurgiens thoraciques formés sont disponibles. Les unités chirurgicales spécialisées doivent mettre en place des mesures spécifiques de prévention des infections nosocomiales, car la chirurgie thoracique, la ventilation mécanique et la kinésithérapie post-opératoire génèrent de grandes quantités de matières infectieuses et aérosols.

Pour les programmes ayant un accès limité à la chirurgie, les indications se limitent aux patients présentant une résistance à un grand nombre de médicaments et des lésions pulmonaires localisées. La tomodensitométrie, les tests de la fonction respiratoire et la scintigraphie pulmonaire sont recommandés dans le cadre du bilan pré-opératoire.

L'intervention chirurgicale la plus fréquente chez les patients atteints de TB-MR est la résection d'une partie ou de la totalité du poumon. L'analyse de séries de cas suggère que la résection chirurgicale peut être efficace et sûre si elle est réalisée dans des conditions appropriées^{26,27}. La chirurgie est considérée comme un complément au traitement médicamenteux et semble bénéfique si des chirurgiens thoraciques entraînés et d'excellents soins post-opératoires sont disponibles²⁸. Elle n'est pas indiquée chez les patients ayant une atteinte pulmonaire bilatérale étendue.

La résection chirurgicale doit être programmée de manière à offrir au patient les meilleures chances de guérison et le moindre risque de complications possible. Ainsi, le moment de la chirurgie peut être plus tôt au cours de la maladie, lorsque le risque de morbidité et de mortalité sont plus faibles, par exemple, lorsque la maladie est encore localisée à un poumon ou un lobe. De plus, en cours de traitement, il existe une «fenêtre» où la charge bacillaire diminue sous la pression des antituberculeux, qui peut être enregistrée par une diminution ou même une disparition des mycobactéries dans le frottis et/ou la culture. Cette «fenêtre» est le meilleur moment pour la chirurgie. Il est essentiel d'opérer avant que la charge bacillaire ne commence à monter. Le meilleur moment pour la chirurgie se situe généralement entre 2 et 6 mois après de début du traitement^{28,29,30}. La chirurgie ne doit pas intervenir trop tard dans le traitement et ne doit pas être considérée comme un dernier recours.

Même avec une résection réussie, un traitement médicamenteux de 12 à 24 mois supplémentaires est nécessaire.

10.8 Prise en charge des échecs de traitement et soins palliatifs

S'il est déterminé qu'un traitement de TB-MR a échoué, la priorité est d'élaborer un nouveau schéma thérapeutique en utilisant les principes décrits dans les Sections 10.1 à 10.3. Le nouveau schéma doit contenir au moins deux nouveaux médicaments efficaces.

L'utilisation de médicaments antituberculeux nouvellement développés et disponibles pour usage compassionnel (Annexe 11) est encouragée. Certains de ces médicaments sont en attente d'approbation (delamanide) en 2013.

Si aucune option thérapeutique ou nouveau schéma n'est possible, le patient peut poursuivre un traitement antituberculeux s'il est raisonnablement toléré (et s'il le désire) ou le traitement peut être complètement arrêté. La décision d'arrêter le traitement doit être prise après mûre réflexion, évaluation et consultation avec le patient, la famille et l'équipe soignante.

Les soins palliatifs et traitement adjuvants doivent être poursuivis. Des mesures de soutien visant à minimiser les souffrances dues à la maladie ou au traitement doivent être mises en œuvre selon les besoins des patients.

Les mesures de soutien peuvent comprendre :

- Soulagement des symptômes respiratoires : l'oxygène doit être utilisé en cas d'essoufflement ; les corticoïdes (prednisolone) sont utiles en cas d'insuffisance respiratoire sévère ; la codéine aide à contrôler la toux.
- Identification, évaluation et traitement de la douleur : selon les recommandations standard (non opioïdes/opioïdes faibles/opioïdes forts, adaptés au niveau de la douleur).
- Tous les médicaments adjuvants nécessaires doivent être utilisés.

- Les patients en mauvais état nutritionnel doivent recevoir un soutien nutritionnel.
- Chez les patients très affaiblis ou grabataires, des soins de confort et visant à prévenir les complications doivent être entrepris. Les changements réguliers de position chez les patients alités permettent de prévenir les escarres de décubitus. Une aide pour la toilette et l'hygiène buccale améliore le confort du patient tout en prévenant les infections cutanées.
- Des troubles tels que l'anxiété ou la dépression dus à la maladie prolongée, la séparation d'avec la famille, les conditions de vie difficiles, etc. doivent être pris en compte lorsqu'ils sont présents. Le patient ainsi que la famille peut avoir besoin de soutien.
- Les problèmes sociaux potentiels doivent également être abordés. Si nécessaire, des soins à domicile doivent être proposés aux familles qui le souhaitent. Des chambres d'hospitalisation pour les patients en fin de vie doivent être disponibles lorsque ces patients ne peuvent être pris en charge à domicile.

Remarque : les soins palliatifs et mesures de soutien ci-dessus concernent tous les patients atteints de TB pharmacorésistante, que leur traitement ait échoué ou non. Certaines de ces mesures doivent même être poursuivies chez des patients guéris si des troubles respiratoires importants persistent.

10.9 Situations particulières dans la TB-MR

10.9.1 Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes, les risques et bénéfices du traitement doivent être soigneusement évalués en fonction de l'âge gestationnel et de la gravité de la maladie.

- L'objectif principal du traitement est la conversion des cultures afin de protéger la santé de la mère et de l'enfant avant et après la naissance.
- Si la patiente est très stable avec une maladie minimale, le traitement peut être reporté. Il est débuté à partir du deuxième trimestre avec 3 ou 4 médicaments connus pour être sûrs durant la grossesse et actifs sur la souche infectante. Part contre, le traitement doit souvent être débuté immédiatement en cas de maladie sévère ou modérée, en expliquant les risques et bénéfices à la mère.
- Les aminosides sont contre-indiqués. Si un médicament injectable est nécessaire, la capréomycine est la seule option car il existe des données sur sa sécurité d'utilisation pendant la grossesse.
- L'éthionamide et le prothiomamide doivent être évités en raison de données suggérant une tératogénicité chez l'animal.
- Les fluoroquinolones sont considérées comme acceptables malgré des données limitées.
- La moxifloxacine, l'acide para-aminosalicylique, la cyclosérine et l'amoxicilline/acide clavulanique constitue un traitement initial approprié, avec éventuellement la capréomycine en cas de maladie avancée (lésions parenchymateuses étendues ou mise en jeu du pronostic vital).
- Si certains médicaments n'ont pas été inclus dans le schéma thérapeutique en raison de la grossesse, ceux-ci peuvent être rajoutés en post-partum s'il est nécessaire de faire un traitement plus complet.

L'enfant doit recevoir le BCG à la naissance.

10.9.2 Femmes allaitantes

La plupart des médicaments antituberculeux sont retrouvés dans le lait maternel à des concentrations équivalant à une petite fraction de la dose thérapeutique utilisée chez le nourrisson. Les effets indésirables sur les nouveau-nés allaités pendant toute la durée du traitement ne sont pas connus. Par conséquent, si les conditions sont réunies (ressources et formation disponibles), il est préférable de fournir des préparations pour nourrissons. Si du lait maternisé est utilisé, le lait, l'eau potable, le combustible pour faire bouillir l'eau et l'équipement (poêle, casserole et biberons) doivent être fournis à la mère, ainsi que la formation sur la façon de préparer et d'utiliser le lait maternisé. Si le lait maternisé ne peut être fourni régulièrement et utilisé en toute sécurité, l'enfant doit être nourri au sein et les bénéfices/risques expliqués à la mère.

Un traitement antituberculeux administré rapidement et correctement est le meilleur moyen de prévenir la transmission du bacille à l'enfant.

Si une mère est frottis positif et qu'il existe une possibilité d'échec de traitement, les soins à l'enfant doivent si possible être confiés à des membres de la famille jusqu'à ce qu'elle devienne frottis négatif. Sinon, les mères allaitantes atteintes de TB pharmacorésistante ne doivent pas être séparées de leurs enfants.

10.9.3 Femmes en âge de procréer

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant de débiter le traitement (à renouveler si indiqué).

Ces femmes doivent recevoir une contraception pendant le traitement de leur TB-MR.

Informez les patientes que les contraceptifs oraux doivent être pris à distance des médicaments antituberculeux pouvant provoquer des vomissements. Les patientes qui vomissent dans les 2 heures qui suivent la prise du comprimé contraceptif doivent utiliser une contraception mécanique pendant la durée des symptômes et 7 jours après leur cessation.

Remarque : pour les patientes atteintes de TB mono-et poly-résistante sensible à la rifampicine (Chapitre 11), la rifampicine diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Ces patientes peuvent choisir entre ces options pendant toute la durée du traitement : médroxyprogestérone IM ou contraception mécanique (diaphragme, préservatif, stérilet) ou, en dernier recours, utilisation d'un contraceptif oral contenant au moins 50 microgrammes d'œstrogène/comprimé.

10.9.4 Enfants

Les enfants atteints de TB pharmacorésistante ont généralement une résistance primaire transmise par contact avec un adulte atteint de TB pharmacorésistante.

Les cultures et antibiogrammes, si disponible, doivent être utilisés pour guider le traitement. Sinon, l'enfant doit être traité de façon empirique, en se basant sur l'antibiogramme du cas index. Cependant, tout doit être mis en œuvre pour obtenir un échantillon pour la culture et l'antibiogramme.

Compte tenu de la gravité de la TB pharmacorésistante, aucun médicament n'est absolument contre-indiqué chez l'enfant.

En général, les enfants tolèrent bien les médicaments antituberculeux de deuxième ligne.

L'administration de médicaments de deuxième ligne peut être problématique en raison de l'absence de formulations pédiatriques.

10.9.5 Tuberculose extrapulmonaire pharmacorésistante

La construction du schéma thérapeutique et la durée du traitement de la TB extrapulmonaire pharmacorésistante sont les mêmes que pour la TB pulmonaire pharmacorésistante.

Si le patient présente des symptômes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central, le schéma thérapeutique doit inclure des médicaments pénétrant bien le liquide céphalo-rachidien (LCR)^{31,32} :

- L'éthionamide ou le prothionamide et la cyclosérine ont une bonne pénétration dans le LCR.
- La kanamycine, l'amikacine, la capréomycine ont une bonne pénétration en présence d'inflammation méningée.
- L'acide para-aminosalicylique et l'éthambutol ne pénètrent pas ou peu le LCR.
- Les fluoroquinolones ont une pénétration variable du LCR, avec une meilleure pénétration pour les dernières générations.

10.9.6 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale peut être due un médicament injectable ou d'autres causes comme une infection tuberculeuse de longue durée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance de la créatinine doit être calculée. Si elle est < 30 ml/minute, la posologie des antituberculeux doit être adaptée. Pour plus d'informations sur le calcul de la clairance à la créatinine et la posologie des antituberculeux en cas d'insuffisance rénale, se référer à l'Annexe 12.

10.10 Traitement de la TB ultrarésistante (TB-UR)

La TB-UR est beaucoup plus difficile à traiter que la TB-MR et extrêmement difficile à traiter chez les patients infectés par le VIH^{33,34}. Il n'existe actuellement aucun rapport sur des patients infectés par le VIH rapidement diagnostiqués TB-UR et placés sous traitement adéquat. En revanche, il existe quelques rapports de cohortes de patients VIH-négatifs montrant des taux guérison dépassant les 50%^{33,35}.

Il existe peu de données sur les différentes approches cliniques dans la TB-UR. La prise en charge d'un patient atteint de TB-UR (diagnostic confirmé ou presque certain) est la suivante^{7,21} :

- 1 - Envisager une utilisation plus longue du médicament injectable (12 mois voire le traitement complet). Si la souche du patient est résistante à tous les injectables, utiliser un injectable qui n'a jamais été utilisé chez ce patient^e.
- 2 - Utiliser une fluoroquinolone de troisième génération comme la moxifloxacine. Le bénéfice potentiel de la moxifloxacine doit être évalué par rapport au risque accru de prolongation de l'intervalle QT si elle est associée à la bédaquiline.
- 3 - Utiliser tous les médicaments du Groupe 4 qui n'ont pas été utilisés de manière extensive lors un traitement antérieur ou tout médicament susceptible d'être efficace.
- 4 - Utiliser deux ou plusieurs médicaments du Groupe 5. Ajouter la bédaquiline. Penser à l'isoniazide à forte dose si le faible niveau résistance est documenté ou si aucune mutation du gène *katG* n'est détectée.
- 5 - Utiliser tous les médicaments du Groupe 1 susceptibles d'être efficaces.
- 6 - Envisager la chirurgie si la maladie est localisée.
- 7 - Envisager l'usage compassionnel de nouveaux agents (Annexe 11).

La durée minimale suggérée de traitement de la TB-UR est de 24 mois.

Encadré 10.2 - Cas de TB-UR et exemple de schéma thérapeutique

Exemple :

Un patient reçoit Km-Ofx-Eto-Cs-Z et reste frottis positif et culture positive après 8 mois de traitement. De plus, le patient ne s'améliore pas cliniquement. L'ATBG réalisé sur un crachat recueilli il y a 2 mois révèle une résistance à H, R, Z, E, S, Km, Cm et Ofx. Ce patient a une TB-UR.

Le schéma doit être conçu sur la base des principes décrits dans la Section 10.1. L'utilisation de Bdq doit être envisagée. Une génération de FQ plus récente peut avoir un certain effet.

Le schéma recommandé est :

Lfx-Cs-PAS-Bdq-Lzd-plus deux médicaments du Groupe 5 (Cfz-Amx/Clv).

- La Lfx provoque moins de prolongation de l'intervalle QT que la Mfx.
- Cfz a un effet additif pour la prolongation de l'intervalle QT lorsqu'elle est utilisée avec la Bdq.
- Une surveillance de l'ECG est nécessaire.
- Le risque de mort subite par rapport aux avantages de Bdq doit être clairement expliqué au patient.
- Penser à l'usage compassionnel de nouveaux agents en cours de développement.

^e Alors que la reproductibilité et la fiabilité de l'antibiogramme pour les injectables sont bonnes, il y a peu de données sur la signification clinique du test. Les options avec la TB-UR sont très limitées et certaines souches peuvent être affectées *in vivo* par un médicament injectable même si la souche montrait une résistance *in vitro*.

Références

- 1 World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. 2011 Update. Geneva, Switzerland 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
- 2 Dooley KE, Mitnick CD, DeGroot MA, et al. and on behalf of the Efficacy Subgroup, RESIST-TB. Old Drugs, New Purpose: Retooling Existing Drugs for Optimized Treatment of Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(4):572–81.
- 3 Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. *In vitro* and *in vivo* activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(4): 1022-5.
- 4 Baohong JI, Nacer L, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset JH. *In Vitro* and *in vivo* activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2006-2069.
- 5 Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs*. 2007;67(14):2077-99.
- 6 Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, Lee J. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1476-81.
- 7 US FDA. Highlights of prescribing information.
http://www.who.int/tb/challenges/mdr/Package_insert_bedaquiline.pdf
- 8 World Health Organization. Interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB. Geneva, 2013.
<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/index.html>
- 9 Sundari Mase, Terence Chorba, Philip Lobue, Kenneth Castro. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *MMWR Recommendations and Reports*, October 25, 2013 / 62(rr09);1-12.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6209a1.htm>
- 10 Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, Jacqueline G, Harkin T, Rom WN. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis. *Chest* 2008;134:187-92.
- 11 Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:180-5.
- 12 Park IN, Hong SB, Oh YM, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:701-4.
- 13 Schecter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:49-55.
- 14 G Sotgiu, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *ERJ* April 10, 2012.
- 15 H. Cox, N. Ford: Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 447-454.

- 16 Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, et al. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J* 2012; 39: 956-962.
- 17 Chang KC, Leung CC, Daley CL. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 502-503.
- 18 Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508-18.
- 19 Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, et al. A randomized controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(2): 139-145.
- 20 Rom WN, Garay S, Eds. *Tuberculosis*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 751.
- 21 Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
- 22 Nunn PP, Kibuga D, Gathua S, et al. Thiacetazone commonly causes cutaneous hypersensitivity reactions in HIV positive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; 337: 627-630.
- 23 A Van Deun, Aung Kya Jai Maug, Md Abdul Hamid Salim, Pankaj Kumar Das, Mihir Ranjan Sarker, P Daru, and HL Rieder: Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med* Vol 182. pp 684–692, 2010.
<http://ajrccm.atsjournals.org/content/182/5/684.full.pdf>
- 24 F Kassa, D Affolabi, G Ade, S Anagonou, M Gninafon, A Trebucq. Successful 12-month treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients in Benin National TB Programme, Ministry of Health, Cotonou, Benin. Abstract PC-728-16 International U presented at the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Conference, Kuala Lumpur, Malaysia. November 2012.
- 25 World Health Organization. The use of short regimens for treatment of multidrug-resistant tuberculosis.
http://www.who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/en/
- 26 Francis RS, Curwen MP. Major surgery for pulmonary tuberculosis: final report. A national survey of 8232 patients operated on from April 1953 to March 1954 and followed up for five years. *Tubercle* 1964; supplement 45: 5-79.
- 27 ED Chan, V Laurel, MJ Strand, JF Chan, Mai-Lan N. Huynh, M Goble, and MD Iseman: Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103–1109.
<http://ajrccm.atsjournals.org/content/169/10/1103.long>
- 28 Pomerantz, B., Cleveland, J., Olson, H., Pomernatz, M. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 121(3): 448-53.
- 29 Somocurcio J, Sotomayor A, Shin S et al. Surgical Therapy for Patients with Drug-Resistant Tuberculosis: Report of 121 Cases Receiving Community- Based Treatment in Lima, Peru. *Thorax* published online 23 Aug 2006.

- 30 Kim H, Kang C, Kim Y et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 576–580.
- 31 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:532-534.
- 32 Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* Complex. In: *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Yu VL, Merigan Jr, TC, Barriere, SL, editors., Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999; pp. 531-536.
- 33 Migliori GB et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany [letter]. In: *Emerging Infectious Diseases* [serial on the Internet], May 2007.
- 34 Jeon CY, Hwang SH, Min JH, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 1;46(1):42-9.
- 35 Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006, 55(11):301–305.

Chapitre 11 :

Traitement de la tuberculose mono- et polyrésistante aux médicaments (TB-PR)

11.1 Schémas thérapeutiques	119
11.1.1 <i>Choix du schéma thérapeutique</i>	119
11.1.2 <i>PR Schéma A pour les cas présentant une résistance à H ou HS</i>	120
11.1.3 <i>PR Schéma B pour les cas présentant une résistance à HE ou HES</i>	120
11.1.4 <i>PR Schéma C pour les cas présentant une résistance à R ou RS ou RE ou RES</i> ...	121
11.2 Algorithmes de traitement pour la TB-PR	121

11.1 Schémas thérapeutiques

11.1.1 Choix du schéma thérapeutique

La prise en charge de la tuberculose (TB) mono- et polyrésistante aux médicaments est basée sur les schémas thérapeutiques présentés dans le Tableau 11.1.

Tableau 11.1 - Profil de résistance et schémas thérapeutiques recommandés

Catégorie de résistance	H	R	E	S	Schéma thérapeutique
Sensibilité à H-R	Sens.	Sens.	Sens.	Sens.	Traitement nouveau cas
	Sens.	Sens.	Sens.	Rés.	Traitement nouveau cas
	Sens.	Sens.	Rés.	Sens.	Traitement nouveau cas
	Sens.	Sens.	Rés.	Rés.	Traitement nouveau cas
Résistance à H	Rés.	Sens.	Sens.	Sens.	PR Schéma A*
	Rés.	Sens.	Sens.	Rés.	PR Schéma A*
	Rés.	Sens.	Rés.	Sens.	PR Schéma B
	Rés.	Sens.	Rés.	Rés.	PR Schéma B
Résistance à R	Sens.	Rés.	Sens.	Sens.	PR Schéma C
	Sens.	Rés.	Sens.	Rés.	PR Schéma C
	Sens.	Rés.	Rés.	Sens.	PR Schéma C
	Sens.	Rés.	Rés.	Rés.	PR Schéma C

Sens. = sensible ; Rés. = résistant.

* Sauf chez les patients précédemment traités, pour lesquels le PR Schéma B + éthambutol est préférable.

Les schémas thérapeutiques des TB mono-/polyrésistantes sont fondés sur l'hypothèse qu'un antibiogramme complet de référence pour les médicaments antituberculeux de première ligne est réalisé avant ou au début du traitement.

Il existe peu de données publiées permettant de déterminer le meilleur traitement. Les schémas sont donc basés sur les principes généraux de traitement de la TB et sur l'opinion d'experts^{1,2,3}.

Au moins 3, idéalement 4 médicaments probablement efficaces sont inclus dans le schéma thérapeutique. Les résultats des tests initiaux et les antécédents de traitement sont utilisés pour choisir le schéma approprié.

L'utilisation du test Xpert MTB/RIF peut aider à prescrire au patient un traitement approprié lorsque la résistance à l'isoniazide est présente et l'amplification de la résistance à la rifampicine est possible.

Effectuer un antibiogramme pour les médicaments de deuxième ligne si le patient provient d'une région où les résistances aux médicaments de deuxième ligne sont élevées et si le patient a déjà reçu des médicaments de deuxième ligne par le passé. La résistance aux médicaments de deuxième ligne aura un impact sur le choix du schéma.

11.1.2 PR Schéma A pour les cas présentant une résistance à H ou HS

Pour les nouveaux patients, le schéma thérapeutique est 9 RZE. Toutefois, le schéma HRZE peut être utilisé car il peut être plus pratique à administrer à l'aide d'associations à dose fixe.

Au 2^e mois, effectuer un frottis, un test Xpert MTB/RIF et une culture :

Xpert disponible	<p>Xpert RIF+ : changer pour un traitement empirique de TB-MR en attendant les résultats de l'antibiogramme puis adapter le traitement en fonction des résultats.</p> <p>Xpert RIF- : poursuivre avec le PR Schéma A.</p>
Xpert non disponible	<p>Culture+ : changer pour un traitement empirique de TB-MR avec l'inclusion de R en attendant les résultats complets de l'antibiogramme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'antibiogramme est identique (résistance à H ou HS uniquement) : arrêter le traitement de TB-MR et reprendre le PR Schéma A ; • L'antibiogramme a changé : adapter le traitement en fonction des résultats. <p>Culture- : poursuivre avec le PR Schéma A.</p>

Effectuer un frottis et une culture tous les deux mois. Si les cultures ou frottis sont positifs, changer pour un traitement empirique de TB-MR en attendant les résultats de l'antibiogramme puis adapter le traitement en fonction des résultats.

Pour les patients ayant déjà été traités, il est plus sûr d'utiliser le Schéma B, plus l'éthambutol, car l'antibiogramme pour ce médicament ne doit pas être pris en compte si le patient l'a déjà reçu.

11.1.3 PR Schéma B pour les cas présentant une résistance à HE ou HES

Débuter le traitement 3 Cm (ou Km)-Lfx-RZ/7 Lfx-RZ indépendamment du résultat du frottis au moment du diagnostic.

Au 2^e mois, effectuer un frottis, un test Xpert MTB/RIF et une culture :

Xpert disponible	<p>Xpert RIF+ : changer pour un traitement empirique de TB-MR en attendant les résultats de l'antibiogramme puis adapter le traitement en fonction des résultats.</p> <p>Xpert RIF- : poursuivre avec le PR Schéma B.</p>
Xpert non disponible	<p>Culture+ : changer pour un traitement empirique de TB-MR avec l'inclusion de R en attendant les résultats complets de l'antibiogramme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'antibiogramme est identique (résistance à HE ou HES uniquement) : arrêter le traitement de TB-MR et reprendre le PR Schéma B ; • L'antibiogramme a changé : adapter le traitement en fonction des résultats. <p>Culture- : poursuivre avec le PR Schéma B.</p>

Au 3^e mois, effectuer un frottis, un test Xpert MTB/RIF et une culture. Si le test Xpert est RIF+ ou si la culture est toujours positive, ce traitement est déclaré comme «échec». Changer pour un traitement de TB-MR.

Même si la souche du patient y est sensible, la streptomycine ne doit pas être utilisée en raison des taux élevés de résistance à ce médicament chez les patients atteints de TB pharmacorésistante et du manque de fiabilité de l'antibiogramme.

11.1.4 PR Schéma C pour les cas présentant une résistance à R ou RS ou RE ou RES

Débuter un traitement de TB-MR jusqu'à ce que la sensibilité de la souche aux fluoroquinolones et aux médicaments injectables soit confirmée.

Lorsque les résultats de l'antibiogramme confirment la résistance à R, RS, RE ou RES et la susceptibilité à H, aux fluoroquinolones et à un médicament injectable, deux options sont possibles :

1 - Poursuivre le traitement de la TB-MR plus l'isoniazide, jusqu'à son terme. Il s'agit d'un choix raisonnable puisque l'antibiogramme n'est pas fiable à 100%. Cette option est recommandée si la suspicion de TB-MR est élevée (c.-à-d. en cas de contact avec un patient atteint de TB-MR ou d'échec d'un traitement de première ligne).

2 - Commencer par le PR Schéma C : 3 Cm (ou Km)-Lfx HZ (+/-E)/12 Lfx-HZ (+/- E). L'éthambutol est ajoutée s'il est susceptible d'être efficace.

Même si la souche du patient y est sensible, la streptomycine ne doit pas être utilisée en raison des taux élevés de résistance à ce médicament chez les patients atteints de TB pharmacorésistante et du manque de fiabilité de l'antibiogramme.

Au 2^e mois, effectuer un frottis et une culture :

Culture+ : débiter pour un traitement empirique de TB-MR et répéter l'antibiogramme.

- L'antibiogramme est identique : reprendre le PR Schéma C ;
- L'antibiogramme a changé : adapter le traitement en fonction des résultats.

Culture- : compléter le PR Schéma C.

Au 3^e mois, effectuer un frottis et une culture. Si la culture est toujours positive, ce traitement est déclaré comme un «échec». Changer pour un traitement de TB-MR.

Remarque : si l'antibiogramme initial est effectué par LPA (test Hain®), seuls les résultats pour R et H sont disponibles. Afin d'éviter une éventuelle amplification de la résistance, le pire scénario doit être envisagé :

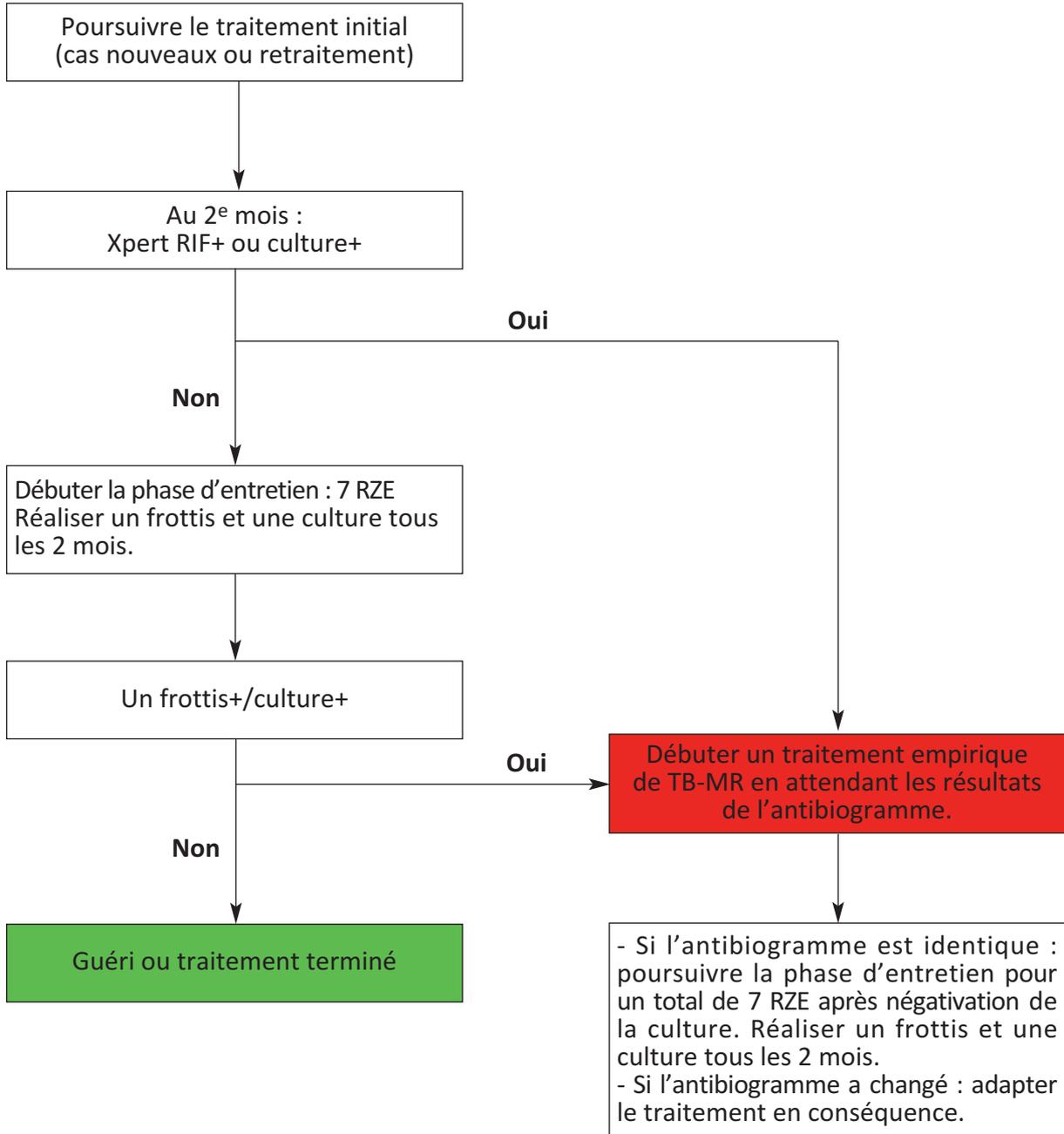
- Si seule une résistance à H est détectée, traiter avec le PR Schéma B, y compris les nouveaux patients, en attendant les résultats complets de l'antibiogramme.
- Si seule une résistance à R est détectée, traiter une TB-MR car la sensibilité du test Hain® pour la résistance à H est faible.

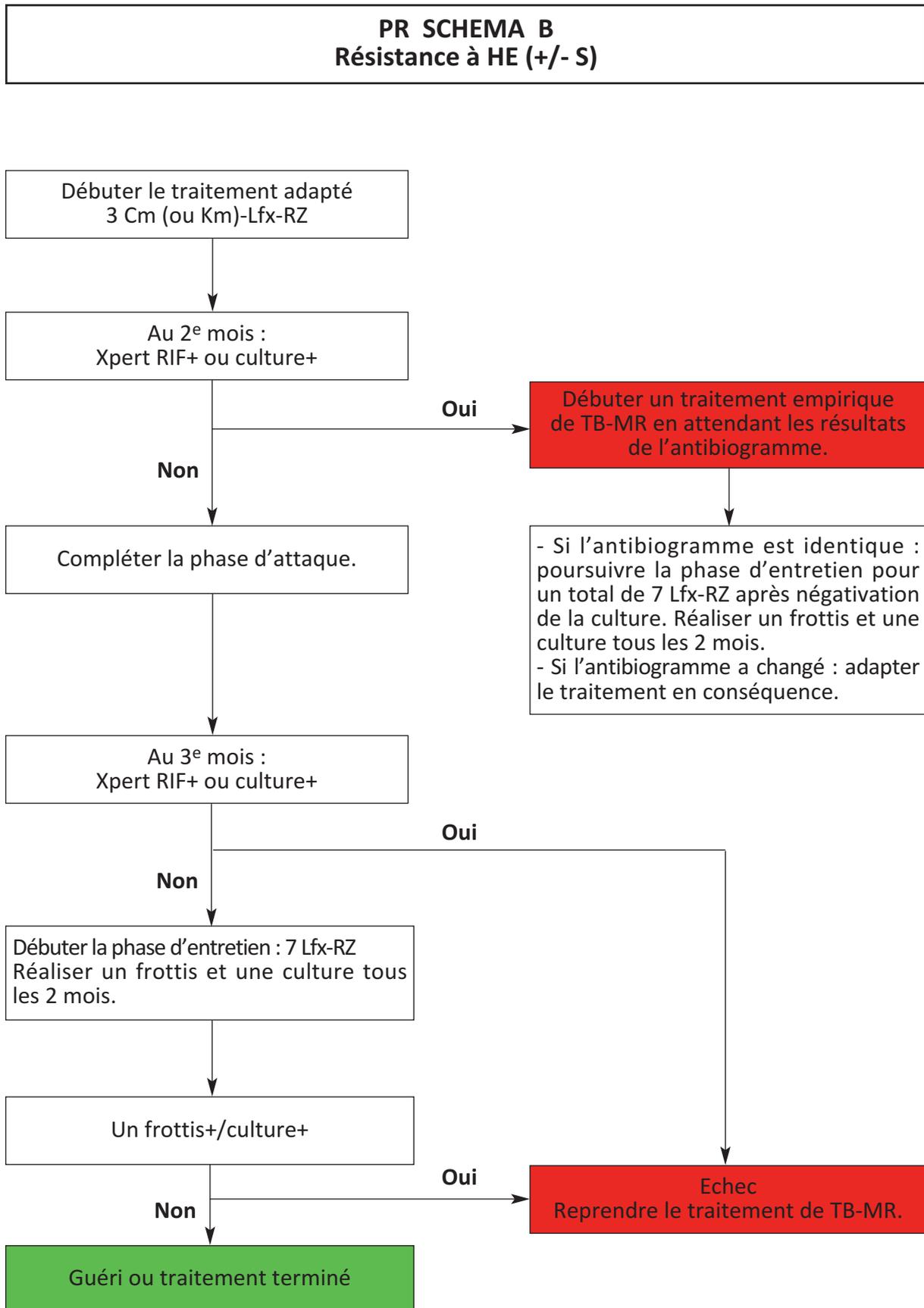
11.2 Algorithmes de traitement pour la TB-PR

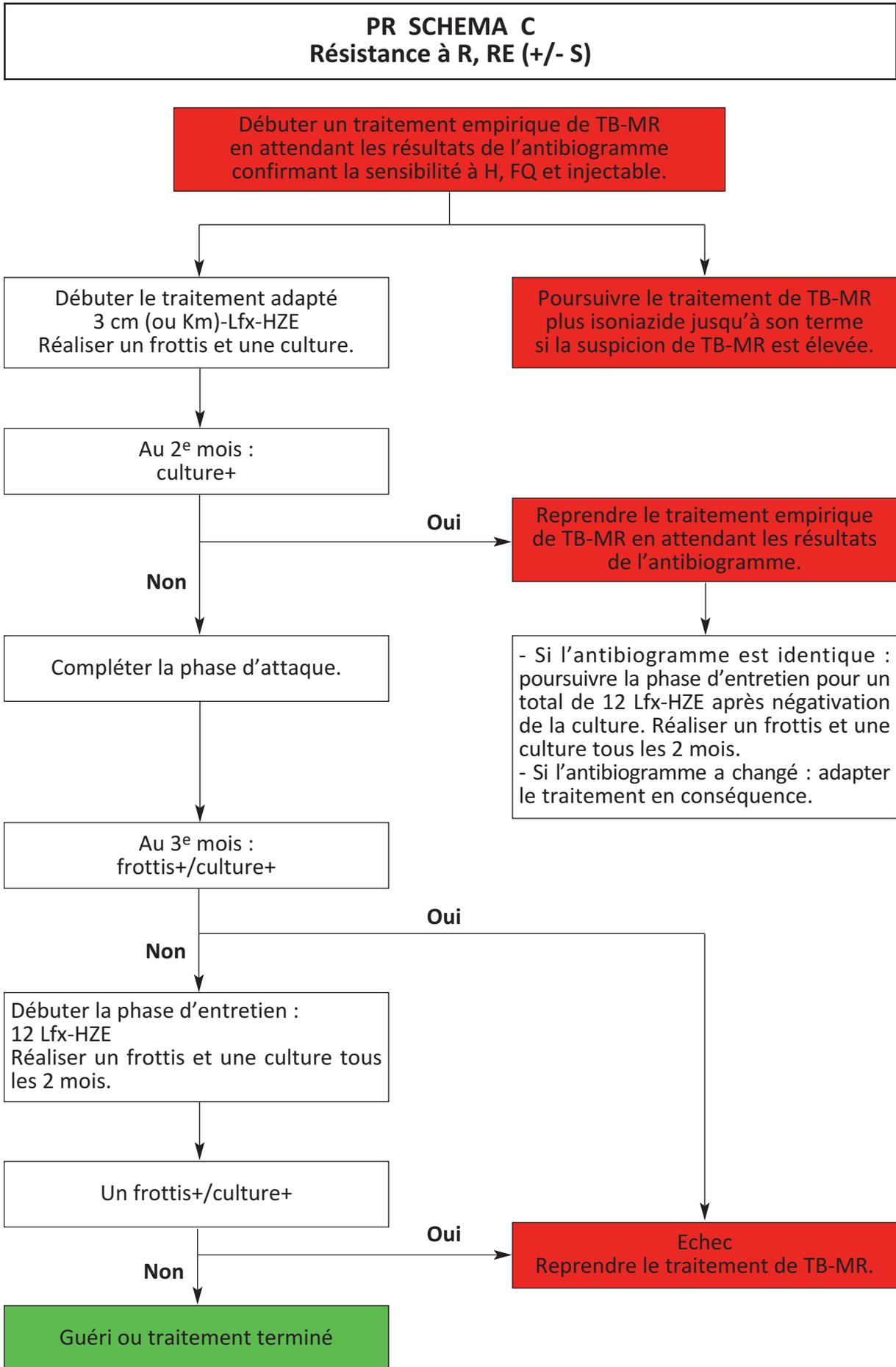
- Algorithme Schéma A : page 122 ;
- Algorithme Schéma B : page 123 ;
- Algorithme Schéma C : page 124.

PR SCHEMA A
Résistance à H (+/- S)

*Remarque : pour les patients ayant déjà été traités,
il est plus prudent d'utiliser le Schéma B + éthambutol.*







Références

- ¹ Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
- ² Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
<http://www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb/>
- ³ American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med Vol 167. pp 603–662, 2003.

Chapitre 12 : Prise en charge des patients co-infectés par la TB et le VIH

12.1	Dépistage du VIH chez les patients tuberculeux (cas connus et suspects)	129
12.2	Prévention des infections opportunistes	129
12.3	Régimes thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH.....	129
12.4	Traitement concomitant de la TB et du VIH	129
12.5	Interactions médicamenteuses	130
	12.5.1 Antituberculeux et antirétroviraux	130
	12.5.2 Autres interactions médicamenteuses	132
12.6	Toxicités additives des antituberculeux et antirétroviraux.....	132
12.7	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)	133
12.8	Co-infection TB-VIH chez l'enfant	133
12.9	Co-infection TB-VIH chez la femme enceinte.....	134
12.10	Infection par le VIH et TB pharmacorésistante.....	134

12.1 Dépistage du VIH chez les patients tuberculeux (cas connus et suspects)

Le dépistage systématique du VIH est recommandé chez tout patient présentant des signes et symptômes de tuberculose (TB), que celle-ci soit suspectée ou confirmée. Si, après conseil et information, le patient ne souhaite pas faire le test, il doit spécifiquement exprimer son refus (stratégie "opt out").

Il peut y avoir, parmi les membres de la famille des patients tuberculeux séropositifs, des personnes elles-mêmes infectées par le VIH. Le dépistage du VIH est recommandé chez les membres de la famille proche, chez lesquels une transmission horizontale ou verticale a pu se produire.

12.2 Prévention des infections opportunistes

Il est recommandé de débiter ou de poursuivre le traitement préventif par le cotrimoxazole (TPC) pendant le traitement de la TB afin de réduire le risque de décès. Le TPC prévient plusieurs infections : pneumocystose, toxoplasmose, certaines diarrhées et autres infections bactériennes (respiratoires, urinaires, etc.) et paludisme.

Si le patient reçoit un autre traitement préventif pour d'autres infections opportunistes, celui-ci doit être poursuivi.

12.3 Régimes thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH

Les patients infectés par le VIH suivent les mêmes traitements de première ligne ou de deuxième que les autres patients. Ne pas faire de traitement intermittent chez ces patients.

Les définitions de cas, catégories de traitement, suivi des examens de crachats et définitions des résultats de traitement sont les mêmes que pour les autres patients.

12.4 Traitement concomitant de la TB et du VIH

Le traitement antirétroviral améliore considérablement la survie des patients infectés par le VIH et réduit considérablement l'incidence de la TB au niveau des individus et des populations.

Il doit être initié chez tout patient séropositif atteint de TB évolutive, quel que soit le taux de CD4. Débiter d'abord le traitement antituberculeux puis le traitement antirétroviral dès que possible et dans les 8 semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux^{1,2,3}.

Pour les patients suivants, le risque de décès est élevé, envisager l'introduction des antirétroviraux (ARV) au cours des 2 premières semaines :

- Patients ayant un taux de CD4 bas (en particulier < 50) ;
- Jeunes enfants (en particulier < 1 an) ;
- Patients atteints de TB pharmacorésistante.

Le traitement ARV de première ligne doit comporter 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse (NNRTI). Parmi les NNRTI, utiliser de préférence l'éfavirenz (EFV) chez les patients débutant un traitement antirétroviral au cours du traitement antituberculeux. Il y a moins

d'interactions entre l'EFV et les rifamycines qu'entre les rifamycines et les autres NNRTI. Le NRTI de choix pour le traitement de première ligne est le ténofovir (TDF), associé à la lamivudine (3TC) ou l'emtricitabine (FTC). Si le TDF n'est pas disponible, préférer la zidovudine (AZT) à la stavudine (d4T) en raison des effets indésirables à long terme.

En résumé, chez les adultes et adolescents :

- L'association ténofovir/lamivudine/éfavirenz (TDF/3TC/EFV) est le traitement de première ligne en raison de sa simplicité d'administration (une prise par jour) et de la disponibilité d'une association à dose fixe.
- En cas d'effets secondaires neuropsychiques graves dus à l'EFV :
 - a) Associer trois NRTI : zidovudine/lamivudine/abacavir (AZT/3TC/ABC) ;
ou
 - b) Remplacer la rifampicine (R) par la rifabutine (Rfb, 300 mg/jour) et débiter la névirapine (NVP) à demi-dose pendant 2 semaines ;
ou
 - c) Donner ténofovir/lamivudine/névirapine (TDF/3TC/NVP) sans débiter la NVP à demi-dose si le patient est sous traitement antituberculeux de première ligne contenant de la rifampicine. Chez les patients ayant des CD4 > 250, une surveillance clinique étroite est recommandée, ainsi qu'une surveillance des ALAT à 4, 8 et 12 semaines.

12.5 Interactions médicamenteuses

12.5.1 Antituberculeux et antirétroviraux

Rifamycines et antirétroviraux

En raison de l'effet inducteur enzymatique des rifamycines, des interactions rifamycines-NNRTI et rifamycines-inhibiteurs de la protéase (IP) sont prévisibles chez les patients sous ARV. Pour les associations possibles entre ARV et rifamycines, se référer au Tableau 12.1.

Patients sous NVP au moment du diagnostic de la TB :

- Si la rifabutine est disponible, donner HZE-Rfb pendant 2 mois puis H-Rfb pendant 4 mois.
- Si la rifabutine n'est pas disponible, remplacer la NVP par l'EFV 600 mg. Lorsque le traitement antituberculeux est terminé, il est possible de reprendre la NVP^a.
- Si la rifabutine n'est pas disponible et que l'EFV est contre-indiqué, voir les options dans la section précédente.

Patients sous IP :

- En cas d'association IP-rifamycines, les concentrations sériques d'IP peuvent descendre en dessous du seuil thérapeutique alors que les concentrations sériques des rifamycines peuvent atteindre des niveaux toxiques.
- La rifabutine a un effet inducteur enzymatique moins important que la rifampicine ; elle est préférée à la rifampicine chez les patients sous IP.
- Si la rifabutine n'est pas disponible, les doses de lopinavir et ritonavir (LPV/r) doivent être augmentées de manière significative chez les patients sous LPV/r et rifampicine (Tableau 12.1). Surveiller les enzymes hépatiques.

^a Si un patient sous EFV reprend la NVP à la fin du traitement antituberculeux, ne pas reprendre la NVP à demi-dose.

Tableau 12.1 - Associations ARV et rifamycines

	Rifampicine	Rifabutine
NNRTI		
Névirapine (NVP)	Ne pas associer sauf si la Rfb n'est pas disponible et qu'il n'existe pas d'alternative.	Rfb : 300 mg/jour NVP : dose habituelle
Efavirenz (EFV)	Association possible. R : dose habituelle EFV : 600 mg/jour	–
NRTI		
Abacavir (ABC)	Association possible sans adaptation de dose.	–
Didanosine (ddI)		
Lamivudine (3TC)		
Stavudine (d4T)		
Zidovudine (AZT)		
Ténofovir (TDF)		
IP		
Indinavir (IDV)	Ne pas associer	Rfb : 300 mg/jour IDV : 1 g toutes les 8 heures
Nelfinavir (NFV)	Ne pas associer	Rfb : 300 mg/jour NFV : dose habituelle
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Association possible si la Rfb n'est pas disponible. LPV/r : doubler la dose de LPV/r (800 mg/200 mg deux fois par jour) R : dose habituelle	Rfb : 150 mg/jour ⁴ LPV/r : dose habituelle
Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)	Ne pas associer	Rfb : 150 mg 3 fois par semaine ⁵ ATZ/r : dose habituelle

Bédaquiline et antirétroviraux^{6,7}

Les données sur les interactions médicamenteuses entre la bédaquiline et les ARV sont extrêmement limitées.

- NNRTI : l'EFV (inducteur enzymatique) diminuerait de moitié la concentration de bédaquiline. La NVP n'affecte pas les concentrations de bédaquiline de manière significative.
- NRTI : il est peu probable que les NRTI affectent la concentration de bédaquiline.
- IP : le ritonavir est un inhibiteur enzymatique. L'utilisation simultanée de lopinavir boosté par le ritonavir (LPV/r) avec la bédaquiline pourrait résulter en une accumulation significative de bédaquiline et de ses métabolites. Cette association n'est donc pas recommandée.

Par conséquent, les trithérapies suivantes peuvent être envisagées en association avec la bédaquiline :

- 1) 2 NRTI + névirapine : p.ex. AZT/3TC ou FTC/NVP ou TDF/3TC/NVP ;
ou
- 2) 3 NRTI : p.ex. AZT/3TC/ABC.

Fluoroquinolones et didanosine

Les formulations de didanosine tamponnées contiennent de l'aluminium ou du magnésium qui peut réduire l'absorption des fluoroquinolones si celles-ci sont prises simultanément. S'il est impossible d'éviter de prescrire ensemble ces deux médicaments, administrer la didanosine 2 heures après la fluoroquinolone. Cette précaution n'est pas nécessaire avec la formulation de didanosine à enrobage gastrorésistant.

D'autres interactions entre antituberculeux et ARV sont possibles, ce qui rend le traitement plus complexe. Pour la plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la TB pharmacorésistante, aucune étude d'interactions avec les ARV n'a été réalisée.

12.5.2 Autres interactions médicamenteuses

Il existe des interactions entre la rifampicine et les médicaments utilisés dans le traitement des infections opportunistes.

La rifampicine peut diminuer les concentrations sanguines du fluconazole de 25 à 50%. Les deux médicaments doivent être pris à 12 heures d'intervalle (rifampicine le matin, fluconazole le soir), sans adaptation de doses. Toutefois, une surveillance clinique étroite est nécessaire et la dose de fluconazole devra éventuellement être augmentée si l'amélioration clinique n'est pas satisfaisante.

Pour le traitement d'une candidose orale, utiliser les comprimés muco-adhésifs de miconazole (aucune interaction avec la rifampicine).

12.6 Toxicités additives des antituberculeux et antirétroviraux

Les principales toxicités potentielles communes aux antituberculeux et ARV sont :

- Les troubles hépatiques ;
- Les réactions cutanées ;
- Les neuropathies ;
- La néphrotoxicité.

Eviter si possible l'utilisation concomitante de médicaments ayant des effets indésirables communs. Cependant, le bénéfice de telles associations l'emporte souvent sur les risques potentiels. Par conséquent, si deux médicaments ayant une toxicité additive sont essentiels au traitement, il est préférable de renforcer la surveillance des effets indésirables que d'éviter l'utilisation de cette association.

Points importants :

- Les patients VIH sous isoniazide sont susceptibles de développer des neuropathies périphériques. Ces patients reçoivent donc systématiquement de la **pyridoxine** (vitamine B₆) PO : 10 mg/jour ou 25 mg 2 fois par semaine.
- La thioacétazone est contre-indiquée en raison d'une fréquence élevée du syndrome de Stevens-Johnson chez les patients VIH et du risque de mortalité associé.
- La toxicité rénale du TDF et des médicaments injectables (kanamycine, amikacine, capréomycine) est renforcée en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments. Le TDF n'est pas recommandé pendant la phase d'attaque du traitement de la TB pharmacorésistante, qui comprend un injectable. Si le TDF est absolument nécessaire, la créatininémie, la clairance de la créatinine et les électrolytes doivent être surveillés régulièrement.

Pour les toxicités additives potentielles des ARV et des antituberculeux, se référer à l'Annexe 13.

12.7 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

L'IRIS survient après l'initiation du traitement antirétroviral, en présence d'une infection opportuniste non diagnostiquée, souvent infraclinique. Il existe une aggravation paradoxale de l'état clinique du patient alors que son système immunitaire se rétablit sous l'effet du traitement antirétroviral.

Les symptômes varient selon la localisation de la maladie, mais peuvent comprendre : fièvre, augmentation du volume des ganglions lymphatiques, aggravation des infiltrats pulmonaires, détresse respiratoire, signes neurologiques ou exacerbation des signes inflammatoires au niveau d'autres localisations.

L'IRIS peut survenir à tout moment dans les 10 à 180 jours qui suivent la mise sous ARV (habituellement dans les 2 à 4 semaines). Il est plus fréquent lorsque le taux de CD4 est < 50. Les formes légères à modérées sont relativement fréquentes chez les patients tuberculeux débutant les ARV (jusqu'à un tiers des patients selon certaines études). Les formes sévères sont rares.

L'IRIS survient dans deux circonstances :

- 1** - TB IRIS paradoxal : une TB est diagnostiquée chez un patient. Celui-ci débute un traitement antituberculeux puis un traitement ARV puis développe un IRIS.
- 2** - TB IRIS de mise au jour : un patient est testé pour la TB avant d'être mis sous ARV. Le test ne détecte pas de TB chez ce patient. Il débute les ARV et développe des signes et symptômes de TB.

L'IRIS est un diagnostic d'exclusion. Une détérioration clinique chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH peut être due à plusieurs autres raisons (qu'il faut éliminer avant de poser un diagnostic d'IRIS) :

- Détérioration clinique due à la survenue de nouvelles infections opportunistes ;
- Autres infections subcliniques révélées lors du rétablissement de l'immunité par les ARV ;
- Echec du traitement antituberculeux en raison d'une pharmacorésistance.

La prise en charge de l'IRIS dépend de l'état clinique du patient ainsi que de la localisation et de l'étendue des lésions. Les AINS sont utilisés en cas de forme légère à modérée et les corticoïdes en cas d'IRIS sévère (Chapitre 9, Section 9.3). L'utilisation de corticoïdes peut être délétère si le diagnostic d'IRIS est porté à tort et que la détérioration clinique est due à une pharmacorésistance ou à une autre infection opportuniste.

La plupart des cas d'IRIS peuvent être traités sans interrompre les ARV. Dans les formes très graves d'IRIS, il peut être nécessaire de suspendre les ARV.

12.8 Co-infection TB-VIH chez l'enfant

La plupart des enfants séropositifs atteints de TB répondent bien au traitement de 6 mois, aussi bien que les enfants séronégatifs. Si la réponse est lente, penser également à un problème d'adhérence au traitement, une mauvaise absorption du médicament, une pharmacorésistance, d'autres infections.

Chez les enfants atteints de TB, privilégier les associations d'ARV suivantes :

- Enfant < 3 ans ou < 10 kg : AZT *de préférence* ou D4T/3TC + ABC ;
- Enfant > 3 ans et > 10 kg : AZT *de préférence* ou ABC ou D4T/3TC + EFV.

Le TDF est considéré comme sans danger chez l'enfant de plus de 3 ans.

12.9 Co-infection TB-VIH chez la femme enceinte

Chez les femmes séropositives, la TB est associée à une mortalité maternelle et infantile importante au cours de la grossesse et du post-partum.

- Parmi les NRTI, préférer le TDF qui peut être utilisé pendant toute la durée de la grossesse.
- L'utilisation de l'EFV est considérée comme acceptable pendant la grossesse⁸.

12.10 Infection par le VIH et TB pharmacorésistante

La TB pharmacorésistante ne semble pas être plus fréquente chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés. Toutefois, des taux de mortalité élevés ont été rapportés chez les patients séropositifs atteints de TB pharmacorésistante.

La mise en route rapide d'un traitement approprié contre la TB pharmacorésistante, puis la mise sous ARV, contribue à réduire la mortalité.

Références

- 1 Abdool Karim SS et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. (SAPIT Study). *N Engl J Med* 2011 Oct 20; 365:1492.
- 2 Havlir DV et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. (STRIDE Trial - ACTG A5221). *N Engl J Med* 2011 Oct 20; 365:1482.
- 3 Blanc F-X et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. (CAMELIA Trial). *N Engl J Med* 2011 Oct 20; 365:1471.
- 4 Suhashni Naiker, C Conolly, L Weisner, D Phillips, A Harries, C Lienhardt, H McIlleron, and A Pym. Pharmacokinetic Evaluation of Different Rifabutin Dosing Strategies in African TB Patients on Lopinavir/ritonavir-based ART. CROI 2011 Paper # 650.
<http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41692.htm>
- 5 Zhang J, Zhu L. Determination of rifabutin dosing regimen when administered in combination with ritonavir-boosted atazanavir” *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jun 28.
- 6 Sundari Mase, Terence Chorba, Philip Lobue, Kenneth Castro. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *MMWR Recommendations and Reports*, October 25, 2013/62(rr09);1-12.
- 7 Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jun;57(6).
- 8 World Health Organization. Technical update on treatment optimization. Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. June 2012.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf

Chapitre 13 :

Adhérence thérapeutique

13.1	Délivrance du traitement et accompagnement du patient	139
13.2	Facteurs influençant l'adhérence	139
	13.2.1 <i>Facteurs liés au patient</i>	139
	13.2.2 <i>Facteurs liés au traitement</i>	140
	13.2.3 <i>Facteurs liés à l'environnement thérapeutique</i>	140
13.3	Soutien aux patients	140
13.4	Soutien renforcé aux patients atteints de TB pharmacorésistante	141

13.1 Délivrance du traitement et accompagnement du patient

On parle de bonne adhérence lorsque le patient suit le traitement tel qu'il lui a été prescrit. Le suivi inadéquat ou irrégulier ou l'interruption prématurée du traitement antituberculeux peut entraîner un échec thérapeutique ou une rechute et contribuer au développement de résistances qui compliquent les traitements ultérieurs et réduisent les chances de guérison¹.

Dans certains cas, le traitement est administré sous observation directe de la prise des médicaments par un tiers (Directly observed therapy ou DOT)² mais ce système est contraignant pour le patient et lourd à gérer pour le centre de traitement. Il n'a pas amélioré les résultats par rapport au traitement auto-administré au cours d'essais contrôlés³.

Par conséquent, s'il n'existe pas de facteurs de risque d'interruption de traitement, celui-ci peut être auto-administré si le patient bénéficie d'un soutien adéquat (Section 13.3).

Dans le domaine de la TB et d'autres maladies chroniques, l'expérience a montré qu'avec un encadrement et un soutien solide, de bons résultats thérapeutiques peuvent être obtenus chez les patients qui s'administrent eux-mêmes leur traitement.

Le respect des instructions et prescriptions (doses et horaires de prise des médicaments, durée du traitement, assiduité aux consultations, etc.) ne peut se maintenir tout au long du traitement sans une implication importante du patient. Il est essentiel que le patient l'ait compris et que le service de soins soit organisé de manière à ce qu'il puisse suivre correctement le traitement jusqu'à son terme.

Les situations dans lesquelles la DOT est indispensable sont :

- Traitement de deuxième ligne : les médicaments sont mal tolérés et le traitement de la TB multirésistante (TB-MR) impose la prise d'une quantité importante de comprimés sur une longue période. L'omission de doses peut amplifier la résistance avec des conséquences fatales pour le patient. Pour toutes ces raisons, un DOT strict est recommandé pendant toute la durée du traitement.
- Traitement de première ligne :
 - Patients chez qui l'adhérence pose un problème en raison de troubles mentaux ou de difficultés sociales majeures (p.ex. sans abris) et tous les patients dans l'incapacité de suivre leur traitement eux-mêmes ;
 - Prisonniers : risque de trafic ou vol des médicaments.

13.2 Facteurs influençant l'adhérence²

Plusieurs facteurs —liés au patient, au traitement ou à l'environnement thérapeutique— peuvent influencer sur l'adhérence. S'il n'est toujours pas possible d'agir sur chacun de ces facteurs, en particulier ceux liés au patient, il est au moins possible d'agir sur les facteurs liés au traitement et à l'environnement thérapeutique.

13.2.1 Facteurs liés au patient

- Facteurs sociaux, p.ex. avoir un emploi, un domicile, recevoir un soutien (familial ou autre), être stigmatisé, marginalisé ;
- Facteurs psychologiques, p.ex. sentiment de découragement ;
- Compréhension et perception de la maladie et du traitement : un patient peut poursuivre ou abandonner son traitement parce qu'il perçoit ou non une amélioration. Il peut aussi avoir du mal à prendre part à son traitement s'il attribue sa maladie à une cause surnaturelle, etc.

Les difficultés individuelles sont à aborder lors des consultations. Les solutions dépendent du contexte et du problème du patient, elles sont à rechercher au cas pas cas.

13.2.2 Facteurs liés au traitement

- La simplicité du traitement améliore l'adhérence. L'utilisation d'association à dose fixe (ADF) simplifie le traitement en réduisant le nombre de comprimés. De plus, les ADF évitent que le patient ne prenne qu'une partie du traitement prescrit.
- Les patients interrompent souvent leur traitement à cause de ses effets indésirables. Il est essentiel de les détecter et de les prendre en charge rapidement.

Pour la TB pharmacorésistante, un accompagnement quotidien est nécessaire en raison du nombre élevé de comprimés à prendre chaque jour, de l'absence d'ADF et de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables (se référer à la Section 13.3).

13.2.3 Facteurs liés à l'environnement thérapeutique

- Les conditions d'accueil sont essentielles : les délais d'attente dans les centres de traitement doivent être raisonnables. Pour les patients hospitalisés, les conditions d'hébergement doivent être adéquates (confort, alimentation, chauffage, etc.).
- La proximité du centre de distribution des médicaments limite les abandons liés aux difficultés de transport.
- La relation entre le soignant et le patient influence également l'adhérence. Le patient sera plus enclin à suivre des instructions et conseils de la personne qui le soigne s'il lui fait confiance, à lui poser des questions ou exposer ses problèmes et à collaborer avec elle de manière générale.
- La plupart des patients peuvent être traités en ambulatoire et l'hospitalisation doit être limitée aux cas pour lesquels elle est impérative. Dans ces cas, la durée de séjour doit être la plus courte possible. Le patient sort dès que son état clinique le permet.
- La gratuité des soins (visites, examens, traitement, y compris des effets indésirables) limite le nombre de patients qui abandonnent pour des raisons financières.
- Une bonne coordination des services de soins de la TB et du VIH est indispensable à tous les niveaux pour la prise en charge des patients co-infectés. Les structures qui mettent en place un système de « guichet unique » où les patients reçoivent à la fois leurs soins pour la TB et pour le VIH, permet de réduire le nombre de visites et les temps d'attente, avec pour conséquence une plus grande satisfaction des patients et de meilleurs résultats.
- Les autres co-morbidités (p.ex. diabète, hypertension) doivent être prises en charge au même endroit pour faciliter l'accès du patient au traitement.
- La gestion de l'approvisionnement en médicaments doit être rigoureuse. Il est essentiel d'éviter les ruptures de stock qui peuvent entraîner des interruptions de traitement et ont un impact négatif sur l'adhérence (perte de temps en déplacements inutiles, perte de confiance dans le service).
- De façon à anticiper d'éventuels contretemps, il est prudent de fournir au patient quelques jours supplémentaires de traitement, au cas où il ne pourrait venir chercher ses médicaments à la date prévue.

13.3 Soutien aux patients⁵

L'accompagnement du patient est une responsabilité partagée par l'ensemble de l'équipe soignante (médecins, infirmiers, accompagnateurs DOT, travailleurs sociaux, etc.). C'est un processus continu car l'adhérence fluctue et n'importe quel patient peut passer par des

phases d'acceptation ou de rejet du traitement. Dans les programmes de grande envergure, l'équipe soignante est parfois renforcée par une équipe de « conseillers », pour assurer l'information et le soutien des patients.

Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste à :

- Aider le patient à comprendre sa maladie et son traitement ;
- L'aider à intégrer le traitement dans sa vie quotidienne, tant que dure le traitement ;
- Répondre à ses questions, tant que dure le traitement.

Pour plus d'informations, se référer à l'Annexe 14.

Soutien psychologique

Être à l'écoute du patient, l'encourager et établir une relation de confiance lui permettant de ne pas dissimuler d'éventuels oublis ou erreurs. Ces incidents sont assez fréquents, il est important d'en être informé pour pouvoir y remédier.

Support socio-économique

Mettre en place les actions d'accompagnement social pour les patients ayant des difficultés économiques. Selon les besoins spécifiques des patients :

- Les travailleurs sociaux peuvent aider à obtenir une pension d'invalidité, une aide au logement, un hébergement pour les sans-abri, etc.
- Le programme peut fournir des repas ou des produits alimentaires ; des billets de transport ou de l'argent pour les transports ou peut rembourser les frais de transport, le carburant, etc.

13.4 Soutien renforcé aux patients atteints de TB pharmacorésistante¹

La DOT peut avoir un impact négatif si le patient doit chaque jour prendre les transports ou marcher de longues distances pour se rendre dans le centre de traitement où la prise est observée. De plus, la DOT au centre de traitement augmente le risque d'exposition des patients et du personnel aux agents infectieux. Lorsque cela est possible, il est donc préférable d'organiser la DOT à domicile plutôt qu'en en centre de traitement. La DOT à domicile est aussi efficace que la DOT au centre de traitement⁴. Elle est habituellement assurée par des accompagnateurs DOT formés, encadrés et rémunérés.

Pour plus d'informations sur le profil et les rôles et responsabilités des accompagnateurs DOT pour les patients sous traitement de deuxième ligne, se référer à l'Annexe 15.

Du fait de la durée du traitement, le soutien socio-économique aux patients est indispensable.

Références

- 1 Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
<http://www.who.int/tb/publications/2006/istc/en/index.html>
- 2 World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, 2003.
http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- 3 Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Interventions for promoting adherence to tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 Apr 19;(2):CD003343.
<http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/ccoch/file/CD003343.pdf>
- 4 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 Oct;8(10):1248-54.
- 5 World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. 2011 Update. Geneva, Switzerland 2011.
whqlibdoc.who.int/.../9789241501583_eng.pdf

Chapitre 14 :

Prévention de la transmission de la tuberculose dans les structures de santé

14.1	Introduction	145
14.2	Mise en œuvre des stratégies de lutte contre la transmission	145
	14.2.1 <i>Praticien de la lutte contre les infections</i>	145
	14.2.2 <i>Comité d'hygiène</i>	145
	14.2.3 <i>Plan de prévention</i>	145
14.3	Mesures administratives	146
	14.3.1 <i>Triage des patients</i>	146
	14.3.2 <i>Circulation des patients, accompagnants et visiteurs</i>	147
	14.3.3 <i>Isolement des patients hospitalisés</i>	147
	14.3.4 <i>Formation du personnel</i>	147
14.4	Mesures environnementales	148
	14.4.1 <i>Ventilation</i>	148
	14.4.2 <i>Considérations architecturales</i>	148
	14.4.3 <i>Désinfection de l'air par les ultraviolets</i>	149
	14.4.4 <i>Zones justifiant des précautions particulières</i>	149
14.5	Mesures de protection individuelle	150
	14.5.1 <i>Masques de protection respiratoire</i>	150
	14.5.2 <i>Masques chirurgicaux</i>	150
14.6	Hygiène hospitalière	150
	14.6.1 <i>Hygiène et désinfection</i>	150
	14.6.2 <i>Gestion des déchets</i>	151
14.7	Patients traités à domicile	151

14.1 Introduction

Les patients contagieux atteints de TB des voies respiratoires et qui ne sont pas encore diagnostiqués ou mis sous traitement sont la principale source de bacilles. La prévention de la transmission repose donc avant tout sur :

- Un diagnostic précoce : un dépistage actif chez tous les patients présentant une toux, y compris au niveau des services de soins non spécialisés, permet d'éviter des jours ou semaines de transmission du bacille par un patient non diagnostiqué ;

ET

- La mise rapide sous traitement efficace : la contagiosité diminue quelques jours après la mise en route du traitement et est considérée comme nulle après 2 à 3 semaines^{1,2,3,4}. Il est essentiel que le traitement soit « efficace ». Un patient atteint de TB multirésistante (TB-MR) sous traitement antituberculeux de première ligne est susceptible de rester contagieux.

Toutefois, dans les structures où sont rassemblés des cas présumés ou confirmés, il est nécessaire de mettre en œuvre d'autres mesures pour réduire la transmission aux autres patients ou visiteurs, en particulier aux plus vulnérables (immunodéprimés)⁵ et au personnel soignant.

La prévention de la transmission de la TB dans les structures de santé^a repose sur différentes stratégies.

14.2 Mise en œuvre des stratégies de lutte contre la transmission

Il existe trois types de mesures de contrôle de l'infection : (1) mesures administratives, (2) mesures environnementales et (3) mesures de protection individuelle⁵. La mise en œuvre de ces mesures nécessite un personnel dédié et un plan de prévention.

14.2.1 Praticien de la lutte contre les infections

Une personne doit être clairement identifiée comme responsable de la prévention. Elle doit avoir le soutien et l'autorité pour mener, appliquer et évaluer les politiques en matière de lutte contre la transmission de la TB dans l'établissement.

14.2.2 Comité d'hygiène hospitalière

Le praticien de la lutte contre les infections évalue la nécessité de créer un comité d'hygiène hospitalière. Ce comité peut comprendre des médecins, infirmier(e)s, techniciens de laboratoire, logisticiens et membres du personnel chargés de l'intendance et de l'administration. Selon le contexte et le niveau de risque, l'avis d'experts peut être nécessaire.

14.2.3 Plan de prévention

Dans toutes les structures, un plan de prévention détaillé doit être établi par écrit et remis à jour annuellement.

Une version abrégée de ce plan doit être accessible à tout le personnel en contact avec les malades ou non (c.-à-d. personnel chargé de l'hygiène des locaux, des cuisines, etc.).

^a Ce chapitre passe en revue les stratégies de base pour prévenir la transmission de la TB. Pour plus d'informations, consulter le site de la Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (<http://www.tbcta.org/Library>).

La première étape dans l'élaboration d'un plan de prévention est l'évaluation du risque de transmission de la TB dans l'établissement⁶. Cette évaluation doit être effectuée par le praticien de la lutte contre les infections. Le plan doit être spécifique à chaque établissement. L'Annexe 16 est un exemple de grille d'évaluation des risques.

Le plan de prévention comprend des mesures de natures différentes (administratives, environnementales, de protection individuelle). Les précautions et procédures pour les zones à haut risque doivent être exposées en détail.

Il est recommandé de réaliser un plan de l'établissement dans son intégralité, sur lequel figure les circuits de patients et où sont identifiées les zones à risque élevé.

Les zones sont classées du niveau de risque le plus élevé au plus faible :

Risque élevé

- Services des patients à frottis positif
- Service de diagnostic
- Zone de préparation des frottis, culture, antibiogramme (laboratoire)
- Zone de prélèvement des crachats
- Service de radiologie
- Salles d'attente

Risque limité

- Service des enfants
- Service des TB extrapulmonaires (EPTB) et patients à frottis négatif
- Zone de lecture des frottis (laboratoire)
- Zone d'élimination des déchets

Risque faible (zones sans TB)

- Cuisine
- Administration

14.3 Mesures administratives

Les mesures administratives visent à empêcher l'exposition à des gouttelettes infectieuses.

14.3.1 Triage des patients

Un membre du personnel médical doit rapidement identifier les patients présentant une toux à leur arrivée dans la structure. Les patients présentant une toux depuis plus de 2 semaines doivent être dirigés si possible vers une salle d'attente différente.

Tous les patients qui toussent (y compris depuis moins de 2 semaines) doivent recevoir des mouchoirs ou masques et être invités à se couvrir la bouche et le nez quand ils toussent.

14.3.2 Circulation des patients, accompagnants et visiteurs

Dans le service TB, la circulation des patients, accompagnants et visiteurs est contrôlée :

- Encourager les patients/accompagnants à passer le plus de temps possible à l'air libre si le temps le permet ou sous des abris ouverts sur 3 ou 4 faces.
- Signaler par un panneau aux visiteurs l'interdiction d'entrer dans les services.
- Limiter la durée des visites pour les patients contagieux.
- Encourager les visites à l'extérieur du bâtiment, en particulier pour les patients contagieux.
- Bien signaler les zones réservées aux visites.
- Une infirmière doit informer les visiteurs et accompagnants sur le risque de transmission et sur l'utilisation du masque de protection respiratoire en cas de visite dans une zone à haut risque.
- Eviter que des patients TB (cas présumés ou confirmés) traversent des zones où ils peuvent infecter d'autres patients, et inversement, que des patients qui n'ont pas la TB passent par des zones où ils sont exposés au bacille.

14.3.3 Isolement des patients hospitalisés (cohorting)

Les patients doivent de préférence être traités en ambulatoire. L'hospitalisation est réservée aux patients dont l'état clinique le nécessite et doit être de courte durée.

Dans l'enceinte d'un hôpital, le service TB doit être séparé des autres services.

Les patients doivent être placés de préférence en chambre individuelle. Si c'est impossible, les cas doivent être regroupés en fonction de leur contagiosité (résultats du frottis/de la culture) et du risque qu'ils ont de présenter une résistance.

Le schéma de séparation ci-dessous prend en compte l'utilisation de chambres individuelles pour isoler des cas (tous les hôpitaux TB devraient en avoir. Si ne n'est pas le cas, il est prioritaire d'en installer quelques unes).

- Patients à frottis positif, chez qui l'on suspecte ou diagnostique une résistance, y compris les cas chroniques et les patients en-retraitement : ces patients sont susceptibles d'avoir une TB multirésistante (TB-MR). Les cas de TB-MR doivent être isolés en chambre seule, ou à défaut, en chambres de 2 à 4 personnes, en essayant de faire correspondre les profils de résistance. Il est essentiel de bien séparer les cas de TB-MR des cas de TB ultrarésistante (TB-UR).
- Patients à frottis positif ayant une TB totalement sensible.
- Patients à frottis négatif (ou dont les frottis se sont négativés), chez qui l'on suspecte ou diagnostique une résistance (une fois sous traitement efficace ces patients ne sont plus contagieux rapidement).
- Patients peu ou pas contagieux : TB pulmonaire à frottis négatif, TBEP, patients dont les frottis ou cultures se sont négativés et la plupart des enfants.
- Cas suspects en cours d'investigation : ne pas hospitaliser les patients pour un diagnostic de TB si possible. Si une hospitalisation s'impose, isoler ces patients en chambre individuelle. Ne jamais placer un patient qui n'est pas sous antituberculeux dans un service où l'on traite des TB.

S'il est nécessaire de séparer les femmes et les hommes, il faut au moins 8 salles et assez de chambres individuelles pour les cas suspects et les patients TB-MR.

14.3.4 Formation du personnel

Le personnel soignant doit recevoir une formation initiale sur la transmission de la TB, les zones à haut risque de transmission dans l'établissement et les mesures de prévention. Cette formation doit être renouvelée tous les ans.

L'éducation des patients et des visiteurs sur le risque et la prévention de la transmission (hygiène de la toux, utilisation des masques chirurgicaux et de protection respiratoire) fait partie intégrante de la formation.

14.4 Mesures environnementales

Les mesures environnementales visent à réduire la concentration de gouttelettes infectieuses en suspension dans l'air.

14.4.1 Ventilation

La ventilation (remplacement de l'air intérieur par de l'air extérieur) est le moyen le plus efficace de réduire la concentration de *M. tuberculosis* dans l'air et par conséquent, le risque de transmission.

L'OMS recommande un taux de ventilation minimum de 12 changements d'air par heure (CAH)⁶ dans les zones où la transmission de la TB est susceptible de se produire. Se référer à l'Annexe 17 pour la mesure des CAH.

Une ventilation efficace peut être obtenue par des moyens naturels (assisté ou non) ou mécaniques.

Ventilation naturelle

La ventilation naturelle, en particulier transversale ou traversante (fenêtres et portes situées sur des façades opposées), est la méthode qui présente le meilleur rapport coût-efficacité. La ventilation s'effectue en ouvrant les fenêtres et les portes donnant sur l'extérieur (si les conditions climatiques le permettent). Les portes intérieures restent fermées de manière à diriger l'air vers l'extérieur et non vers l'intérieur.

Aménager des espaces ombragés pour que les patients, accompagnants et visiteurs puissent rester à l'extérieur pendant la journée.

Les cheminées ou turbines de ventilation placées sur les toits peuvent aussi améliorer la ventilation naturelle en dirigeant l'air de la pièce vers l'extérieur. Par ailleurs, des ventilateurs peuvent être utilisés si le débit naturel du vent est lent (ventilation naturelle assistée).

Ventilation mécanique

Si la ventilation naturelle n'est pas suffisante, p.ex. sous les climats froids, la ventilation mécanique centrale doit être envisagée. Elle repose sur l'utilisation d'équipements pour maintenir une différence de pression entre deux zones, afin de faire rentrer de l'air dans une pièce et de le chasser vers l'extérieur. Un entretien permanent et rigoureux du matériel est nécessaire, ce qui la rend coûteuse et difficile à mettre en place et à utiliser.

Pour les avantages et inconvénients des différentes techniques de ventilation, se référer à l'Annexe 18.

14.4.2 Considérations architecturales

Le contrôle de la transmission aérienne du bacille doit toujours être pris en compte lors de la planification/construction ou modification d'une structure de santé :

- Concevoir et aménager le bâtiment en maximisant la ventilation naturelle (assistée ou non) et l'ensoleillement. Les salles d'attente doivent être ouvertes sur trois côtés. Éviter les couloirs internes avec les portes des chambres et des salles s'ouvrant sur ces couloirs. Au contraire, les portes doivent s'ouvrir sur des couloirs extérieurs, à l'air libre lorsque le climat le permet.

- Réserver des zones spécifiques (en plein air, cabine de collecte des crachats, etc.) aux procédures à risque élevé de transmission (p.ex. prélèvement de crachats, induction de l'expectoration).
- Organiser la circulation des patients de manière à ne pas mettre en contact des patients vulnérables et des patients contagieux (p.ex. salles d'attente séparées pour les différentes cohortes, un patient par chambre dans un hôpital). Lors de la conception d'un nouveau service TB, prévoir de nombreuses chambres seules ou des chambres communes de petite taille (2 à 4 lits) pour faciliter la séparation des différentes cohortes de patients. Les hôpitaux généraux doivent également avoir des chambres seules pour les cas suspects de TB et les patients contagieux.

La réhabilitation des structures existantes afin d'améliorer la ventilation naturelle peut être une option plus économique que l'installation d'un système coûteux comme la ventilation mécanique centralisée.

14.4.3 Désinfection de l'air par les ultraviolets

Des lampes à UV^b peuvent être utilisées lorsque la ventilation est inadéquate dans les zones à risque élevé de transmission. S'il est correctement conçu, installé, utilisé et entretenu, un système de désinfection de l'air par les UV, combiné à une ventilation de 6-12 CAH, produit le même effet que 10-25 CAH⁷.

Pour plus d'informations sur les lampes à UV, se référer à l'Annexe 19.

- Les contraintes liées à l'utilisation des lampes UV sont :
 - Expertise pour réaliser l'installation et les tests d'irradiation ;
 - Contrôle et entretien régulier ;
 - Electricité, taux d'humidité inférieur à 70%, bon brassage d'air.
- Les dangers potentiels sont : lésions oculaires ou cutanées transitoires en cas de surexposition, intoxication par le mercure (bris ou mauvaise manipulation de la lampe).

14.4.4 Zones justifiant des précautions particulières

Recueil des crachats

Installer la zone de recueil des crachats à l'extérieur de préférence où les bacilles sont naturellement dispersés par le vent, plutôt que dans un lieu clos où ils sont fortement concentrés.

Pour les régions froides, le recueil des crachats peut être réalisé dans une pièce très ventilée (au moins 20 CAH) ou bien ventilée (au moins 12 CAH) et équipée de lampes UV.

Sinon, utiliser un petit local (1 m²), muni d'une seule porte en verre sur l'extérieur. Entre chaque patient, garder la porte grande ouverte pendant 5 minutes. La dimension réduite du local facilite le renouvellement de l'air.

Laboratoire

Tous les laboratoires doivent faire l'objet d'une évaluation des risques. Les mesures de prévention de la transmission doivent être adaptées en conséquence. Dans tous les cas, l'accès aux laboratoires TB doit être limité.

L'utilisation d'un poste de travail ventilé (Annexe 7) est fortement recommandée pour la préparation des crachats (microscopie et test Xpert). Des ESM de classe II sont nécessaires pour effectuer des cultures.

Le laboratoire doit être équipé de surfaces de travail faciles à nettoyer et à désinfecter (éviter le bois) et de grandes fenêtres qui laissent entrer la lumière et facilitent la ventilation naturelle si le laboratoire n'est pas équipé d'une ventilation mécanique.

^b Les UV inactivent le bacille. La lumière naturelle sèche les gouttelettes mais n'inactivent pas le bacille.

Utiliser des filtres à eau pour éviter la contamination par des mycobactéries saprophytes parfois présentes dans l'eau.

14.5 Mesures de protection individuelle

Les mesures de protection individuelle visent à réduire au minimum le risque de transmission du bacille en s'opposant à l'inhalation ou à l'expiration de gouttelettes infectieuses.

14.5.1 Masques de protection respiratoire (ou masques anti-inhalation)

Un masque de protection respiratoire est un équipement de protection individuelle qui s'oppose à l'inhalation de microgouttelettes infectieuses par la personne qui le porte.

Personnel exposé

Le personnel, soignant ou non, doit porter un masque de protection respiratoire :

- en cas de contact avec des patients contagieux (cas présumés ou confirmés) ;
- lors des prélèvements de crachats ;
- lors de la collecte et de l'élimination des crachoirs ;
- dans une zone où l'air ambiant est susceptible contenir des gouttelettes (chambre libérée par un patient tuberculeux mais qui n'a pas été ventilée).

L'utilisation de masques de protection respiratoire implique une formation adéquate du personnel, un essai d'ajustement (fit testing) et une supervision continue. Ceci s'applique également aux accompagnateurs DOT.

Visiteurs/accompagnants

Les visiteurs et accompagnants doivent porter un masque de protection respiratoire lorsqu'ils entrent dans la chambre d'un patient contagieux.

Pour plus d'informations, se référer à l'Annexe 20.

14.5.2 Masques chirurgicaux

Le masque chirurgical s'oppose à la dispersion dans l'air ambiant des gouttelettes infectieuses émises par le porteur lorsqu'il parle, tousse ou éternue. Ils doivent être portés par les patients contagieux (cas présumés ou confirmés) pour se rendre dans un autre service ou n'importe quel espace fermé. Le port du masque n'est pas nécessaire si le patient se trouve seul dans sa chambre ou à l'extérieur, en plein air.

Pour plus d'informations, se référer à l'Annexe 21.

Le port du masque dans les lieux publics peut être stigmatisant. Les patients peuvent utiliser une écharpe en tissu à la place.

14.6 Hygiène hospitalière

14.6.1 Hygiène et désinfection

Crachoirs

Les crachats des patients atteints de TBP peuvent contenir des bacilles.

- Dans les services, les crachoirs sont des récipients d'environ 200 ml, hermétiques et non stériles. Ils doivent être remplacés chaque jour. Un crachoir ne peut pas être réutilisé.

- Au laboratoire, les pots à prélèvement de crachats sont plus petits (25-35 ml), munis d'un couvercle hermétique à visser, non stérile, à usage unique.

Locaux

La stérilisation ou la désinfection des locaux dans lesquels séjournent des patients tuberculeux n'est pas nécessaire. Le nettoyage courant des locaux (et des objets : linge, vaisselle, etc.) utilisés par un patient est suffisant. Après la sortie du patient, aérer largement la chambre vide selon le nombre d'ACH calculé.

Matériel médical réutilisable

Suivre les procédures normalisées pour le traitement du matériel médical réutilisable dans les services de soins. Pas de mesures spécifiques à la TB.

Précautions standard

Observer les précautions standard (hygiène des mains, port de blouse, etc.) dans les services TB comme dans tout service de soins.

14.6.2 Gestion des déchets

Suivre les procédures standard pour la manipulation et l'élimination des déchets de soins (mous, piquants/tranchants, etc.). Pas de mesures spécifiques.

Remarque : les crachoirs/pot à crachats usagés sont collectés dans un sac poubelle hermétique et incinérés. Ne pas les remplir de solution chlorée avant l'incinération (production de gaz toxiques).

14.7 Patients traités à domicile

Dans les contextes où les prévalences de la TB pharmacorésistante et du VIH sont élevées, il est conseillé de réaliser une évaluation du risque de transmission au domicile des patients traités en ambulatoire.

La prévention de la transmission intradomiciliaire du bacille repose sur les mêmes principes et mesures que pour les structures de santé. Les mesures administratives, environnementales et de protection individuelle sont prises jusqu'à ce que le frottis du patient soit négatif au minimum et de préférence jusqu'à la conversion de la culture.

Mesures administratives

- Évaluer le risque de transmission de la TB : recueillir des informations sur le nombre de personnes vivant au domicile, le nombre de pièces, etc.
- Recherche des symptômes de TB chez les contacts du patient.
- Les enfants de moins de 5 ans doivent passer le moins de temps possible dans les mêmes pièces que les patients à culture positive (bien que le risque pour l'enfant soit sensiblement réduit une fois que le patient débute un traitement efficace). Une mère atteinte de TB et son enfant, lorsqu'ils sont réunis, doivent se trouver dans une pièce bien ventilée ou à l'extérieur. La mère doit porter un masque chirurgical lorsqu'elle s'occupe de l'enfant, jusqu'à ce qu'elle devienne frottis négatif.
- Informer les personnes vivant au domicile du patient sur la transmission de la TB, les précautions à prendre (hygiène de la toux, masques), les symptômes de la maladie, la gestion des crachoirs et mouchoirs (ne pas vider les crachoirs ; les jeter dans les latrines ou avec les déchets domestiques après les avoir placés dans un sac en plastique hermétiquement fermé).

Mesures environnementales

- Le patient doit dormir de préférence dans une chambre à part, avec la porte donnant sur le reste de la maison fermée.
- Les espaces communs doivent être bien ventilés (fenêtres ouvertes en permanence).
- Le patient doit être encouragé à passer la majeure partie du temps à l'extérieur, dans un lieu ombragé, si le climat le permet.

Mesures de protection individuelle

- Les patients à frottis positif ou ne répondant pas au traitement doivent porter un masque chirurgical lorsqu'ils entrent en contact avec d'autres personnes dans des lieux mal ventilés. Une fois que leur frottis devient négatif, ces patients peuvent être considérés comme non contagieux et le port du masque n'est plus nécessaire.
- Toute personne s'occupant d'un patient dans un espace clos doit porter un masque de protection respiratoire. La personne doit être formée à la bonne utilisation du masque et un essai d'ajustement doit être réalisé. Une fois que le patient est frottis négatif, le port du masque de protection n'est plus nécessaire.

Références

- 1 Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- 2 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976; 57:275–299.
- 3 Long, R et al. Relative versus absolute non contagiousness of respiratory tuberculosis on treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:831-838.
- 4 Migliori, GB et al. Review of multi-drug resistant and extensively drug-resistant TB: global perspectives with a focus on sub-Saharan Africa. *TMIH* 2010; vol. 15, N° 09 PP 1052 – 1066.
- 5 Organisation mondiale de la Santé. Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages, Genève. 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44429/1/9789242598322_fre.pdf
- 6 Implementing the WHO policy on TB infection control. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance.
http://stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/TBImplementationFramework1288971813.pdf
- 7 Riley RL, Knight M, Middlebrook G. Ultraviolet susceptibility of BCG and virulent tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:413–8.

Chapitre 15 : Suivi du personnel exposé à la tuberculose

15.1 Examen initial	157
15.2 Vaccination par le BCG	157
15.3 Suivi.....	158

15.1 Examen initial

Le personnel amené à entrer en contact avec des patients potentiellement contagieux et/ou des échantillons de laboratoire doit subir un premier examen au moment de l'embauche afin de :

- Déterminer le statut vaccinal de la personne (cicatrice de BCG) ;
- Réaliser une radiographie pulmonaire de référence ;
- Pratiquer une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) de référence ;
- Proposer le test de dépistage du VIH (fortement recommandé).

De plus, il est nécessaire de fournir les informations suivantes :

- Transmission de *M. tuberculosis* dans les structures de soins ;
- Mesures préventives et bonnes pratiques pour éviter la transmission de la tuberculose (TB) ;
- Majoration du risque de TB évolutive en cas d'immunodépression (principalement, infection par le VIH, diabète, grossesse) ;
- Symptômes évocateurs de la TB.

Les personnes immunodéprimées ne doivent pas occuper de postes où l'exposition au bacille est importante (Section 14.2.3).

Les femmes enceintes ne doivent pas travailler dans des services où l'on traite des patients tuberculeux ou au moins ne pas travailler au contact de patients potentiellement contagieux.

15.2 Vaccination par le BCG

Les recommandations varient d'un pays à l'autre. Dans certains pays, le BCG est obligatoire si la personne n'a jamais été vaccinée et si son IDR est négative. Il existe peu de preuves du bénéfice de la vaccination chez les adultes¹ n'ayant jamais reçu le vaccin auparavant.

Malgré le peu de preuves de l'efficacité du vaccin, il est en général recommandé de l'administrer au personnel non vacciné dont l'IDR est négative, notamment s'il est exposé à des bacilles multirésistants¹ (établissements traitant des TB multirésistantes (TB-MR), prisons ou régions où la prévalence de la TB-MR est élevée).

Le vaccin par le BCG n'est administré que si la personne :

- Est séronégative pour le VIH ;
- N'est pas enceinte^a ;
- N'a jamais été vaccinée par le BCG ;
- N'a jamais développé de TB évolutive ;
- A une IDR négative.

Informez la personne vaccinée que le BCG ne confère pas de protection complète et qu'une TB est toujours possible si les autres mesures préventives ne sont pas appliquées.

Il n'est pas recommandé de réaliser une IDR peu après la vaccination par le BCG car son interprétation est difficile. Pour plus d'information sur le BCG, se référer à l'Annexe 22.

^a Bien que la grossesse ne soit pas une contre-indication absolue, les vaccins vivants ne sont en général pas utilisés chez la femme enceinte. Le statut vaccinal du personnel féminin doit être déterminé avant la survenue d'une grossesse.

15.3 Suivi

Le suivi du personnel exposé comprend :

- Un examen clinique annuel ;
- Des examens pour la TB et le VIH en cas de signes cliniques ;
- Une radiographie pulmonaire en cas de signes cliniques (et non systématiquement).

Le personnel présentant un risque récent d'immunodépression (survenue d'une infection par le VIH, d'une grossesse, prise d'un traitement immunosuppresseur, etc.) ne doit pas rester exposé. Selon le contexte et le niveau de risque, ce personnel doit être affecté dans un autre service ou dans le secteur le moins exposé au bacille (Section 14.2.3).

Il est recommandé d'administrer un traitement préventif par l'isoniazide de longue durée (au moins 36 mois) chez tout personnel infecté par le VIH dont l'IDR est positive, y compris en cas de positivité d'une IDR préalablement négative (se référer au Chapitre 16 pour plus d'informations).

Remarque : ces recommandations sont données à titre indicatif ; s'informer de la réglementation dans le pays concerné.

Références

- ¹ Stevens JP, Daniel TM. Bacille Calmette Guerin immunization of health care workers exposed to multidrug-resistant tuberculosis: a decision analysis. *Tubercl Lung Dis* 1996; 77: 315-21

Chapitre 16 : Chimioprophylaxie

16.1	Traitement préventif par l'isoniazide (TPI)	163
16.2	Intérêt et limites du TPI	163
16.3	TPI chez les enfants	163
	16.3.1 <i>Nouveau-nés de mères présentant une tuberculose évolutive</i>	163
	16.3.2 <i>Enfants de moins de 5 ans en contact avec un patient tuberculeux</i>	164
16.4	TPI chez les patients infectés par le VIH	164
	16.4.1 <i>Adultes et adolescents infectés par le VIH</i>	164
	16.4.2 <i>Enfants exposés au VIH ou infectés par le VIH</i>	164
	16.4.3 <i>Personnel de santé infecté par le VIH</i>	165
16.5	Chimioprophylaxie et tuberculose pharmacorésistante	165

16.1 Traitement préventif par l'isoniazide (TPI)

Le plus souvent, le TPI (ou la chimioprophylaxie par l'isoniazide) est un traitement de la primo-infection visant à stériliser les lésions et empêcher le développement d'une tuberculose (TB) évolutive. Il s'agit plus d'un traitement que d'une prophylaxie au sens strict.

Le TPI consiste en l'administration quotidienne d'isoniazide (H) pendant 6 mois, à la dose de¹ :

Isoniazide PO :

Nouveau-né et enfant de moins de 30 kg : 10 mg/kg/jour en une prise (7 à 15 mg/kg/jour)

Enfant de plus de 30 kg et adulte : 5 mg/kg /jour en une prise (4 à 6 mg/kg/jour)

Dose maximale : 300 mg/jour

16.2 Intérêt et limites du TPI

Le TPI de la TB pharmacosensible est efficace s'il est correctement suivi. Il permet de réduire jusqu'à 90% le risque de développer une TB évolutive en cas de primo-infection.

Cependant :

- Il est souvent difficile d'exclure avec certitude une TB évolutive ce qui est pourtant essentiel : administrer une prophylaxie à un patient ayant une TB évolutive reviendrait à lui donner une monothérapie à l'isoniazide.
- La plupart des études révèlent une faible observance (28 à 60%)^{2,3}, les patients asymptomatiques ne voyant pas l'intérêt d'un traitement jugé long et contraignant.
- L'efficacité du TPI dépend de la sensibilité de la souche à l'isoniazide.
- Le risque d'hépatite induite par l'isoniazide n'est pas négligeable. Il est faible chez les sujets jeunes et augmente avec l'âge, pour atteindre plus de 2% chez les patients de plus de 50 ans⁴.
- L'isoniazide est contre-indiqué en cas d'hépatite active ou chronique. Elle doit être administrée avec précaution chez les patients qui consomment régulièrement de l'alcool.

16.3 TPI chez les enfants

16.3.1 Nouveau-nés de mères présentant une tuberculose évolutive

Administrer à l'enfant un TPI pendant 6 mois et le vacciner juste après par le BCG (le BCG ne doit pas être administré pendant le TPI).

- Si l'enfant présente d'emblée (ou développe ultérieurement) des signes de TB (en général, ces signes ne deviennent patents qu'après 2 à 8 semaines environ), il faut entreprendre un traitement antituberculeux curatif complet, après avoir éliminé d'autres diagnostics possibles. Cette situation est peu probable si l'enfant prend correctement le TPI mais n'est pas impossible en cas de résistance primaire à l'isoniazide.
- S'il est possible de faire une intradermoréaction (IDR), la conduite à tenir est la suivante :
 - Administrer de l'isoniazide pendant 3 mois puis faire une IDR ;
 - Si l'IDR est positive, continuer l'isoniazide pendant 3 mois ;
 - Si l'IDR est négative, arrêter l'isoniazide et administrer le BCG.

Remarques :

- L'enfant ne doit pas être séparé de sa mère, sauf si celle-ci est trop malade pour s'occuper de lui; il faut poursuivre l'allaitement.
- L'isoniazide peut ne pas être efficace s'il existe une résistance primaire (variable selon les régions) ou s'il existe une résistance secondaire chez la mère. L'enfant devra être surveillé de près dans tous les cas.

16.3.2 Enfants de moins de 5 ans en contact avec un patient tuberculeux

Pour le diagnostic de la TB chez l'enfant, se référer au Chapitre 5.

Si l'enfant ne présente ni toux ni de perte de poids ou retard staturo-pondéral, administrer le TPI pendant 6 mois, quel que soit le statut vaccinal de l'enfant. S'il n'est pas possible d'administrer le TPI, vacciner l'enfant et surveiller ensuite.

16.4 TPI chez les patients infectés par le VIH

Le TPI ne peut être mis en place que s'il existe déjà un système de dépistage intensifié de la TB parmi les patients infectés par le VIH (Chapitre 6).

16.4.1 Adultes et adolescents infectés par le VIH

Le TPI est bien toléré et efficace chez les patients infectés par le VIH ; il réduit le risque de TB évolutive de 33 à 64%¹. Il doit être mis en œuvre dans les contextes où la prévalence de la TB et du VIH sont élevées.

Les données actuelles suggèrent que seuls les adultes dont l'IDR est positive bénéficient du TPI⁵. Les adultes et adolescents qui ne présentent aucun des quatre symptômes de la TB (toux, fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes) et dont l'IDR est positive reçoivent un TPI de longue durée (au moins 36 mois).

L'IDR n'est pas absolument nécessaire. S'il est impossible de la réaliser, les adultes et adolescents sans aucun symptôme reçoivent un TPI de 6 mois, à renouveler tous les 3 ans.

Chez les patients éligibles, le TPI est débuté après 3 mois de traitement antirétroviral. Les patients doivent avoir été vus au moins 2 fois en consultation et avoir compris le but du TPI.

Le TPI offre une protection supplémentaire contre la TB chez les patients sous antirétroviraux (ARV) mais la mise sous ARV reste prioritaire sur le TPI.

Dans le sous-groupe de patients éligibles pour les ARV et/ou en passe d'être mis sous ARV, la prévalence des TB non diagnostiqués est élevée, avec une large proportion de cas asymptomatiques⁶. Dans ce sous-groupe, il est raisonnable d'attendre 3 mois^a avant d'envisager un TPI. Pendant cette période, les symptômes de la TB doivent être recherchés à chaque consultation.

16.4.2 Enfants exposés au VIH ou infectés par le VIH^b

Si le dépistage intensifié (Chapitre 6) basé sur les symptômes est négatif (pas de toux, pas de fièvre, pas de gain de poids insuffisant) ou que l'évaluation ne montre pas de TB évolutive, le TPI est administré aux enfants dans les 3 situations suivantes :

^a Une période de trois mois sous ARV permet de révéler une TB jusque là masquée.

^b Les nourrissons exposés au VIH sont des enfants nés de mères séropositives (l'enfant peut-être infecté par le VIH mais son statut sérologique n'est pas connu).

- Systématiquement : tous les enfants de 12 mois à 15 ans exposés ou infectés par le VIH, indépendamment de toute histoire de contact, doivent recevoir 6 mois de TPI tous les 3 ans ;
- Après un contact^c avec un cas de TB (frottis positif ou négatif ou extrapulmonaire) : tous les enfants < 15 ans exposés ou infectés par le VIH doivent recevoir 6 mois de TPI ;
- Traitement post-TB : tous les enfants exposés ou infectés par le VIH de < 15 ans doivent recevoir 6 mois de TPI immédiatement après la fin du traitement antituberculeux¹.

L'IDR n'est pas un critère d'éligibilité pour le TPI. Elle peut cependant être utilisée pour déterminer si l'enfant pour une TB évolutive.

16.4.3 Personnel de santé infecté par le VIH

Pour le personnel de santé infecté par le VIH, un TPI de longue durée (au moins 36 mois) est recommandé si l'IDR est positive, y compris chez ceux dont l'IDR est devenue positive alors qu'elle était négative.

Remarques à propos du TPI chez les patients infectés par le VIH :

- Tous les enfants, adolescents et adultes sous TPI doivent systématiquement recevoir de la vitamine B₆ pour réduire le risque de neuropathies périphériques (**pyridoxine** PO : 10 mg/jour).
- Avant de débiter le TPI, évaluer les facteurs de risque de troubles hépatiques (hépatite virale, alcoolisme, prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques, etc.) et rechercher des signes de troubles hépatiques. Envisager un test initial de la fonction hépatique et mettre en balance le bénéfice du TPI et le risque potentiel d'aggravation des troubles hépatiques sous isoniazide. Il n'est pas nécessaire de surveiller systématiquement les transaminases (ALAT) chez tous les patients sous TPI. Des tests doivent être réalisés en cas d'indication clinique et/ou chez les patients susceptibles de développer des troubles hépatiques.
- Si un adolescent ou un adulte développe une TB évolutive pendant le TPI, réaliser une culture et un antibiogramme. Le traitement doit être adapté (p.ex. pour traiter une TB pharmacorésistante) en cas de résistance à l'isoniazide.
- Les enfants qui développent une TB évolutive sous TPI doivent débiter un traitement antituberculeux comprenant 4 médicaments au cours de la phase d'attaque (HRZE). Si possible, réaliser une culture et un antibiogramme. Il faut noter que chez l'enfant, le risque de développer une TB pharmacorésistante dans cette situation est beaucoup plus faible que chez l'adulte.

16.5 Chimioprophylaxie et tuberculose pharmacorésistante

Les personnes en contact avec des patients atteints de TB multirésistante (TB-MR) et chez lesquelles une infection latente est diagnostiquée sont souvent infectées par la même souche que le cas index. Des études menées dans des zones de forte prévalence de la TB ont montré qu'environ les deux tiers, voire plus, des personnes vivant sous le même toit que le patient sont infectées par la même souche^{7,8,9,10}.

Il existe très peu d'études sur l'utilisation des antituberculeux de deuxième ligne pour prévenir la maladie chez les contacts étroits des patients TB-MR. En l'absence de preuves et de consensus sur l'intérêt de la prophylaxie et sur les médicaments à administrer, celle-ci n'est pas systématiquement recommandée à l'heure actuelle.

Les contacts étroits de patients atteints de TB pharmacorésistante doivent être suivis pendant au moins deux ans. S'ils développent une TB évolutive, il est recommandé de débiter rapidement le même traitement que celui du cas index.

^c Contact signifie vivre sous le même toit que, ou être en contact étroit et régulier avec, une personne ayant une TB (confirmée ou présumée), au cours des 12 derniers mois.

Références

- 1 Organisation mondiale de la Santé. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées. 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242500707_fre.pdf
- 2 Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993May;147(5):1311–20.
- 3 Ngamvithayapong J, Uthavoravit W, Yanai H, Akarasewi P, Sawanpanyalert P. Adherence to tuberculosis preventive therapy among HIV-infected persons in Chiang Rai, Thailand. *AIDS.* 1997Jan.;11(1):107–12.
- 4 Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA. Am Med Assoc;* 1999;281(11):1014–8.
- 5 Taraz Samandari, B Mosimaneotsile, T Agizew, S Nyirenda, Z Tedla, T Sibanda, O Motsamai, N Shang, P Kilmarx, C Wells, and IPT Trial Study Group: Randomized, Placebo-controlled Trial of 6 vs 36 Months Isoniazid TB Preventive Therapy for HIV-infected Adults in Botswana. CROI 2010. Paper # 104LB
- 6 IV Bassett, Bingxia Wang, S Chetty, J Giddy, MFamMed, E Losina, M Mazibuko, B Bearnot, J Allen, B Tech, RP Walensky, and KA Freedberg: Intensive Tuberculosis Screening for HIV-Infected Patients Starting ART in Durban, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2010 October 1; 51(7): 823–829.
- 7 Guidance for national tuberculosis programmes on management of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva. 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371, WHO/FCH/CAH/2006.7).
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
- 8 Verver S et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet*, 2004, 363(9404):212–214.
- 9 Schaaf HS et al. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(6):494–500.
- 10 Steiner P, Rao M. Drug-resistant tuberculosis in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 1993, 4:275–282.

Chapitre 17 :

Suivi et évaluation

17.1	Introduction	169
17.2	Définitions des résultats de traitement	169
	17.2.1 Résultats intermédiaires pour la TB pharmacosensible et multirésistante	169
	17.2.2 Résultats finaux pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante	169
17.3	Outils d'enregistrement	171
	17.3.1 Carte de traitement et registre des TB pharmacosensibles	171
	17.3.2 Carte de traitement et registre des TB pharmacorésistantes	171
	17.3.3 Formulaires et registres de laboratoire	172
	17.3.4 Drug-O-Gram	172
17.4	Rapports	172
	17.4.1 Rapport de détection et inclusion des cas de TB	172
	17.4.2 Rapport de détection et inclusion des cas de TB pharmacorésistante	174
	17.4.3 Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante	175
	17.4.4 Résultats finaux du traitement pour la TB	176
17.5	Fonctionnement	177
	17.5.1 Organisation des soins	178
	17.5.2 Procédures	180
	17.5.3 Ressources humaines	181

17.1 Introduction

Le suivi et l'évaluation repose sur des données quantitatives et qualitatives afin de documenter les aspects suivants :

- Performance du programme (p.ex. nombre de patients mis sous traitement antituberculeux, résultats du traitement, nombre de patients testés pour une tuberculose multirésistante (TB-MR), etc.) ;
- Planning des ressources humaines, accompagnement du patient, commandes de tests diagnostiques et de médicaments, etc. ;
- Evaluation du fonctionnement du programme (qualité des médicaments, diagnostics, accompagnement du patient, etc.).

L'enregistrement et le reporting sont basés sur des définitions de cas et de résultats de traitement standardisés.

Pour les définitions de cas, se référer au Chapitre 7.

17.2 Définitions des résultats du traitement

Quelle que soit la forme de la TB, les définitions de résultats de traitement présentent des similarités :

- Les définitions sont standardisées, de manière à permettre des comparaisons entre les cliniciens, les périodes et les lieux.
- Elles reposent en grande partie, mais pas exclusivement, sur les paramètres bactériologiques (frottis ou culture^a).
- Les résultats sont exhaustifs et mutuellement exclusifs.

Pour toutes les formes de TB, il existe des définitions pour :

- Les résultats intermédiaires (destinés à donner des indications sur le fonctionnement du programme en attendant les résultats finaux) ;
- Les résultats finaux (guéri, traitement terminé, échec, traitement interrompu, décès ou non évalué).

17.2.1 Résultats intermédiaires pour la TB pharmacosensible et multirésistante

Etant donné que le traitement est long (6 à 18 mois ou plus), les résultats intermédiaires (Tableau 17.1) sont des indicateurs précoces des résultats du programme.

Tableau 17.1 - Résultats intermédiaires

TB	Résultats intermédiaires
TB pharmacosensible	Au 2 ^e -3 ^e et 4 ^e -5 ^e mois : <ul style="list-style-type: none"> • Statut bactériologique (négatif/positif/pas d'information) • Résultats finaux chez les patients qui ont interrompu le traitement ou sont morts
TB-MR	Au 6 ^e mois : <ul style="list-style-type: none"> • Statut bactériologique (négatif/positif/pas d'information) basé sur le frottis et la culture • Résultats finaux chez les patients qui ont interrompu le traitement ou sont morts

17.2.2 Résultats finaux pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante

Le Tableau 17.2 présente les définitions des résultats finaux.

^a Les techniques moléculaires ne sont pas utilisées pour contrôler la réponse au traitement ou déclarer un échec. Ces tests peuvent identifier des bacilles morts depuis longtemps et peuvent rester positifs après une guérison réelle.

Tableau 17.2 - Résumé des définitions de résultats finaux^{1,2}

Résultats	TB	Définitions
Guéri	TB sensible	Patient initialement confirmé bactériologiquement (microscopie, culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement ET ne présentant aucun signe de TB évolutive ET ayant au moins 2 frottis ou cultures négatifs : un au 4-5 ^e mois et l'autre à la fin du traitement ET ne répondant pas à la définition d'un échec.
	TB polyrésistante (TB-PR)	Patient initialement confirmé bactériologiquement (culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement ET dont les cultures sont restées constamment négatives, avec au moins 3 résultats sur des crachats prélevés à au moins 1 mois d'intervalle au cours des 6 derniers mois de traitement ET ne répondant pas à la définition d'un échec.
	TB-MR	Patient initialement confirmé bactériologiquement (culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement ET présentant au moins 3 cultures négatives au cours des 8 derniers mois de traitement ET ne répondant pas à la définition d'un échec. S'il n'existe qu'une seule culture positive ou un seul frottis positif au cours de cette période, sans détérioration clinique évidente, le patient peut être considéré comme guéri à condition que cette culture positive soit suivie d'au moins 3 cultures négatives consécutives à au moins 30 jours d'intervalle.
Terminé	Toutes	Patient ayant terminé son traitement ET ne présentant aucun signe de TB évolutive ET ne remplissant pas les critères bactériologiques de guérison.
Echec	TB sensible	Patient ayant des signes persistants de TB évolutive ou dont la détérioration clinique impose un changement de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Patient frottis positif ou culture positive au 4-5^e mois de traitement ou après ; • Absence d'amélioration clinique significative, de gain de poids significatif après 4-5 mois de traitement et diagnostic d'échec établi par un clinicien.
	TB résistante ^{a,b,c}	Arrêt ou changement permanent de traitement pour au moins 2 classes d'antituberculeux pour une ou plusieurs des raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Pas de négativation des cultures de contrôle à 6 mois pour les TB-MR (3 mois pour les TB polyrésistantes (TB-PDR), et/ou • Amplification de la résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide (TB-PR) ou aux médicaments du Groupe 2 ou 3 (TB-MR), et/ou • Réversion bactériologique (au moins 2 frottis ou cultures positifs à 7 jours d'intervalle au moins après que les frottis ou cultures de contrôle aient été négatifs), ou • Le clinicien a pris la décision d'interrompre prématurément le traitement en raison d'une réponse insuffisante ou d'effets indésirables. Ce type d'échec peut être notifié séparément à des fins d'analyses détaillées.

Tableau 17.2 - Résumé des définitions de résultats finaux (suite)

Résultats	TB	Définitions
Interruption	Toutes	Patient ayant interrompu son traitement pendant 2 mois ou plus.
Décès	Toutes	Patient décédé sous traitement antituberculeux ou en attendant le traitement, quelle que soit la cause du décès. La cause du décès doit être notifiée.
Traitement adapté^{d,e}	TB sensible	Patient initialement sous traitement standard, chez qui le traitement a ensuite été adapté en fonction de l'antibiogramme (et non à cause d'un échec du traitement).
Non évalué	Toutes	Patient dont on ne connaît pas le résultat du traitement (y compris les patients «transférés vers une autre structure» dont le résultat de traitement est inconnu).

- ^a Un patient enregistré comme «échec» peut être réenregistré comme TB pharmacorésistante «précédemment traité 2^e ligne» et débiter un nouveau traitement si possible.
- ^b Cette catégorie n'inclut pas la substitution d'un médicament par un autre ou l'arrêt temporaire de médicaments en raison d'effets indésirables sévères.
- ^c Si un patient a été défini comme «échec» et qu'aucun traitement approprié n'était possible mais que le traitement a été poursuivi et le patient l'a ensuite interrompu ou est mort, le résultat est un «échec» (enregistrer le premier résultat).
- ^d Pour les programmes utilisant les six résultats mutuellement exclusifs de l'OMS, le résultat «Traitement adapté» peut être inclus dans les «échecs» à des fins de reporting mais il faut garder une trace de cette catégorie pour le suivi et l'évaluation du programme.
- ^e Sans objet pour les TB pharmacorésistantes.

Si le traitement est toujours en cours au moment de l'analyse de cohorte, le résultat « toujours sous traitement » peut être attribué provisoirement.

17.3 Outils d'enregistrement

Des exemples de documents destinés à l'enregistrement et au reporting sont présentés dans les annexes. Les programmes ou pays peuvent créer leurs propres documents à partir de ces exemples.

17.3.1 Carte de traitement et registre des TB pharmacosensibles

La carte de traitement et le registre des TB pharmacosensibles (Annexes 23 et 24) sont utilisés pour tous les nouveaux patients ou les patients précédemment traités, sous traitement standard de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme).

17.3.2 Carte de traitement et registre des TB pharmacorésistantes

La carte de traitement des TB pharmacorésistantes (Annexe 25) permet en particulier de noter la prise de chaque dose de chaque médicament pendant toute la durée du traitement. Le nombre de doses à prendre et le nombre de doses effectivement prises sont reportés chaque mois. En plus de cette carte, il est recommandé d'établir un dossier médical et d'y rédiger un compte-rendu d'observation complet au moment de l'inclusion et de le compléter par une note sur l'évolution du patient à chaque visite médicale.

Le registre des TB pharmacorésistantes (Annexe 26) comporte des données sur la définition des cas, les examens bactériologiques (indiquer la date de prélèvement de l'échantillon et non la date d'obtention du résultat), le type de traitement et le résultat du traitement. Il s'agit d'un registre distinct de celui utilisé pour la TB pharmacosensible.

Chaque patient identifié comme ayant une TB pharmacorésistante doit y être enregistré, y compris les patients qui refusent le traitement.

Le transfert des patients du registre des TB pharmacosensibles au registre des TB pharmacorésistantes se fait habituellement en cours de traitement, une fois les résultats de l'antibiogramme connus. Le résultat est reporté comme «traitement adapté» dans la colonne «Remarques» du registre des TB pharmacosensibles (Annexe 24).

17.3.3 Formulaires et registres de laboratoire

- Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF (Annexe 27) ;
- Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et antibiogramme (Annexe 28) ;
- Registre des examens microscopiques de crachats (Annexe 29) ;
- Registre des tests Xpert MTB/RIF (Annexe 30).

17.3.4 Drug-O-Gram

Le Drug-O-Gram est un résumé de l'histoire du traitement du patient. Il contient, présentés dans un ordre chronologique, les résultats des antibiogrammes successifs et les changements de traitement consécutifs aux résultats obtenus. Il donne une rapide description de l'état du patient (Annexe 31).

17.4 Rapports

Le rapport périodique est l'outil essentiel de l'évaluation pour toutes les formes de TB. Il doit être présenté de manière standardisée, en deux parties : inclusion des cas et résultats du traitement. Les données présentées dans le rapport proviennent du registre TB. Il est en général trimestriel pour la TB pharmacosensible et semestriel pour la TB pharmacorésistante.

L'évaluation des résultats de traitement, intermédiaires et finaux, est une étape fondamentale. Elle est réalisée par une analyse de cohorte. Une cohorte est un groupe d'individus présentant certaines caractéristiques communes et vivant les mêmes événements. Dans le cas de l'évaluation du traitement des patients TB, une cohorte est représentée par tous les patients mis sous traitement au cours d'une période donnée (en général 3 mois pour la TB pharmacosensible et 6 mois pour la TB pharmacorésistante). A la fin du traitement, le résultat final du traitement est défini (Tableau 17.1).

Remarques :

- Le nombre de patients dans chaque groupe doit, en principe, être identique à celui enregistré pour la même période dans la partie *inclusion* des cas du rapport périodique correspondant. En cas de différence, il faut en trouver l'explication (p.ex., les patients ayant «interrompu avant traitement» peuvent être exclus de l'analyse de résultats).
- Les résultats de traitement des patients référés par une autre structure ne doivent pas être inclus dans les résultats de la structure dans laquelle ils sont transférés. Leurs résultats sont enregistrés dans la structure qui a initialement inclus le patient pour un traitement de la TB.

17.4.1 Rapport de détection et inclusion des cas de TB

Les éléments nécessaires à la définition d'un cas de TB (antécédents de traitement, statut bactériologique, site anatomique de la maladie et statut VIH) sont définis dans le Chapitre 7.

Se référer à l'Annexe 32, pour un exemple de rapport trimestriel.

Principaux indicateurs

- *Proportion de cas de TB pulmonaire (TBP) confirmés*
 = *Nombre de cas de TBP confirmés inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période*
 Avec l'introduction de tests moléculaires automatisés et des cultures rapides, la proportion de cas de TBP confirmés devrait augmenter par rapport aux contextes où le seul examen disponible est la microscopie des crachats.
- *Proportion de TBP à frottis négatif*
 = *Nombre de cas de TBP à frottis négatif inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période*
 Cet indicateur dépend essentiellement : de la qualité de la microscopie, du nombre d'enfants sous traitement (les enfants sont rarement frottis positif), de la prévalence de l'infection par le VIH dans la population (les patients infectés par le VIH sont plus souvent frottis négatif) et des autres moyens diagnostiques utilisés (culture, Xpert MTB/RIF, etc.). La proportion de TBP à frottis négatif est d'environ 20% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 40 à 60% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes à frottis négatif.
- *Proportion de TBP à frottis positif*
 = *Nombre de cas de TBP à frottis positif inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période*
 En pratique, la proportion de TBP à frottis positif doit correspondre à environ la moitié de tous les patients. Cependant, elle est inférieure dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Elle est d'environ 60% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 30 à 40% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes à frottis négatif et des TB extrapulmonaires (TBEP).
- *Proportion de nouveaux cas*
 = *Nombre de nouveaux cas de TB inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période*
 Cet indicateur reflète indirectement les taux de rechute et d'échec et les éventuels traitements parallèles (en dehors du programme).
- *Proportion d'enfants*
 = *Nombre de patients TB de moins de 15 ans inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période*
 Les enfants doivent représenter environ 10 à 15% du total de patients. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic de la TB chez l'enfant.
- *Proportion de cas détectés mis sous traitement*
 = *Nombre de cas mis sous traitement/Nombre total de cas détectés pendant la période*
 Les patients mis sous traitement sont comptés à partir du registre TB. Les patients détectés sont comptés à partir du registre de laboratoire et comprennent les patients qui ont «interrompu avant traitement».
- *Taux de détection des cas*
 = *Nombre de nouveaux cas de TBP à frottis positif détectés/Nombre de cas de TBP à frottis positif attendus pendant la période*
 Une estimation approximative du nombre de nouveaux cas à frottis positif attendus peut être obtenue en se basant sur l'incidence estimée de la TB dans le pays (p.ex. à partir du rapport annuel de l'OMS), ce qui permet d'estimer l'efficacité de la détection.

Remarques : les meilleurs programmes détectent rarement plus de 60 à 70% de l'ensemble des nouveaux cas à frottis positif au sein d'une population. De plus, les patients peuvent venir d'une autre région que la région cible.

17.4.2 Rapport de détection et inclusion des cas de TB pharmacorésistante

Se référer aussi à l'Annexe 33.

La détection précoce d'une pharmacorésistance permet de prescrire d'emblée un traitement approprié. Un antibiogramme est habituellement réalisé chez les patients à risque de TB pharmacorésistante. Les groupes cibles varient en fonction de la situation locale mais doivent au minimum inclure les patients précédemment traités et les contacts de cas confirmés de TB-MR.

Les indicateurs de détection permettent de mesurer l'accès des patients tuberculeux à l'antibiogramme. La fréquence de la TB-MR chez les individus des groupes à risque est également évaluée.

Tous les patients chez lesquels une TB pharmacorésistante est détectée ou fortement suspectée doivent débiter un traitement antituberculeux approprié dans les plus brefs délais.

Une comparaison entre le nombre de cas de TB pharmacorésistante mis sous traitement et le nombre de cas détectés donne une indication de l'accès aux soins, même si des patients mis sous traitement ont pu être détecté avant la période d'évaluation.

La période d'évaluation est de 6 mois calendaires, habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Les indicateurs sont mesurés 3 mois après la fin du semestre. Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes (Annexe 26), du registre des cultures/antibiogrammes et du registre Xpert (Annexe 30).

Chaque indicateur doit être calculé pour l'ensemble des patients et pour chaque catégorie de patients, c.-à-d. : cas précédemment traités, échecs, contacts et autres catégories à risque en fonction de la stratégie adoptée localement.

Indicateurs de détection des cas

- *Proportion de patients TB détectés ayant des résultats d'ATBG pour isoniazide et rifampicine (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= *Nombre de cas de TB détectés ayant des résultats d'ATBG pour isoniazide et rifampicine / Nombre total de cas de TB détectés*
- *Proportion de patients TB détectés ayant des résultats Xpert MTB/RIF (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= *Nombre de cas de TB détectés ayant des résultats Xpert MTB/RIF / Nombre total de cas de TB détectés*
- *Proportion de TB-MR confirmées détectées parmi les patients testés pour isoniazide et rifampicine (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= *Nombre de cas de TB ayant une résistance confirmée à l'isoniazide et la rifampicine / Nombre total de cas testés pour les 2 médicaments*
- *Proportion de cas Xpert RIF résistants détectés parmi les patients testés avec Xpert MTB/RIF (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= *Nombre de cas Xpert RIF résistants / Nombre total de cas de TB ayant un résultat Xpert MTB/RIF*

Indicateurs d'inclusion

- *Proportion de cas confirmés de TB-MR mis sous traitement de TB-MR*
= *Nombre de cas confirmés de TB-MR enregistrés et mis sous traitement de TB-MR / Nombre total de cas confirmés de TB-MR détectés*

Cette proportion peut aussi être calculée pour les cas de TB résistants à la rifampicine.

- *Proportion de cas confirmés de TB-PR mis sous traitement de TB-PR*
= *Nombre de cas confirmés de TB-PR enregistrés et mis sous traitement de TB-PR/Nombre total de cas confirmés de TB-PR détectés*

Ce calcul ne tient pas compte des cas de résistance à la rifampicine pour lesquels la sensibilité à l'isoniazide est inconnue.

17.4.3 Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante

L'analyse intermédiaire est réalisée environ 3 mois après que tous les patients enregistrés pendant une période donnée aient terminé la phase d'attaque (3 mois permettent d'avoir obtenu le résultat des cultures pour tous les patients).

Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible

Les résultats intermédiaires au 2^e ou 3^e mois doivent être évalués pour tous les nouveaux patients et patients précédemment traités par un traitement standard de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme). Ces résultats peuvent être décomposés selon les antécédents de traitement (nouveau, précédemment traité et type de traitement antérieur).

Lorsque le programme débute et qu'il n'est pas encore possible de réaliser une analyse de cohorte, le taux de conversion à 2-3 mois est un indicateur de l'efficacité du traitement et permet une détection précoce des problèmes potentiels. Le taux de conversion des nouveaux patients à frottis positif est la proportion de nouveaux patients à frottis positif qui sont devenus frottis négatif au 2^e mois de traitement. Le taux de conversion des patients à frottis positif précédemment traités est la proportion de patients à frottis positif précédemment traités qui sont devenus frottis négatif au 3^e mois de traitement.

Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacorésistante

La période d'évaluation est de 6 mois calendaires (un semestre), habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Tous les patients inscrits et débutant un traitement au cours de la période d'évaluation sont inclus dans le calcul. Le rapport intérimaire doit être effectué 9 mois après la date de clôture de la cohorte. Cela permet d'inclure le résultat de la culture après 6 mois de traitement pour tous les patients de la cohorte. Par exemple, les résultats intermédiaires des patients qui ont débuté un traitement au cours du premier semestre de l'année (01 janvier-30 juin) seront calculés au début avril de l'année suivante.

Les évaluations de la conversion des cultures (pour les cas confirmés de TB pharmacorésistante) et des décès à 6 mois sont utilisées en tant qu'indicateurs de remplacement du résultat final. Les informations sur l'interruption de traitement à 6 mois sont utiles. Il est également utile de savoir combien de patients mis sous traitement de deuxième ligne pour une TB-MR se sont avérés ne pas être MR.

Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes (Annexe 26).

Au sixième mois :

- *Proportion de décès*
= *Nombre de cas de TB-MR enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR qui sont décédés quelle qu'en soit la cause à la fin du 6^e mois/Nombre total des cas de TB-MR mis sous traitement de TB-MR pendant la période*
- *Proportion d'interruption de traitement*
= *Nombre de cas de TB-MR confirmés ayant interrompu leur traitement à la fin du 6^e mois /Nombre total des cas de TB-MR confirmés mis sous traitement de TB-MR pendant la période*

- *Proportion de patients ayant une culture négative*
= Nombre de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR présentant une culture négative au 6^e mois / Nombre total de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients ayant une culture positive*
= Nombre de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR présentant une culture positive au 6^e mois / Nombre total de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients n'ayant finalement pas de TB-MR*
= Nombre de patients mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période et qui finalement n'ont pas de TB-MR / Nombre total de patients mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période

17.4.4 Résultats finaux du traitement

Se référer aux rapports standards des résultats de traitement (Annexes 32 et 33).

Le résultat final est la principale mesure directe de l'efficacité du programme en termes de soins aux patients. A la fin du traitement, tous les patients inscrits sur le registre TB doivent être affectés à l'un des six résultats mutuellement exclusifs. On attribue à chaque patient le premier résultat de traitement notifié³.

L'analyse de cohorte des résultats finaux du traitement peut être réalisée lorsque tous les patients admis au cours d'une période donnée ont eu la possibilité de terminer leur traitement. En pratique :

- Pour la TB pharmacosensible (et tous les patients sous régimes standards de première ligne), les résultats de la cohorte sont analysés chaque trimestre, un an après l'inclusion du dernier patient de la cohorte (p.ex. la cohorte de patients admis au cours du premier trimestre 2014 sera évaluée à la fin du premier trimestre 2015).
- Pour la TB pharmacorésistante, l'évaluation a lieu 27 mois après l'inclusion du dernier patient dans la cohorte ce qui permet d'avoir les résultats de culture effectués à 24 mois de traitement. La période d'évaluation est de 6 mois calendaires, habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Tous les patients débutant un traitement pendant cette période sont compris dans le calcul. Les indicateurs sont mesurés 24 mois après la fin du semestre d'évaluation. Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes.

Même si le calendrier d'analyse est différent pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante, les indicateurs restent les mêmes.

Les indicateurs sont à calculer pour les patients recevant les traitements standards de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme) et pour les patients atteints TB-PR et TB-MR.

Les indicateurs les plus importants sont :

- *Proportion de guérison*
= Nombre de cas de TB confirmés déclarés "guéris" / Nombre total de cas de TB confirmés mis sous traitement pendant la période

Cet indicateur est calculé pour tous les cas confirmés de TB pharmacosensible et pharmacorésistante. Il est le meilleur indicateur de la réussite d'un programme pour les patients confirmés. Bien que l'efficacité du traitement de la TB pharmacosensible soit théoriquement supérieure à 90%, la proportion réelle de guérison est rarement supérieure à 70%. Pour TB-MR, elle dépasse rarement 50%.

- *Proportion de traitements terminés*
= *Nombre de patients enregistrés comme «traitement terminé»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*

Une proportion élevée de patients ayant terminé leur traitement est un signe positif pour les cas de TBP non confirmés et de TBEP. Pour les cas confirmés, elle indique une insuffisance de vérification bactériologique en fin du traitement, qui doit être corrigée.

- *Proportion de succès*
= *Nombre de patients enregistrés comme «guéris» ou «traitement terminé»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*

C'est le meilleur indicateur pour mesurer l'efficacité du programme pour toutes les formes de TB (TBP confirmée, TBP non confirmée et TBEP). Il excède rarement 80% pour les TB pharmacosensibles et 60% pour les TB-MR.

- *Proportion de traitement interrompu*
= *Nombre de patients enregistrés comme «traitement interrompu»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*

Les patients qui interrompent le traitement risquent de ne pas guérir ou de rechuter. Un taux d'abandon élevé est le signe d'une défaillance du programme à soutenir le patient jusqu'au terme de son traitement.

- *Proportion de décès*
= *Nombre de patients enregistrés comme «décès»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*

Ce chiffre ne doit pas dépasser 5% des cas de TB pharmacosensible. Une surmortalité peut être liée à un dysfonctionnement du programme. Elle peut également être due à une forte prévalence du VIH parmi les cas ou à une prise en charge tardive de la TB.

- *Proportion d'échec*
= *Nombre de patients enregistrés comme «échec»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*

Un taux d'échec élevé parmi les nouveaux cas peut être lié à un problème d'adhérence, à un taux élevé de résistance primaire ou à la mauvaise qualité des médicaments antituberculeux. Chez les nouveaux cas sous traitement, ce taux ne devrait pas dépasser 2%.

- *Proportion de patients dont le statut VIH est connu*
= *Nombre de patients dont le statut VIH est connu à la fin du traitement/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*

Cet indicateur est un des éléments permettant d'évaluer l'intégration des services TB et VIH.

- *Taux de co-infection TB-VIH*
= *Nombre de patients infectés par le VIH/Nombre total de patients mis sous traitement au cours de la période et dont le statut VIH est connu à la fin du traitement*

Dans les régions où la prévalence du VIH est élevée, ce chiffre peut être supérieur à 80%. Cette information est importante pour l'évaluation des autres indicateurs, en particulier la proportion de décès.

17.5 Fonctionnement

Pour être complète, l'évaluation doit prendre en compte le fonctionnement du programme, notamment en ce qui concerne trois aspects : l'organisation des soins, les procédures établies et les ressources humaines. Un ensemble de critères de qualité est évalué pour chacun de ces aspects. Les critères peuvent être qualitatifs (description) ou quantitatifs (indicateurs). Les tableaux suivants peuvent être utilisés à titre indicatif.

17.5.1 Organisation des soins

Critères	Indicateurs	Objectifs
Accessibilité des soins	<ul style="list-style-type: none"> • Accessibilité des structures de soins, décentralisation, etc. • Possibilité de traitement à domicile si approprié. 	Accès facile aux soins pendant la phase d'attaque et d'entretien
Confort du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Accueil du patient • Etat de la structure, chauffage (ou climatisation), organisation générale et propreté • Alimentation pendant l'hospitalisation et/ou en ambulatoire (ration supplémentaire, quantités, organisme en charge) • Taux d'occupation des lits du service TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les besoins • Taux d'occupation $\leq 100\%$
Information et éducation thérapeutique	Entretiens réalisés	Compréhension du traitement
Hygiène hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> • Équipements (masques de protection respiratoire, masques chirurgicaux, gants, blouses, autoclaves, matériel de nettoyage, etc.) • Gestion des déchets (tri, incinérateur, etc.) 	Tout le matériel est disponible et utilisé.
Approvisionnement continu en matériel de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Fournis par (agence, structure gouvernementale, autre ?) • Stock de sécurité • Nombre et durée des ruptures de stock 	<ul style="list-style-type: none"> • Stock de sécurité de 3 mois • Pas de ruptures de stock
Approvisionnement continu en médicaments de qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Tenue des fiches de stock • Fréquence des commandes, délais de livraison, stock de sécurité • Rupture(s) de stock • Sources des médicaments • Institution chargée de l'approvisionnement • Utilisation d'ADF pour les anti-TB de 1^{ère} ligne • Conditions de conservation • Approvisionnement des structures périphériques 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiches de stock à jour • 1 personne responsable de la pharmacie • Tous adéquats • Pas de ruptures de stock • Sources préqualifiées par l'OMS (ou équivalent) • Utilisation des ADF • Conditions de conservation adéquates • Approvisionnement régulier
Détection des cas	<ul style="list-style-type: none"> • Type de détection de cas (active ou passive) • Recherche de signes de TB chez les contacts • Taux de détection des nouveaux cas frottis positif • Pourcentage de patients frottis positif pour le nombre total de patients chez lesquels un frottis a été réalisé. • Taux de détection des TB-MR 	<p>Connaître le type de dépistage pour interpréter les résultats quantitatifs du dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% • Selon le contexte • < 20% • Selon le contexte

Critères	Indicateurs	Objectifs
Diagnostic des TBP frottis négatif et des TBEP	<ul style="list-style-type: none"> • Test moléculaire automatisé • Culture ou techniques moléculaires • Radiographie • Autres (p.ex. ADA, Pandy, Rivalta, FNAC) • Algorithmes utilisés 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Oui • Oui • Oui • Oui
Antibiogramme	ATBG possible (méthodes, contrôle qualité)	Détection des TB pharmacorésistantes
Accompagnement thérapeutique	Nombre de patients bénéficiant d'un soutien et accompagnement thérapeutique par mois	100% des patients éligibles pour recevoir un soutien
Identification des patients non-adhérents	<ul style="list-style-type: none"> • Système d'identification et de recherche des patients non-adhérents • Pourcentage des patients qui ont repris leur traitement parmi les patients absents pendant moins de 2 mois et qu'il a fallu rechercher. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • > 90%
Intégration des soins TB-VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Accès à des consultations et tests volontaires (VCT) • Accès aux ARV • Accès au traitement préventif par le cotrimoxazole • Traitement TB intégré dans le service VIH ou traitement VIH dans le service TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Oui • Oui • Oui

17.5.2 Procédures

Critères	Indicateurs	Objectifs
Registres et dossiers	Description des documents <ul style="list-style-type: none"> • Concordance entre registre TB et cartes de traitement • Concordance entre registre TB et registre de laboratoire 	Enregistrement fiable <ul style="list-style-type: none"> • 100% • 100%
Définitions de cas standardisées	Pourcentage de patients ayant une définition de cas exacte par rapport au nombre total de patients inclus	100%
Protocoles de traitement et suivi adéquats	<ul style="list-style-type: none"> • % de nouveaux cas correctement traités (associations d'anti-TB, posologie, durée) sur un échantillon de patients pris au hasard • % de patients dont le suivi bactériologique n'a pas été réalisé selon le calendrier, sur un échantillon de patients pris au hasard • % de patients TB-MR pour lesquels les analyses biochimiques n'ont pas été réalisées selon le calendrier, sur un échantillon de patients pris au hasard 	<ul style="list-style-type: none"> • > 95% • < 10% • < 10%
Dépistage VIH	% de nouveaux cas testés pour le VIH	100%
Traitement antirétroviral	% de patients TB VIH+ mis sous ARV Estimer le délai de mise sous ARV de la façon suivante : < 2 semaines ; 2 semaines -< 2 mois ; ≥ 2 mois	100%
Critères de guérison	% de cas confirmés déclarés guéris qui correspondent réellement à la définition d'une guérison, sur un échantillon de patients pris au hasard	> 90%
Suivi régulier des TB sensibles et résistantes	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport trimestriel et analyse de cohortes pour les TB pharmacosensibles • Rapport semestriel et analyse de cohortes pour les TB pharmacorésistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil des données quantitatives sur les inclusions et les résultats • Détection rapide des dysfonctionnements
Suivi de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> • % de patients venant à leur rendez-vous par rapport au nombre de patients attendus • % de doses administrées sous DOT chez les patients ayant une TB pharmacorésistante, sur un échantillon de patients pris au hasard 	<ul style="list-style-type: none"> • > 90% pour la phase d'attaque et d'entretien • 100%

Critères	Indicateurs	Objectifs
Prévention de la transmission aérienne du bacille dans les structures de soins	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement • Ventilation des locaux, luminosité, lampes à UV (hospitalisation, consultations, laboratoire) ; port du masque de protection pour le personnel et les visiteurs en contact avec un patient contagieux ; masque chirurgical pour les patients contagieux (si déplacements) • Plan de prévention écrit ? • Responsable identifié ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement des patients frottis positif • Isolement des patients frottis positif ayant une TB pharmacorésistante • Utilisation appropriée des moyens • Oui • Oui
Précautions standard	Description	Respect des précautions standard
Contrôle qualité du laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation régulière du fonctionnement du laboratoire • Contrôle qualité trimestriel de l'analyse des frottis • Contrôle qualité annuel des antibiogrammes 	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir la qualité des analyses pour le diagnostic bactériologique • Résultats selon les standards • Résultats selon les standards

17.5.3 Ressources humaines

Critères	Indicateurs	Objectifs
Effectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Description des postes (médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, personnel de nettoyage, etc.) • Ratio personnel soignant/patients 	En moyenne : <ul style="list-style-type: none"> • 1 infirmier/10-15 patients • 1 médecin/40-50 patients
Formation	Se reporter aux critères d'évaluation du programme de formation	Personnel compétent
Autres contributeurs	Description : autres ONG, associations locales, etc.	

Une grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB est proposée en Annexe 35. Chaque critère est classé comme «satisfaisant» ou «non satisfaisant».

Références

- 1 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005;9(6):640–5.
- 2 World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (WHO/HTM/TB/2013.2). WHO Geneva. 2013.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
- 3 Indicateurs de la tuberculose multirésistante : Un ensemble minimum d'indicateurs pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante (TB-MR) dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70568/1/WHO_HTM_TB_2010.11_fre.pdf

Annexes

1. Echantillons de crachats : prélèvement, conservation, expédition	185
2. Préparation des frottis de crachats.....	188
3. Xpert MTB/RIF	191
4. Aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)	195
5. Estimation des protéines.....	197
6. Dosage de l'adénosine désaminase (ADA)	199
7. Poste de travail ventilé et enceinte de sécurité microbiologique (ESM).....	200
8a. Posologies journalières des anti-TB avec les ADF (nouvelles ADF pédiatriques).....	201
8b. Posologies journalières des anti-TB avec les ADF (anciennes ADF pédiatriques)	203
9. Utilisation des antituberculeux et instructions aux patients	205
10. Prise en charge des effets indésirables fréquents chez les adultes traités pour une TB pharmacorésistante5.....	244
11. Usage compassionnel	257
12. Adaptation de la posologie des antituberculeux chez l'insuffisant rénal.....	259
13. Toxicités additives potentielles des antirétroviraux (ARV) et des antituberculeux (anti-TB)	261
14. Information du patient.....	264
15. Accompagnateurs DOT pour les patients sous traitement de deuxième ligne	266
16. Evaluation rapide du risque de transmission de la TB dans une structure de santé.....	267
17. Recommandations pour la mesure du changement d'air par heure (CAH).....	272
18. Avantages et inconvénients des techniques de ventilation.....	273
19. Lampes de plafond à rayons ultraviolets.....	274
20. Masques de protection respiratoire	277
21. Masques chirurgicaux.....	279
22. Vaccin BCG	280
23. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de première ligne	282
24. Registre TB pour les patients sous traitement de première ligne	284
25. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de deuxième ligne	286
26. Registre TB pour les patients sous traitement de deuxième ligne	289
27. Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF.....	290
28. Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et ATBG	291
29. Registre des examens microscopiques de crachats.....	292
30. Registre des tests Xpert MTB/RIF	293
31. Drug-o-gram	295
32. Rapport trimestriel	296
33. Rapport de détection et inclusion des cas de TB résistants à la rifampicine et multirésistants	298
34. Rapport des résultats finaux – Traitement de la TB pharmacorésistante	299
35. Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB.....	300

Annexe 1. Echantillons de crachats : prélèvement, conservation, expédition

1.1 Techniques de prélèvement des crachats

Quelle que soit la technique de prélèvement utilisée, le personnel présent lors du prélèvement doit porter un masque de protection respiratoire pour éviter l'inhalation de bacilles.

1.1.1 Expectoration spontanée

Prélever deux échantillons. Réaliser si possible les prélèvements à l'extérieur, à l'air libre et à l'écart des autres personnes.

Le premier échantillon est prélevé sur place, lors de la consultation, dès que le patient est identifié comme un cas suspect de TB. Si le prélèvement n'est pas effectué à jeun, demander au patient de se rincer d'abord la bouche pour éviter la présence d'aliments dans les crachats.

Le deuxième échantillon est prélevé le lendemain, le matin au réveil et à jeun. Il peut être recueilli par le patient à son domicile, qui le ramène ensuite au laboratoire.

Sinon, les 2 échantillons peuvent être collectés le même jour, à une heure d'intervalle.

Technique de prélèvement :

- Donner au patient un pot à prélèvement de crachats, étiqueté à son nom (ou un tube Falcon®, si l'échantillon doit être envoyé par avion).
- Demander au patient d'inspirer profondément, de retenir sa respiration quelques secondes et d'expirer, de recommencer 2 à 3 fois, puis de tousser : les crachats proviennent des poumons et sont expulsés au cours d'efforts de toux. Un clapping d'une à deux minutes peut être utile.
- Recueillir environ 3 ml de crachats et fermer hermétiquement le récipient.

La qualité du prélèvement conditionne la fiabilité du résultat. S'assurer que l'échantillon contient des matières visqueuses ou purulentes et pas uniquement de la salive. Si l'échantillon n'est pas satisfaisant, refaire le prélèvement.

Si l'échantillon est collecté à domicile, s'assurer que le patient a compris la technique pour obtenir des crachats et lui montrer comment fermer hermétiquement le récipient.

1.1.2 Expectoration provoquée

L'expectoration provoquée est parfois utilisée chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats et uniquement en vue de réaliser une culture ou un test Xpert MTB/RIF.

L'expectoration provoquée est réalisée sous supervision médicale. L'enfant doit être surveillé au plan respiratoire pendant la procédure et les 15 minutes qui suivent. Il existe un risque de bronchospasme. Avoir du salbutamol et l'oxygène à portée de main.

Matériel

- Gants et masque de protection respiratoire
- Sonde d'aspiration (CH6,7,8)
- Pot à prélèvement de crachats
- Seringue de 50 ml
- Masque et tuyau pour nébulisateur
- Chambre d'inhalation avec masque pédiatrique (à stériliser entre chaque patient)
- Solution de chlorure de sodium hypertonique à 5% stérile (à conserver au réfrigérateur)
- Solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% (pour l'échantillon)
- Salbutamol en aérosol
- Oxygène

Technique

L'enfant doit être à jeun depuis au moins 2 heures.

- Avant la nébulisation :
 - Expliquer la procédure à l'enfant et/ou à l'accompagnateur (celui-ci doit porter un masque de protection respiratoire).
 - Placer l'enfant en position assise dans les bras de l'adulte.
 - Lui administrer 2 bouffées de salbutamol par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation, 10 minutes avant la nébulisation.
 - Préparer un pot à prélèvement.
- Nébulisation :
 - Remplir le nébulisateur avec 5 ml de solution de chlorure de sodium hypertonique à 5%.
 - Placer le masque du nébulisateur sur la bouche de l'enfant.
 - La nébulisation dure jusqu'à ce que le réservoir soit vide.
- Aspiration :
 - Faire un clapping pendant 1 à 2 minutes.
 - Nettoyer les fosses nasales.
 - Pendant l'aspiration, l'enfant est couché sur le côté, le dos tourné à l'opérateur qui se place derrière lui.
 - Monter une sonde d'aspiration sur une seringue de 50 ml. Lubrifier l'extrémité de la sonde.
 - Mesurer la distance entre le bout du nez et l'angle de la mâchoire. Insérer la sonde jusqu'à cette profondeur.
 - A l'insertion et au retrait de la sonde, tirer sur le piston de la seringue pour créer une aspiration.
 - Lorsque que la seringue est pleine d'air et de mucosités : la détacher de la sonde, purger l'air (embout vers le haut) pour ne conserver que les mucosités.
 - Pour recueillir les mucosités : prélever 2 ml de NaCl à 0,9% pour rincer la seringue puis vider son contenu dans le pot à prélèvement.

1.1.3 Tubage gastrique

Le tubage gastrique est parfois utilisé chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats ou de les induire par expectoration provoquée et uniquement en vue de réaliser une culture ou un test Xpert MTB/RIF.

Matériel

- Gants et masque de protection respiratoire
- Sonde d'aspiration (CH6,7,8)
- Pot à prélèvement de crachats
- Seringue de 50 ml
- Eau stérile

Technique

- Avant d'insérer la sonde gastrique :
 - Expliquer la procédure à l'enfant et/ou à l'accompagnateur (celui-ci doit porter un masque de protection respiratoire) ;
 - Placer l'enfant en position assise dans les bras de l'adulte.
- Poser une sonde gastrique et vérifier son emplacement.
- Aspirer pour recueillir d'abord le liquide gastrique, le placer dans le pot à crachats, puis rincer l'estomac avec 30 ml d'eau stérile et aspirer de nouveau. Ajouter le liquide d'aspiration au premier échantillon.
- Mettre en culture dans les 4 heures qui suivent le recueil de l'échantillon. Neutraliser avec 100 mg de bicarbonate de soude si les délais sont supérieurs à 4 heures.

1.2 Conservation des échantillons

Si les examens ne sont pas réalisés sur le lieu de prélèvement :

Echantillon pour examen microscopique

Réaliser les frottis dans les 3-4 jours qui suivent le prélèvement et les conserver entre-temps au réfrigérateur (2 à 8°C) et à l'abri de la lumière.

La contamination n'affecte pas le résultat mais les échantillons se liquéfient à la chaleur, ce qui rend difficile la sélection des matières mucopurulentes.

Echantillon pour culture sur milieu liquide

Conserver les échantillons au réfrigérateur (2 à 8°C) et à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser de chlorure de céthylpyrodiminium (CPC) car il est incompatible avec le MGIT.

Réaliser la mise en culture le plus rapidement possible.

Echantillon pour culture sur milieu de Lowenstein-Jensen (LJ)

– *Les échantillons peuvent être mis en culture dans les 3 jours qui suivent le prélèvement :*

Les conserver au réfrigérateur (2 à 8°C) et à l'abri de la lumière jusqu'au transport OU les transporter directement au laboratoire pour l'ensemencement.

– *Les échantillons ne peuvent être mis en culture dans les 3 jours qui suivent le prélèvement :*
Utiliser des tubes Falcon® et ajouter du CPC 1% pour conserver les échantillons jusqu'à deux semaines. Ne pas réfrigérer les échantillons contenant du CPC car celui-ci cristallise et devient inefficace.

Les échantillons contenant du CPC peuvent être inoculés sur LJ. Pour inoculation sur agar, ils nécessitent une neutralisation par une solution tampon neutralisante (Difco®).

Le CPC peut être utilisé pour les échantillons testés par Xpert MTB/RIF.

1.3 Expédition des échantillons**Transport vers un laboratoire local**

- Sans milieu de transport CPC : au réfrigérateur (2 à 8°C), à l'abri de la lumière ;
- Avec milieu de transport CPC : ne pas réfrigérer (le CPC cristalliserait, ce qui détruirait les échantillons). Conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière.

Transport aérien vers un laboratoire de référence pour culture

Les crachats sont recueillis et transportés dans des tubes de 50 ml type Falcon®, coniques, munis d'un bouchon à vis. Ils sont transportés sous le numéro UN 3373, correspondant aux « substances infectieuses de catégorie B ». Les échantillons avec CPC sont transportés à température ambiante. Si le délai de transport est inférieur à 12 heures, les tubes sans CPC peuvent aussi être expédiés à température ambiante.

Les échantillons sont conditionnés dans un triple emballage conforme à l'instruction IATA 650 :

1. Récipient primaire contenant l'échantillon : tube hermétiquement fermé et placé dans un gant de latex ;
2. Récipient secondaire destiné à protéger le récipient primaire : boîte étanche avec suffisamment de matière absorbante pour absorber la totalité de l'échantillon si le récipient primaire venait à casser ;
3. Emballage extérieur destiné à protéger le récipient secondaire, avec étiquetage UN 3373.

Renseignements à fournir :

- Récipient primaire : étiqueter le tube, inscrire le nom du patient ou son numéro d'identification, la date et le lieu du prélèvement ;
- Emballage extérieur : indiquer le nom du laboratoire destinataire, l'adresse complète (numéro, rue, code postal, localité, pays), numéro de téléphone.

Tous les échantillons doivent être accompagnés de la demande d'examen correspondante (y compris renseignements cliniques).

Remarques :

- Les procédures d'expédition des souches bactériennes obtenues après culture sont différentes, plus complexes et en pratique rarement réalisables. Les cultures sont des « substances infectieuses de catégorie A » (UN 2814).
- Pour une description détaillée des procédures, se référer au *Catalogue médical MSF, volume 4*.

Annexe 2. Préparation des frottis de crachats

2.1 Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud

Matériel

- Gants et masque de protection
- Eau distillée ou filtrée
- Fuchsine basique phéniquée
- Alcool-acide à 3% (éthanol + acide chlorhydrique)
- Bleu de méthylène à 0,3%

Technique

- Recouvrir complètement la lame de fuchsine (après avoir filtrer la fuchsine).
- Chauffer doucement la lame. Dès l'apparition des premières vapeurs, compter 5 minutes en maintenant l'émission de vapeurs sans faire bouillir ni assécher la lame.
- Rincer délicatement la lame à l'eau distillée ou filtrée jusqu'à ce que le liquide de rinçage soit incolore, égoutter.
- Recouvrir la lame avec une solution alcool-acide à 3%, laisser agir 3 minutes et égoutter. Répéter l'opération 2 à 3 fois, jusqu'à ce que la lame soit complètement décolorée.
- Rincer la lame à l'eau distillée ou filtrée, égoutter.
- Recouvrir la lame de bleu de méthylène à 0,3% et laisser agir 1 minute.
- Rincer délicatement la lame à l'eau distillée ou filtrée jusqu'à ce que le liquide de rinçage soit incolore et laisser sécher à l'air.

Lecture

Une lame doit être examinée pendant 15 minutes en moyenne (au moins 300 champs), par un technicien expérimenté, avant de rendre un résultat négatif. Un technicien peut difficilement lire plus de 20-25 lames par jour sans que la qualité en pâtisse.

Les bacilles tuberculeux sont colorés en rouge vif sur fond bleu, droits ou légèrement incurvés, disposés par groupe de 3 à 10.

Enregistrement des résultats

Il existe deux échelles de quantification : celle de l'Organisation mondiale de la Santé et de l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (WHO-IUATLD) et celle de l'US Centre of Disease Control et de l'American Thoracic Society (CDC-ATS). Chaque champ est un champ au fort grossissement (CFG).

Echelle de quantification WHO-IUATLD

Nombre de BAAR*	Notation du résultat
Pas de BAAR	0
1–9 BAAR pour 100 champs	Rares (noter le nombre de BAAR)
10–99 BAAR pour 100 champs	1+
1–10 BAAR par champ	2+
Plus de 10 BAAR par champ	3+

* bacille acido-alcool résistants

Noter que 1-9 BAAR pour 100 CFG est rapporté comme "rares" et le nombre exact de BAAR doit être mentionné. Par exemple, "rares 3" signifie qu'il y a 3 BAAR pour 100 CFG, à ne pas confondre avec "BAAR 3+". Les résultats "rares" sont considérés comme des résultats positifs.

Echelle de quantification CDC-ATS

Nombre de BAAR	Notation du résultat
0	Négatif
1–2 BAAR pour 300 champs	+/-
1–9 BAAR pour 100 champs	+
1–9 BAAR pour 10 champs	++
1–9 BAAR pour 1 champ	+++
Plus de 9 BAAR pour 1 champ	++++

2.2 Coloration à l'auramine O

Matériel

- Gants et masque de protection
- Eau distillée ou filtrée
- Solution d'auramine O à 1%
- Alcool-acide à 0,5%
- Solution de permanganate de potassium à 0,5%
- Microscope à fluorescence (ou dispositif LED à adapter sur un microscope standard)

Technique

- Couvrir la lame d'auramine O à 0,1% ; la laisser colorer pendant 15 minutes en s'assurant qu'elle reste recouverte de solution.
- Rincer la lame à l'eau distillée ou filtrée jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit claire et égoutter. Ne pas utiliser d'eau chlorée pour éviter de perturber la lecture de fluorescence.
- Couvrir la préparation d'alcool-acide à 0,5% pendant 2 minutes pour la décolorer.
- Rincer la lame à l'eau distillée ou filtrée et égoutter.
- Couvrir la préparation de permanganate de potassium à 0,5% ; la laisser colorer 2 minutes. Il est essentiel de respecter le temps de coloration, un dépassement du temps de coloration peut diminuer la fluorescence des BAAR.
- Rincer à l'eau distillée ou filtrée et égoutter. Essuyer le dos de la lame avec une serviette en papier propre.
- Laisser sécher la lame à l'air. Lire le plus rapidement possible après coloration.

Remarque : pour contrôler la qualité de la coloration, il faut inclure au moins un frottis connu comme étant positif dans le lot.

Lecture

- Toujours lire la lame du contrôle positif en premier. Si le contrôle positif n'est pas positif (pas de fluorescence), ne pas lire les frottis des patients, recolorer le lot.
- Examiner l'aspect du frottis : fond noir sans débris ni artefacts.
- Lire une longueur du frottis (environ 40 champs).

Enregistrement des résultats

Nombre de BAAR	Notation du résultat
0 BAAR pour 1 longueur	Négatif
1–19 BAAR pour 1 longueur	Rares (noter le nombre de BAAR)
20–199 BAAR pour 1 longueur	1+
5–50 BAAR pour 1 champ	2+
Plus de 50 BAAR pour 1 champ	3+

Remarques :

- Les lames doivent être lues par un laborantin entraîné (les artéfacts sont fréquents).
- La fluorescence reste stable pendant seulement 3 jours, quand la lame est protégée de la lumière. Le contrôle qualité doit être organisé en conséquence.

2.3 Sédimentation à l'eau de Javel

Matériel

- Gants et masque de protection
- Tube de 15 ml en plastique conique, avec bouchon à vis
- Eau de Javel à 3,5% (12° chl)^a
- Vortex (facultatif)
- Pipettes
- Lames

Technique

- Placer le crachat dans le tube de 15 ml.
- Ajouter une quantité égale d'eau de Javel à 3,5%.
- Fermer hermétiquement le tube, agiter énergiquement jusqu'à ce que le mélange soit homogène.
- Laisser sédimenter à température ambiante pendant 15 à 18 heures.
- A l'aide d'une pipette, transférer avec précaution le surnageant dans une poubelle contenant une solution de chlore à 1%.
- Mélanger le culot avec le liquide restant.
- Placer 2 gouttes de sédiment sur une lame.
- Réaliser l'étalement et laisser sécher à l'air, en position horizontale.
- Lorsque l'étalement est complètement sec, le fixer en passant la lame 3 fois sur une flamme.

^a Vérifier la concentration réelle en chlore actif dans l'eau de Javel avec un pool testeur.

Annexe 3. Xpert MTB/RIF

Le test Xpert MTB/RIF est basé sur la PCR semi-nichée en temps réel pour la détection simultanée de *M. tuberculosis* (MTB) et des mutations du gène *rpoB* associées à une résistance à la rifampicine.

L'instrument Xpert MTB/RIF automatise tous les aspects de l'analyse PCR en temps réel, avec des résultats disponibles en 2 heures.

3.1 Traitement des échantillons

Le test peut être réalisé sur des échantillons de crachats frais ou sur des échantillons de crachats décontaminés avant mise en culture.

Echantillon de crachats frais

- Demander au patient de se rincer la bouche deux fois avant de recueillir l'échantillon.
- Recueillir au minimum 1,5 ml de crachats de bonne qualité.
- Suivre la procédure ci-dessous :

Procédure Xpert MTB/RIF*

Etape 1	Etape 2	Etape 3
 <p>Ajouter le réactif à l'échantillon en respectant un rapport de 2:1 (v/v) et agiter 10 à 20 fois. Conserver l'échantillon à température ambiante pendant 15 minutes ; pendant l'incubation, agiter de nouveau l'échantillon 10 à 20 fois.</p>	 <p>A l'aide d'une pipette, transférer l'échantillon dilué dans une cartouche.</p>	 <p>Insérer la cartouche dans la machine et commencer le test.</p>

* Source : National Health Laboratory Services, Afrique du Sud.

A partir d'un échantillon de crachats décontaminé

- Les culots sont préparés selon les procédures standards de décontamination (NALC-NaOH) et remis en suspension dans du tampon phosphate.
- S'assurer d'avoir 0,5 ml pour réaliser le test ; ajouter 1,5 ml de réactif pour 0,5 ml de culot remis en suspension.
- Suivre la procédure ci-dessus.

3.2 Interprétation des résultats

La performance du test est assurée par 2 contrôles internes :

- Contrôle du traitement de l'échantillon (CTE) : assure un traitement adéquat et surveille la présence d'inhibition.
- Contrôle de la sonde : vérifie que les étapes des tests se déroulent correctement (réhydratation, remplissage de la cartouche, etc.).

Lorsque le test est terminé, l'écran peut afficher :

- "MTB détecté" exprimée par niveaux (plus le niveau est élevé, plus la quantité de MTB détectée dans l'échantillon est importante) ou "MTB non détecté" ;
- Résultats résistance RIF exprimés en "détecté", "non détecté" ou "indéterminé", uniquement si MTB est détecté.

Autres résultats possibles :

- Non valide : MTB non valide et échec du CTE pour différentes raisons, p.ex. inhibition ;
- Erreur : pas de résultat MTB, pas de résultat CTE, échec du contrôle de la sonde ; échec d'un composant du système ;
- Pas de résultat : p.ex. test interrompu pendant le traitement de l'échantillon.

3.3 Conservation des échantillons et cartouches

Echantillons

- Pour une période ≤ 3 jours : conserver à 35°C maximum. Une chaîne du froid n'est pas indispensable jusqu'à 3 jours après le prélèvement car pendant cette période, la prolifération de la flore normale n'a pas d'impact négatif sur le résultat du test. Toutefois, si une chaîne du froid est disponible, conserver les échantillons entre 2 et 8°C, afin d'améliorer leur conservation.
- Pour une période de 4 à 10 jours : conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C.
Si les échantillons sont utilisés pour réaliser d'autres tests (examen microscopique et/ou culture), respecter les conditions de conservation requises en vue d'une microscopie ou culture.
Le CPC n'interfère pas avec le test Xpert MTB/RIF.

Cartouches

- Entre 2 et 28°C.
- Utiliser la cartouche dans les 30 minutes qui suivent l'ouverture du couvercle de la cartouche.
- Les cartouches sont stables 7 jours après l'ouverture de l'emballage.

3.4 Aspects logistiques

Energie

L'instrument GeneXpert demande une alimentation électrique constante et stable. Prévoir une unité de secours (UPS) de 800 VA pour chaque instrument.

Température de fonctionnement

La température ambiante recommandée pour le fonctionnement de l'instrument GeneXpert est de 15 à 30°C maximum. Envisager l'air conditionné pour maintenir la température dans les limites recommandées par le fabricant si les conditions climatiques l'exigent.

Étalonnage

Les modules GeneXpert requièrent un étalonnage annuel, qui doit être réalisé par un prestataire de services autorisé ou en échangeant les modules. Négocier avec le fournisseur un contrat de vente détaillé et un plan d'assistance garantissant l'entretien, l'étalonnage, la réparation et le remplacement du matériel (si nécessaire).

Péréemption des cartouches et réactifs

12 mois à compter de la date de production.

Espace nécessaire pour le stockage

Chaque kit contient 10 cartouches et tous les réactifs nécessaires pour réaliser 10 tests. Le kit a les dimensions suivantes : 27 x 20 x 17 cm ; poids : 800 g.

Espace nécessaire au laboratoire

L'instrument GeneXpert IV (4 modules permettant le traitement de 4 échantillons simultanément) a les dimensions suivantes :

29,8 cm de large ; 35,6 cm de haut ; 31,1 cm de profondeur ; poids : 12 kg.

Il est conçu pour une utilisation à l'intérieur de locaux.

Prévoir au moins 5 cm de dégagement de chaque côté de l'appareil pour assurer une ventilation adéquate.

Ne pas placer l'instrument près des bouches de ventilation d'autres instruments ou unités de traitement d'air.

Sécurité

Mêmes mesures de protection personnelle que pour la microscopie, y compris port de gants et de masques de protection respiratoire.

Gestion des déchets

Même procédure que pour l'élimination des pots à prélèvement de crachats. Les tests Xpert MTB/RIF génèrent plus de déchets que la microscopie des crachats.

3.5 Valeurs prédictives pour la détection de la résistance à la rifampicine avec le test Xpert MTB/RIF

La valeur prédictive positive (VPP) est définie comme la proportion de sujets présentant un résultat positif qui sont réellement positifs. Une VPP élevée signifie que lorsque le test donne un résultat positif, ce résultat est très probablement correct. La valeur prédictive négative (VPN) est définie comme la proportion de sujets présentant un résultat négatif qui sont réellement négatifs. Une VPN élevée signifie que lorsque le test donne un résultat négatif, ce résultat est très probablement correct. La VPP et la VPN sont influencées par la prévalence de la maladie dans la population testée.

Valeurs prédictives selon la prévalence de la résistance à la rifampicine

Source : Organisation mondiale de la Santé. Mise en œuvre rapide du test diagnostique Xpert MTB/RIF1¹.

Prévalence de la résistance à la rifampicine	VPP	VPN	Vrais positifs*	Faux négatifs*	Faux positifs*	Vrais négatifs*
1%	32,4%	99,9%	9,5	0,5	19,8	970,2
2%	49,2%	99,9%	19	1	19,6	960,4
3%	59,5%	99,8%	28,5	1,5	19,4	950,6
4%	66,4%	99,8%	38	2	19,2	940,8
5%	71,4%	99,7%	47,5	2,5	19	931
6%	75,2%	99,7%	57	3	18,8	921,2
7%	78,1%	99,6%	66,5	3,5	18,6	911,4
8%	80,5%	99,6%	76	4	18,4	901,6
9%	82,4%	99,5%	85,5	4,5	18,2	891,8
10%	84,1%	99,4%	95	5	18	882
11%	85,4%	99,4%	104,5	5,5	17,8	872,2
12%	86,6%	99,3%	114	6	17,6	862,4
13%	87,7%	99,2%	123,5	6,5	17,4	852,6
14%	88,5%	99,2%	133	7	17,2	842,8
15%	89,3%	99,1%	142,5	7,5	17	833
20%	92,2%	98,7%	190	10	16	784
25%	94,1%	98,3%	237,5	12,5	15	735

* Comparaison de la sensibilité (95%) et de la spécificité (98%) de la détection de la résistance à la rifampicine avec le test Xpert MTB/RIF, par rapport à une méthode de référence (culture).

Annexe 4. Aspiration cytologique à l'aiguille fine (FNAC)

L'aspiration cytologique à l'aiguille fine (ou ponction-aspiration ganglionnaire) consiste à prélever du suc ganglionnaire dans un ganglion lymphatique. Le matériel obtenu est déposé sur des lames et préparé pour l'examen microscopique.

2 lames sont colorées au Giemsa^{a2}, à la recherche de caséum, granulome, cellules géantes et cellules épithélioïdes ou histiocytes, et 1 ou 2 lames sont colorées selon la méthode de Ziehl-Neelsen, à la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR).

Matériel

- Aiguille 23 G (dans quelques rares cas, il est possible d'utiliser une 19G)
- Seringue de 10 ml
- 2 lames pour le Giemsa + 1 ou 2 lame pour le Ziehl-Neelsen
- Polyvidone iodée à 10%, compresses stériles, gants

Technique de prélèvement

- Désinfecter le site de ponction.
- Adapter l'aiguille à la seringue ; introduire profondément l'aiguille dans le ganglion.
- Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, tirer le piston de la seringue pour maintenir une pression négative.
- Aspirer rapidement, en imprimant à l'aiguille des mouvements de va-et-vient pour permettre au suc ganglionnaire de pénétrer l'aiguille.
- Arrêter d'aspirer lorsque du sang et du suc apparaissent dans l'embout de l'aiguille. Essayer d'aspirer suffisamment de suc, la spécificité et la sensibilité du diagnostic sont influencées par le volume de suc aspiré.
- Relâcher la pression négative avant de retirer l'aiguille du ganglion. Ne pas aspirer en retirant l'aiguille, pour ne pas disperser le prélèvement dans le corps de la seringue ni le mélanger à du sang périphérique en traversant la peau.

Préparation de la lame

La lame doit être identifiée avant l'aspiration et préparée immédiatement après.

- Détacher l'aiguille de la seringue immédiatement après l'aspiration.
- Remplir d'air la seringue (l'aiguille est toujours détachée de la seringue).

Préparer l'étalement :

- *Giemsa*
 - Reconnecter l'aiguille à la seringue. Pousser doucement sur le piston pour déposer une petite goutte de matériel sur une extrémité de la lame (si le suc est déposé au centre, l'étalement sera difficile à réaliser).
 - Couvrir la préparation d'une autre lame.
 - Faire glisser doucement les 2 lames l'une contre l'autre, en directions opposées, de façon à étirer complètement le matériel entre les lames. Ne pas appuyer fortement sur les lames pour ne pas écraser les cellules.
 - Laisser sécher les lames à l'air.
 - Fixer les frottis au méthanol lorsqu'ils sont complètement secs.
 - Réaliser la coloration.

^a Le « golden standard » pour le diagnostic de la TB à partir de prélèvements tissulaires est la coloration à l'hématoxyline-éosine mais la coloration de Giemsa peut être une alternative dans les régions isolées où l'équipement est limité.

– *Ziehl-Neelsen*

- Déposer une petite goutte de matériel sur la lame.
- Réaliser un frottis ni trop fin ni trop épais.
- Laisser sécher à l'air.
- Fixer le frottis à la flamme lorsqu'il est complètement sec.
- Réaliser la coloration.

Lecture de la lame colorée au Giemsa

Sur chaque lame, un ou plusieurs éléments suivants peuvent être identifiés :

- Foyer central de nécrose caséuse (caséum) : substance rosée, homogène, dépourvue de cellules.
- Granulome : amas de cellules épithélioïdes, entourées d'une couronne lymphocytaire, avec ou sans nécrose caséuse.
- Cellules épithélioïdes : cellules allongées, noyau réiniforme à chromatine finement granulaire entouré d'un cytoplasme rosé.
- Cellules géantes : cellules gigantesques et multinucléées.

Remarques :

- Il est préférable de rechercher le granulome et la nécrose avec les objectifs x10 et x40 puis les cellules épithélioïdes et géantes avec l'objectif x100.
- L'observation des frottis doit être effectuée par une personne compétente en cytologie. Les lames doivent être envoyées au laboratoire de cytologie de référence, pour contrôle-qualité ou confirmation du résultat.
- La qualité de l'échantillon et de la préparation sont essentielles. Le frottis doit être réalisé par un technicien expérimenté.

Annexe 5. Estimation des protéines

5.1 Réaction de Pandy

La réaction de Pandy permet de mettre en évidence une augmentation des protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR).

La concentration normale des protéines dans le LCR est de 0,20 à 0,45 g/litre.

Le test de Pandy est positif si la concentration de protéines est supérieure à 0,45 g/litre.

Matériel

- Gants
- Réactif de Pandy
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger conique en verre ou tube à essai
- Pipettes de 1 ml

Préparation de 500 ml de réactif de Pandy

Le réactif de Pandy est une solution saturée de phénol.

- Verser 30 g de phénol dans un flacon de 1000 ml.
- Ajouter 500 ml d'eau distillée et agiter énergiquement.
- Laisser reposer une journée.
- Vérifier qu'il reste bien du phénol non dissout :
S'il en reste, filtrer : la solution est prête.
Si le phénol est dissout en totalité, rajouter 10 g de phénol et attendre encore une journée avant de filtrer.

Le réactif de Pandy est hautement corrosif et toxique :

- Indiquer « corrosif » et « toxique » sur l'étiquette du flacon.
- Se laver les mains après préparation.

Technique

- Placer 1 ml de réactif de Pandy dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une à une, 3 gouttes de LCR.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Pandy positive ;
- Absence de précipité blanc : réaction de Pandy négative.

5.2 Réaction de Rivalta

La réaction de Rivalta permet de mettre en évidence une augmentation des protéines dans les fluides corporels (liquide pleural, ascite).

La réaction est positive si la concentration de protéines est supérieure à 30 g/litre.

Matériel

- Gants
- Réactif de Rivalta
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger conique en verre ou tube à essai
- Pipette de 5 ml

Préparation de 100 ml de solution de Rivalta

- Verser 50 ml d'eau distillée dans une éprouvette de 100 ml graduée.
- A l'aide d'une pipette de 5 ml, ajouter 3 ml d'acide acétique glacial et remplir l'éprouvette avec les 50 ml d'eau distillée restants, jusqu'à la marque 100 ml.
- Verser la solution dans un flacon.

Technique

- Verser 2 ml de solution de Rivalta dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une par une, 3 gouttes de liquide pleural/ascite.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Rivalta positive ;
- Absence de précipité blanc : réaction de Rivalta négative.

Annexe 6. Dosage de l'adénosine désaminase (ADA)

L'adénosine désaminase est une enzyme nécessaire à la maturation et à la différenciation des cellules lymphoïdes et un marqueur indirect pour le diagnostic de la TB dans les liquides pleural et péritonéal.

Le dosage de l'ADA n'est pas très largement répandu mais si l'on dispose un spectrophotomètre², l'examen est relativement facile à réaliser et peu coûteux. Il existe des kits pour réaliser le test (*Catalogue médical MSF, volume 4*).

Liquide pleural

La valeur de l'ADA dans le liquide pleural est typiquement supérieure à 50 U/litre. Une pleurésie d'origine tuberculeuse est beaucoup moins probable si la valeur est inférieure à 40 U/litre. La spécificité augmente si la valeur est supérieure à 50 et si le ratio lymphocyte-neutrophile est supérieur à 0,75³.

Liquide péritonéal

Une méta-analyse suggère qu'une TB est probable pour une valeur supérieure à 39 U/litre⁴. Toutefois, la sensibilité de l'ADA dans le liquide péritonéal est considérablement plus faible chez les patients atteints de cirrhose.

Remarques :

- Les patients infectés par le VIH et les patients déjà sous traitement antituberculeux peuvent avoir des niveaux d'ADA diminués.
- L'intérêt du dosage de l'ADA dans le liquide céphalorachidien est limité.

Annexe 7. Poste de travail ventilé et enceinte de sécurité microbiologique (ESM)

7.1 Poste de travail ventilé

Le poste de travail ventilé permet de préparer les **échantillons de crachats pour microscopie et tests Xpert MTB/RIF** dans un environnement sécurisé. Il est utilisé lorsque la ventilation naturelle est insuffisante. Il est posé sur un plan de travail et est constitué d'une boîte rectangulaire équipée d'un conduit sur l'extérieur, connecté à un ventilateur d'extraction.

Le poste de travail ventilé n'a pas de filtre et ne protège pas l'échantillon. Il ne doit pas être utilisé pour réaliser des cultures.

7.2 ESM de classe II

L'ESM de classe II protège l'opérateur, l'environnement et l'échantillon manipulé à l'intérieur de l'enceinte.

L'air de la pièce, et l'air circulant à l'intérieur de l'enceinte, sont entraînés par un courant descendant à travers une grille puis filtrés au travers d'un filtre HEPA, ce qui protège à la fois l'opérateur et le produit. L'air sortant est filtré au travers d'un filtre HEPA de manière à protéger l'environnement.

Une ESM de classe II est nécessaire pour réaliser des **cultures**.

Remarques :

- Les ESM de classe I ne sont pas adaptées à la préparation des cultures et les postes de travail ventilés suffisent pour la microscopie et les tests Xpert MTB/RIF. Par conséquent, leur utilisation n'est pas recommandée dans ce manuel.
- Les ESM de classe III ne sont habituellement pas utilisées pour la TB.

Annexe 8a. Posologies journalières des anti-TB avec les ADF (nouvelles ADF pédiatriques)

Phase d'attaque

Poids (kg)	Formulations pédiatriques		Formulations pour adultes		
	HZR 50/150/75	E 100	E 400	H 100	EHZR 275/75/400/150
4	1 cp	1 cp			
5	1 cp	1 cp			
6	1 cp	1 cp			
7	1 cp	1 cp			
8	2 cp	2 cp			
9	2 cp	2 cp			
10	2 cp	2 cp			
11	2 cp	2 cp			
12	3 cp	3 cp			
13	3 cp	3 cp			
14	3 cp	3 cp			
15	3 cp	3 cp			
16	4 cp	–	1 cp		
17	4 cp	–	1 cp		
18	4 cp	–	1 cp		
19	4 cp	–	1 cp		
20	4 cp	–	1 cp		
21	4 cp	–	1 cp		
22	4 cp	–	1 cp		
23	–	–	–	1 cp	2 cp
24	–	–	–	1 cp	2 cp
25	–	–	–	1 cp	2 cp
26	–	–	–	1 cp	2 cp
27	–	–	–	1 cp	2 cp
28	–	–	–	1 cp	2 cp
29	–	–	–	1 cp	2 cp
30-34	–	–	–	–	2 cp
35-39	–	–	–	–	2 ½ cp
40-54	–	–	–	–	3 cp
55-70	–	–	–	–	4 cp
> 70	–	–	–	–	5 cp

Par exemple :

- Un enfant de 9 kg prend 2 cp de HZR (50 mg/150 mg/75 mg) + 2 cp d'E (100 mg) une fois par jour.
- Un enfant de 20 kg prend 4 cp de HZR (50 mg/150 mg/75 mg) + 1 cp d'E (400 mg) une fois par jour.

PRENDRE LES COMPRIMES A JEUN.

Phase d'entretien

Poids (kg)	Formulation pédiatrique	Formulation pour adultes
	HR 50/75	HR 75/150
4	1 cp	
5	1 cp	
6	1 cp	
7	1 cp	
8	2 cp	
9	2 cp	
10	2 cp	
11	2 cp	
12	3 cp	
13	3 cp	
14	3 cp	
15	–	2 cp
16	–	2 cp
17	–	2 cp
18	–	2 cp
19	–	2 cp
20	–	2 cp
21	–	2 cp
22	–	3 cp
23	–	3 cp
24	–	3 cp
25	–	3 cp
26	–	3 cp
27	–	3 cp
28	–	3 cp
29	–	3 cp
30-34	–	2 cp
35-39	–	2 ½ cp
40-54	–	3 cp
55-70	–	4 cp
> 70	–	5 cp

	Dose journalière - Patients < 30 kg	Dose journalière - Patients ≥ 30 kg
E	15 à 25 mg/kg/jour en une prise	15 à 25 mg/kg/jour en une prise
H	7 à 15 mg/kg/jour en une prise	4 à 6 mg/kg/jour en une prise
Z	30 à 40 mg/kg/jour en une prise	20 à 30 mg/kg/jour en une prise
R	10 à 20 mg/kg/jour en une prise	8 à 12 mg/kg/jour en une prise

Annexe 8b. Posologies journalières des anti-TB avec les ADF (anciennes ADF pédiatriques)

Phase d'attaque

Poids (kg)	Formulations pédiatriques		Formulations pour adultes		
	HZR 30/150/60	E 100	E 400	H 100	EHZR 275/75/400/150
4	1 cp	1 cp			
5	1 cp	1 cp			
6	2 cp	1 cp			
7	2 cp	1 cp			
8	2 cp	2 cp			
9	2 cp	2 cp			
10	3 cp	2 cp			
11	3 cp	2 cp			
12	3 cp	2 cp			
13	3 cp	2 cp			
14	3 cp	2 cp			
15	4 cp	3 cp			
16	4 cp	3 cp			
17	4 cp	3 cp			
18	4 cp	3 cp			
19	5 cp	3 cp			
20	5 cp	–	1 cp		
21	5 cp	–	1 cp		
22	5 cp	–	1 cp		
23	–	–	–	1 cp	2 cp
24	–	–	–	1 cp	2 cp
25	–	–	–	1 cp	2 cp
26	–	–	–	1 cp	2 cp
27	–	–	–	1 cp	2 cp
28	–	–	–	1 cp	2 cp
29	–	–	–	1 cp	2 cp
30-34	–	–	–	–	2 cp
35-39	–	–	–	–	2 ½ cp
40-54	–	–	–	–	3 cp
55-70	–	–	–	–	4 cp
> 70	–	–	–	–	5 cp

Par exemple :

- Un enfant de 9 kg prend 2 cp de HZR (30 mg/150 mg/60 mg) + 2 cp d'E (100 mg) une fois par jour.
- Un enfant de 20 kg prend 5 cp de HZR (30 mg/150 mg/60 mg) + 1 cp d'E (400 mg) une fois par jour.

PRENDRE LES COMPRIMES A JEUN.

Phase d'entretien

Poids (kg)	Formulation pédiatrique	Formulation pour adultes
	HR 30/60	HR 75/150
4	1 cp	
5	1 cp	
6	2 cp	
7	2 cp	
8	2 cp	
9	2 cp	
10	3 cp	
11	3 cp	
12	3 cp	
13	3 cp	
14	3 cp	
15	–	2 cp
16	–	2 cp
17	–	2 cp
18	–	2 cp
19	–	2 cp
20	–	2 cp
21	–	2 cp
22	–	3 cp
23	–	3 cp
24	–	3 cp
25	–	3 cp
26	–	3 cp
27	–	3 cp
28	–	3 cp
29	–	3 cp
30-34	–	2 cp
35-39	–	2 ½ cp
40-54	–	3 cp
55-70	–	4 cp
> 70	–	5 cp

	Dose journalière - Patients < 30 kg	Dose journalière - Patients ≥ 30 kg
E	15 à 25 mg/kg/jour en une prise	15 à 25 mg/kg/jour en une prise
H	7 à 15 mg/kg/jour en une prise	4 à 6 mg/kg/jour en une prise
Z	30 à 40 mg/kg/jour en une prise	20 à 30 mg/kg/jour en une prise
R	10 à 20 mg/kg/jour en une prise	8 à 12 mg/kg/jour en une prise

Annexe 9. Utilisation des antituberculeux et instructions aux patients

GROUPE 1

Isoniazide
Rifampicine
Pyrazinamide
Ethambutol
Rifabutine

GROUPE 2

Streptomycine
Kanamycine
Amikacine
Capréomycine

GROUPE 3

Lévofloxacine
Moxifloxacine
Ofloxacine

GROUPE 4

Ethionamide/prothionamide
Cyclosérine
Acide para-aminosalicylique

GROUPE 5

Clofazimine
Linézolide
Amoxicilline/acide clavulanique

Instructions aux patients

Patients sous traitement de première ligne
Patients traités pour une tuberculose pharmacorésistante

ISONIAZIDE (H)

Action thérapeutique

- Antibactérien ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimés à 100 mg et 300 mg
- Solution orale à 50 mg/5 ml

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 10 mg/kg/jour (7 à 15 mg/kg/jour) en une prise
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 5 mg/kg/jour (4 à 6 mg/kg/jour) en une prise
- Dose maximale : 300 mg/jour

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - neuropathies périphériques, en particulier chez les patients dénutris, alcooliques, diabétiques ou infectés par le VIH ; les femmes enceintes ou allaitantes ; les insuffisants rénaux et patients ayant une maladie hépatique chronique ; les patients sous isoniazide à haute dose ;
 - troubles hépatiques, en particulier chez les patients alcooliques, sous rifampicine, de plus de 35 ans ;
 - réactions d'hypersensibilité ; réactions psychotiques.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Chapitre 9 et Annexe 10.
- Administrer avec prudence et sous surveillance chez les patients sous phénytoïne, carbamazépine, benzodiazépines (risque de toxicité), warfarine (risque de saignement), cyclosérine (majoration du risque de neuropathies périphériques, somnolence, vertiges).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) chez les patients à risque de neuropathies périphériques (enfant : 5 à 10 mg/jour ; adulte : 10 mg/jour).
- *Grossesse et allaitement* : pas de contre-indication. Pour prévenir les neuropathies périphériques, administrer de la pyridoxine (10 mg/jour). Supplémenter l'enfant en pyridoxine (5 mg/jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun.
- Eviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour les patients sous traitement de première ligne, administrer l'isoniazide sous forme d'association à dose fixe.
- L'isoniazide est un antituberculeux du Groupe 1 mais il appartient au Groupe 5 lorsqu'il est donné à haute dose (16 à 20 mg/kg/jour).
- *Conservation* : température inférieure à 30°C –  – 

ISONIAZIDE

Posologie

- Patient < 30 kg : 7 à 15 mg/kg/jour en une prise
- Patient ≥ 30 kg : 4 à 6 mg/kg/jour en une prise
- Dose maximale : 300 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 300 mg	Comprimé 100 mg	Solution orale 50 mg/5 ml
5	35-75	–	–	5 ml
6	42-90	–	–	6 ml
7	49-105	–	–	7 ml
8	56-120	–	–	8 ml
9	63-135	–	–	9 ml
10	70-150	–	–	10 ml
11	77-165	–	–	11 ml
12	84-180	–	–	12 ml
13	91-195	–	–	13 ml
14	98-210	–	–	14 ml
15	105-225	–	–	15 ml
16	112-240	–	2 cp	–
17	119-255	–	2 cp	–
18	126-270	–	2 cp	–
19	133-285	–	2 cp	–
20	140-300	–	2 cp	–
21	147-300	1 cp	–	–
22	154-300	1 cp	–	–
23	161-300	1 cp	–	–
24	168-300	1 cp	–	–
25	175-300	1 cp	–	–
26	182-300	1 cp	–	–
27	189-300	1 cp	–	–
28	196-300	1 cp	–	–
29	203-300	1 cp	–	–
30-35	150	½ cp	–	–
36-45	200	–	2 cp	–
46-55	300	1 cp	–	–
56-70	300	1 cp	–	–
> 70	300	1 cp	–	–

RIFAMPICINE (R)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des rifamycines) ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimés ou gélules à 150 mg et 300 mg
- Il existe aussi une suspension orale à 100 mg/5 ml.

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 mg/kg/jour (10 à 20 mg/kg/jour) en une prise
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 10 mg/kg/jour (8 à 12 mg/kg/jour) en une prise
- Dose maximale : 600 mg/jour

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'ictère ou en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Eviter ou administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère (ne pas dépasser 8 mg/kg/jour).
- Ne pas associer avec la bédaquiline. Chez les patients sous névirapine, indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, remplacer la rifampicine par la rifabutine.
- Peut provoquer :
 - coloration rouge-orangé des sécrétions/selles ;
 - troubles digestifs, céphalées, somnolence, troubles hépatiques ;
 - thrombocytopénie, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Chapitre 9 et Annexe 10.
- La rifampicine réduit l'effet de nombreux médicaments (anti-infectieux, certains antirétroviraux, certaines hormones, antidiabétiques, corticoïdes, phénytoïne, etc.) :
 - Chez les femmes sous contraception, utiliser la médroxyprogestérone injectable ou une contraception non hormonale ou, en dernier recours, un contraceptif oral contenant 50 µg d'éthinylestradiol.
 - Chez les patients sous fluconazole, respecter un intervalle de 12 heures entre l'administration de la rifampicine (matin) et du fluconazole (soir).
 - Pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- *Grossesse et allaitement* : pas de contre-indication. Si la rifampicine est utilisée en fin de grossesse, administrer de la phytoménadione (vitamine K) à la mère et au nouveau-né pour réduire le risque de troubles hémorragiques.

Surveillance

- Surveillance clinique, tests hépatiques chez les patients âgés et en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun, sans aliments.
- Coloration rouge-orangé (normale, sans conséquence) des urines, selles, sueur, salive, crachats, larmes, etc.).

Remarques

- Pour les patients sous traitement de première ligne, administrer la rifampicine sous forme d'association à dose fixe.
- Conservation : température inférieure à 30°C –  – 

RIFAMPICINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 10 à 20 mg/kg/jour en une prise à jeun
- Patient ≥ 30 kg : 8 à 12 mg/kg/jour en une prise à jeun
- Dose maximale : 600 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé ou capsule 300 mg	Comprimé 150 mg ^a	Suspension orale 100 mg/5 ml
5	50-100	–	–	4 ml
6	60-120	–	–	5 ml
7	70-140	–	–	5 ml
8	80-160	–	–	6 ml
9	90-180	–	–	7 ml
10	100-200	–	–	8 ml
11	110-220	–	1 cp	–
12	120-240	–	1 cp	–
13	130-260	–	1 ½ cp	–
14	140-280	–	1 ½ cp	–
15	150-300	–	1 ½ cp	–
16	160-320	1 cp	–	–
17	170-340	1 cp	–	–
18	180-360	1 cp	–	–
19	190-380	1 cp	–	–
20	200-400	1 cp	–	–
21	210-420	1 cp	–	–
22	220-440	1 cp	–	–
23	230-460	1 cp	–	–
24	240-480	1 cp	–	–
25	250-500	1 cp	–	–
26	260-520	1 cp	–	–
27	270-540	1 cp	–	–
28	280-560	1 cp	–	–
29	290-580	1 cp	–	–
30-35	300	1 cp	–	–
36-45	450	1 ½ cp	–	–
46-55	450	1 ½ cp	–	–
56-70	600	2 cp	–	–
> 70	600	2 cp	–	–

^a Si seules les capsules de 150 mg sont disponibles : 1 capsule/jour chez les enfants de 8 à 15 kg.

PYRAZINAMIDE (Z)

Action thérapeutique

- Antibactérien ; activité stérilisante et bactéricide

Présentation

- Comprimé à 400 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 35 mg/kg/jour (30 à 40 mg/kg/jour) en une prise
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 25 mg/kg/jour (20 à 30 mg/kg/jour) en une prise
- Dose maximale : 2000 mg/jour
- Insuffisance rénale : 25 mg/kg/dose, 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité au pyrazinamide, insuffisance hépatique sévère, goutte aiguë.
- Peut provoquer : goutte et arthralgies, troubles hépatiques, photosensibilité, rash, troubles digestifs, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Chapitre 9 et Annexe 10.
- *Grossesse* : l'innocuité du pyrazinamide n'est pas formellement établie au cours du premier trimestre. Toutefois, compte-tenu de la gravité de la maladie, il peut être utilisé pendant toute la grossesse.
- *Allaitement* : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- Pour les patients sous traitement de première ligne, administrer le pyrazinamide sous forme d'association à dose fixe.
- *Conservation* : température inférieure à 30°C –  – 

PYRAZINAMIDE

Posologie

- Patient < 30 kg : 30 à 40 mg/kg/jour en une prise
- Patient ≥ 30 kg : 20 à 30 mg/kg/jour en une prise
- Dose maximale : 2000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg
5	150-200	½ cp
6	180-240	½ cp
7	210-280	½ cp
8	240-320	¾ cp
9	270-360	¾ cp
10	300-400	1 cp
11	330-440	1 cp
12	360-480	1 cp
13	390-520	1 cp
14	420-560	1 cp
15	450-600	1 ½ cp
16	480-640	1 ½ cp
17	510-680	1 ½ cp
18	540-720	1 ½ cp
19	570-760	1 ½ cp
20	600-800	1 ½ cp
21	630-840	2 cp
22	660-880	2 cp
23	690-920	2 cp
24	720-960	2 cp
25	750-1000	2 cp
26	780-1040	2 cp
27	810-1080	2 cp
28	840-1120	2 ½ cp
29	870-1160	2 ½ cp
30-35	800	2 cp
36-45	1000	2 ½ cp
46-55	1200	3 cp
56-70	1600	4 cp
> 70	2000	5 cp

ETHAMBUTOL (E)

Action thérapeutique

- Antibactérien ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimés à 100 mg et 400 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 20 mg/kg/jour (15 à 25 mg/kg/jour) en une prise
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 15 mg/kg/jour (15 à 25 mg/kg/jour) en une prise
- Dose maximale : 1200 mg/jour
- Insuffisance rénale : 15 à 25 mg/kg/dose, 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance rénale sévère ou de névrite optique préexistante (p.ex. rétinopathie diabétique).
- Peut provoquer : névrite optique rétrobulbaire.
- La posologie doit être soigneusement ajustée au poids du patient (les effets indésirables sont dose-dépendants), en particulier chez les enfants < 5 ans car il est difficile de dépister des troubles visuels à cet âge.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Grossesse : pas de contre-indication
- Allaitement : pas de contre-indication

Surveillance

- Acuité visuelle et vision des couleurs avant et pendant le traitement.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.

Remarques

- Pour les patients sous traitement de première ligne, administrer l'éthambutol sous forme d'association à dose fixe.
- Conservation : température inférieure à 30°C –  – 

ETHAMBUTOL

Posologie

- Patient < 30 kg : 20 mg/kg (15 à 25 mg/kg) en une prise
- Patient ≥ 30 kg : 15 mg/kg/jour (15 à 25 mg/kg) en une prise
- Dose maximale : 1200 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé 100 mg
5	75-125	–	1 cp
6	90-150	–	1 cp
7	105-175	–	1 cp
8	120-200	½ cp	–
9	135-225	½ cp	–
10	150-250	½ cp	–
11	165-275	½ cp	–
12	180-300	½ cp	–
13	195-325	½ cp	–
14	210-350	–	3 cp
15	225-375	–	3 cp
16	240-400	–	3 cp
17	255-425	–	3 cp
18	270-450	1 cp	–
19	285-475	1 cp	–
20	300-500	1 cp	–
21	315-525	1 cp	–
22	330-550	1 cp	–
23	345-575	1 cp	–
24	360-600	1 cp	–
25	375-625	1 cp	–
26	390-650	1 cp	–
27	405-675	1 ½ cp	–
28	420-700	1 ½ cp	–
29	435-725	1 ½ cp	–
30-35	600	1 ½ cp	–
36-45	800	2 cp	–
46-55	1000	2 cp	–
56-70	1200	3 cp	–
> 70	1200	3 cp	–

RIFABUTINE (Rfb)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des rifamycines) ; activité bactéricide

Présentation

- Capsule à 150 mg

Posologie

- Enfant et adulte : 5 à 10 mg/kg/jour en une prise
- Dose maximale : 300 mg/jour
- Insuffisance rénale sévère : réduire la dose de moitié

Des adaptations de dose peuvent être nécessaires avec certains antirétroviraux.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévères ou de troubles hématologiques.
- Peut provoquer : coloration rouge-orangé de la peau et des sécrétions, troubles digestifs, réactions d'hypersensibilité, troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombocytopénie), uvéite réversible, troubles hépatiques.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Surveiller l'association avec le fluconazole (majoration du risque de toxicité oculaire).
- La rifabutine réduit l'effet de nombreux médicaments (anti-infectieux, certaines hormones, antidiabétiques, corticoïdes, phénytoïne, etc.) :
 - Chez les femmes sous contraception, utiliser la médroxyprogestérone injectable ou une contraception non hormonale ou, en dernier recours, un contraceptif oral contenant 50 µg d'éthinylestradiol.
 - Ne pas associer avec la bédaquiline.
 - Pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- *Grossesse et allaitement* : à éviter sauf en cas d'indication formelle (innocuité non établie). Si la rifabutine est utilisée en fin de grossesse, administrer de la phytoménadione (vitamine K) à la mère et au nouveau-né pour réduire le risque de troubles hémorragiques.

Surveillance

- Surveillance clinique, tests hépatiques chez les patients âgés et en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Coloration rouge-orangé (normal, sans conséquence) des urines, sueur, salive, crachats, larmes, etc.).

Remarques

- La rifabutine remplace la rifampicine chez les patients sous névirapine, indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir.
- *Conservation* : température inférieure à 25°C

RIFABUTINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 5 à 10 mg/kg/jour en une prise
- Patient ≥ 30 kg : 5 à 10 mg/kg/jour en une prise
- Dose maximale : 300 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 150 mg
5	25-50	–
6	30-60	–
7	35-70	–
8	40-80	–
9	45-90	–
10	50-100	–
11	55-110	–
12	60-120	–
13	65-130	–
14	70-140	–
15	75-150	1 caps
16	80-160	1 caps
17	85-170	1 caps
18	90-180	1 caps
19	95-190	1 caps
20	100-200	1 caps
21	105-210	1 caps
22	110-220	1 caps
23	115-230	1 caps
24	120-240	1 caps
25	125-250	1 caps
26	130-260	1 caps
27	135-270	1 caps
28	140-280	1 caps
29	145-290	1 caps
30-35	300	2 caps
36-45	300	2 caps
46-55	300	2 caps
56-70	300	2 caps
> 70	300	2 caps

STREPTOMYCINE (S)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des aminosides) ; activité bactéricide

Présentation

- Streptomycine sulfate, eq. 1 g base, flacon de poudre pour injection IM. NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE IV.

Posologie

- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 12 à 18 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Patient de plus de 60 ans : 500 à 750 mg/jour en une injection
- Insuffisance rénale sévère : 12 à 15 mg/kg/injection, 2 ou 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer chez les enfants de moins de 30 kg et en cas d'antécédent d'allergie à un aminoside.
- Administrer avec prudence chez les patients de plus de 60 ans ou en cas de troubles rénaux, vestibulaires ou auditifs préexistants.
- Peut provoquer :
 - ototoxicité (troubles vestibulaires et auditifs), néphrotoxicité, troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur au point d'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- Grossesse : *CONTRE-INDIQUEE. Utiliser la capréomycine si un injectable est nécessaire.*
- Allaitement : *pas de contre-indication*

Surveillance

- Surveillance clinique, détection précoce d'une ototoxicité (vertiges, bourdonnement d'oreille, perte de l'audition) en particulier.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Conservation : *température inférieure à 25°C –  Après reconstitution, la solution se conserve 24 heures maximum, à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.*

STREPTOMYCINE

Posologie

- Patient \geq 30 kg (et $<$ 60 ans) : 12 à 18 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Les doses quotidiennes tiennent compte du volume de déplacement (voir remarque ci-dessous).

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour - Injection IM (1 g dans 4 ml d'eau ppi ; volume final 4,83 ml ; 207 mg/ml)
5-29	Ne pas administrer chez les patients $<$ 30 kg	
30-33	500	2,4 ml
34-40	600	2,8 ml
41-45	700	3,4 ml
46-50	800	4 ml
51-70	900	4,4 ml
$>$ 70	1000	Volume entier

Remarque : volume de déplacement des poudres pour injection

Les poudres pour injection sont la plupart du temps formulées de manière à ce que le contenu final du flacon après reconstitution corresponde à la dose adulte. Lorsque seule une partie de la solution reconstituée est administrée à un patient, des erreurs de dosage sont possibles si le volume de déplacement de la poudre n'est pas pris en compte. Le risque d'erreur est d'autant plus élevé que le poids de la poudre est important et le volume de diluant petit. Par exemple, lors de la reconstitution de la capréomycine, l'augmentation de volume due à la valeur de déplacement de la poudre est de 0,7 ml. Ainsi si l'on ajoute 2 ml de diluant à la poudre pour injection, le volume final sera de 2,7 ml et la concentration finale d'1 g dans 2,7 ml soit 390 mg/ml (et non 1 g dans 2 ml ou 500 mg/ml).

KANAMYCINE (Km)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des aminosides) ; activité bactéricide

Présentation

- Kanamycine sulfate, eq. 1 g base, flacon de poudre pour injection IM
- Il existe aussi des ampoules de solution à 1 g base (250 mg/ml, 4 ml), pour injection IM.

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 30 mg/kg/jour en une injection
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 15 à 20 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Patient de plus de 60 ans : 10 mg/kg/jour en une injection (max. 750 mg/jour)
- Insuffisance rénale sévère : 12 à 15 mg/kg/injection, 2 ou 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie à un aminoside.
- Administrer avec prudence chez les patients de plus de 60 ans ou en cas de troubles rénaux, vestibulaires ou auditifs préexistants.
- Peut provoquer:
 - néphrotoxicité, ototoxicité (troubles vestibulaires et auditifs), troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur au point d'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- Grossesse : CONTRE-INDIQUÉE. Utiliser la capréomycine si un injectable est nécessaire.
- Allaitement : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique, créatinine sérique et électrolytes, tests auditifs avant et pendant le traitement.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans la même seringue.
- Conservation : température inférieure à 25°C
Après reconstitution, la solution se conserve 24 heures maximum, à une température inférieure à 25°C; elle peut prendre une teinte plus foncée au cours du stockage, ceci n'indique pas une perte d'efficacité du principe actif.

KANAMYCINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 15 à 30 mg/kg/jour en une injection
- Patient ≥ 30 kg (et < 60 ans) : 15 à 20 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Pour la poudre pour injection, les doses quotidiennes tiennent compte du volume de déplacement (voir la remarque sur le volume de déplacement des poudres pour injection, page 217).

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour - Injection IM ^a solution 250 mg/ml	Dose/jour - Injection IM ^a (1 g de poudre dans 4 ml d'eau ppi ; volume final 4,71 ml ; 212 mg/ml)
5	75-150	0,5 ml	0,6 ml
6	90-180	0,5 ml	0,6 ml
7	105-210	0,5 ml	0,6 ml
8	120-240	0,5 ml	0,6 ml
9	135-270	0,8 ml	0,9 ml
10	150-300	0,8 ml	0,9 ml
11	165-330	0,8 ml	0,9 ml
12	180-360	1 ml	1,2 ml
13	195-390	1 ml	1,2 ml
14	210-420	1 ml	1,2 ml
15	225-450	1 ml	1,2 ml
16	240-480	1 ml	1,2 ml
17	255-510	1,5 ml	1,8 ml
18	270-540	1,5 ml	1,8 ml
19	285-570	1,5 ml	1,8 ml
20	300-600	1,5 ml	1,8 ml
21	315-630	1,5 ml	1,8 ml
22	330-660	1,5 ml	1,8 ml
23	345-690	1,5 ml	1,8 ml
24	360-720	1,5 ml	1,8 ml
25	375-750	2 ml	2,4 ml
26	390-780	2 ml	2,4 ml
27	405-810	2 ml	2,4 ml
28	420-840	2 ml	2,4 ml
29	435-870	2 ml	2,4 ml
30-33	500	2 ml	2,4 ml
34-40	625	2,4 ml	3 ml
41-45	750	3 ml	3,4 ml
46-50	875	3,4 ml	4 ml
51-70	1000	4 ml	Volume entier
> 70	1000	4 ml	Volume entier

^a Pour des doses inférieures à 1 ml, utiliser une seringue graduée en 100^e de ml.

AMIKACINE (Amk)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des aminosides) ; activité bactéricide

Présentation

- Amikacine sulfate, eq. 500 mg base, ampoule de 2 ml (250 mg/ml), pour injection IM
 - Amikacine sulfate, eq. 500 mg base, flacon de poudre pour injection IM
- Il existe aussi des flacons de poudre pour injection à 100 mg et 1 g base.

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 30 mg/kg/jour en une injection
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 15 à 20 mg/kg en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Patient de plus de 60 ans : 10 mg/kg/jour en une injection (max. 750 mg/jour)
- Insuffisance rénale sévère : 12 à 15 mg/kg/injection, 2 ou 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie à un aminoside.
- Administrer avec prudence chez les patients de plus de 60 ans ou en cas de troubles rénaux, vestibulaires ou auditifs préexistants.
- Peut provoquer:
 - néphrotoxicité, ototoxicité (troubles vestibulaires et auditifs), troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur au point d'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- Grossesse : *CONTRE-INDIQUEE. Utiliser la capréomycine si un injectable est nécessaire.*
- Allaitement : *pas de contre-indication*

Surveillance

- Surveillance clinique, créatinine sérique et électrolytes, tests auditifs avant et pendant le traitement.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans la même seringue.
- Conservation : *température inférieure à 25°C – *
Après reconstitution, la solution se conserve 24 heures maximum, à une température inférieure à 25°C ; elle peut prendre une teinte plus foncée au cours du stockage, ceci n'indique pas une perte d'efficacité du principe actif.

AMIKACINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 15 à 30 mg/kg/jour en une injection
- Patient ≥ 30 kg (et < 60 ans) : 15 à 20 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour - Injection IM ^a (500 mg/ampoule de 2 ml = 250 mg/ml)
5	75-150	0,5 ml
6	90-180	0,5 ml
7	105-210	0,5 ml
8	120-240	0,5 ml
9	135-270	0,8 ml
10	150-300	0,8 ml
11	165-330	0,8 ml
12	180-360	1 ml
13	195-390	1 ml
14	210-420	1 ml
15	225-450	1 ml
16	240-480	1 ml
17	255-510	1,5 ml
18	270-540	1,5 ml
19	285-570	1,5 ml
20	300-600	1,5 ml
21	315-630	1,5 ml
22	330-660	1,5 ml
23	345-690	1,5 ml
24	360-720	1,5 ml
25	375-750	2 ml
26	390-780	2 ml
27	405-810	2 ml
28	420-840	2 ml
29	435-870	2 ml
30-33	500	2 ml
34-40	625	2,5 ml
41-45	750	3 ml
46-50	875	3,5 ml
51-70	1000	4 ml
> 70	1000	4 ml

^a Pour des doses inférieures à 1 ml, utiliser une seringue graduée en 100^e de ml.

CAPREOMYCINE (Cm)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des polypeptides cycliques) ; activité bactéricide

Présentation

- Capréomycine sulfate, eq. 1 g base, flacon de poudre pour injection IM profonde

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 30 mg/kg/jour en une injection
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 15 à 20 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Patient de plus de 60 ans : 10 mg/kg/jour en une injection (max. 750 mg/jour)
- Insuffisance rénale sévère : 12 à 15 mg/kg/injection, 2 ou 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie à la capréomycine.
- Administrer avec prudence chez les patients de plus de 60 ans ou en cas de troubles rénaux, vestibulaires ou auditifs préexistants.
- Peut provoquer :
 - troubles électrolytiques, néphrotoxicité, ototoxicité (troubles vestibulaires et auditifs) ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur au point d'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- *Grossesse* : l'innocuité de la capréomycine n'est pas établie mais elle reste la seule option possible si un injectable est nécessaire (les aminosides sont contre-indiqués).
- *Allaitement* : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique, créatinine sérique et électrolytes, tests auditifs avant et pendant le traitement.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- *Conservation* : température inférieure à 25°C
Après reconstitution, la solution se conserve 24 heures maximum au réfrigérateur (2°C à 8°C) ; elle peut prendre une teinte jaune pâle au cours du stockage, ceci n'indique pas une perte d'efficacité du principe actif.

CAPREOMYCINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 15 à 30 mg/kg/jour en une injection
- Patient ≥ 30 kg (et < 60 ans) : 15 à 20 mg/kg/jour en une injection
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Les doses quotidiennes tiennent compte du volume de déplacement (voir la remarque sur le volume de déplacement des poudres pour injection, page 217).

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour - Injection IM profonde ^a (1 g dans 2 ml d'eau ppi ; volume final 2,7 ml ; 390 mg/ml)
5	75-150	0,3 ml
6	90-180	0,3 ml
7	105-210	0,4 ml
8	120-240	0,4 ml
9	135-270	0,5 ml
10	150-300	0,5 ml
11	165-330	0,5 ml
12	180-360	0,6 ml
13	195-390	0,6 ml
14	210-420	0,6 ml
15	225-450	0,8 ml
16	240-480	0,8 ml
17	255-510	0,8 ml
18	270-540	0,8 ml
19	285-570	0,8 ml
20	300-600	1 ml
21	315-630	1 ml
22	330-660	1 ml
23	345-690	1 ml
24	360-720	1 ml
25	375-750	1,3 ml
26	390-780	1,3 ml
27	405-810	1,3 ml
28	420-840	1,3 ml
29	435-870	1,3 ml
30-33	500	1,3 ml
34-40	600	1,6 ml
41-45	750	1,8 ml
46-50	800	2 ml
51-70	1000	Volume entier
> 70	1000	Volume entier

^a Pour des doses inférieures à 1 ml, utiliser une seringue graduée en 100^e de ml.

LEVOFLOXACINE (Lfx)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des fluoroquinolones) ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimés à 250 mg et 500 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg :
 - 6 mois-moins de 5 ans : 15 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
 - 5 ans et plus : 10 mg/kg/jour en une prise
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 750 à 1000 mg/jour en une prise
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Insuffisance rénale sévère: 750 à 1000 mg/dose, 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les enfants, adolescents, patients de plus de 60 ans (majoration du risque de tendinite), patients à risque d'allongement de l'intervalle QT (insuffisance cardiaque, bradycardie, hypokaliémie, etc.), antécédents de troubles psychiatriques ou convulsions.
- Peut provoquer : troubles digestifs, céphalées, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, dépression, etc.), réactions d'hypersensibilité, photosensibilité, neuropathies périphériques, myalgies, tendinite, rupture tendineuse ; rarement, crystallurie.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT (amiodarone, bédaquiline, clofazimine, érythromycine, fluconazole, lopinavir, méfloquine, ondansétron, pentamidine, quinine, etc.) et la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium ou aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc, didanosine (sauf si formulation gastrorésistante). Respecter un intervalle de 2 heures entre les prises.
- *Grossesse et allaitement : l'innocuité n'est pas établie, l'utilisation est possible si une fluoroquinolone est indispensable.*

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Peut être pris avec des aliments mais pas avec des produits laitiers ou anti-acides ou multivitamines : attendre 2 heures.
- Boire suffisamment.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- Il existe une suspension orale (25 mg/ml) contre-indiquée chez l'enfant de moins de 3 ans en raison de sa forte concentration en alcool benzylique. Il n'existe pas de données sur l'innocuité de cette suspension lors d'un traitement de longue durée.
- Conservation : température inférieure à 30°C –  – 

LEVOFLOXACINE

Posologie

- Patient < 30 kg :
 - 6 mois à < 5 ans : 15 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
 - ≥ 5 ans : 10 mg/kg/jour en une prise
- Patient ≥ 30 kg : 750 à 1000 mg/jour en une prise
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 500 mg	Comprimé 250 mg
5	75-100	–	–
6	90-120	–	–
7	105-140	–	–
8	120-160	–	–
9	135-180	–	–
10	150-200	–	–
11	165-220	–	½ cp x 2
12	180-240	–	½ cp x 2
13	195-260	–	½ cp x 2
14	210-280	–	½ cp x 2
15	225-300	–	½ cp x 2
16	240-320	–	½ cp x 2
17	255-340	–	½ cp x 2
18	270-360	–	½ cp x 2
19	285-380	–	½ cp x 2
20	200	–	1 cp
21	210	–	1 cp
22	220	–	1 cp
23	230	–	1 cp
24	240	–	1 cp
25	250	–	1 cp
26	260	–	1 cp
27	270	–	1 cp
28	280	–	1 cp
29	290	–	1 cp
30-35	750	–	3 cp
36-45	750	–	3 cp
46-55	1000	2 cp	–
56-70	1000	2 cp	–
> 70	1000	2 cp	–

MOXIFLOXACINE (Mfx)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des fluoroquinolones) ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimé à 400 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 7,5 à 10 mg/kg/jour en une prise
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 400 mg/jour en une prise
- Dose maximale : 400 mg/jour

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les enfants, adolescents, patients de plus de 60 ans (majoration du risque de tendinite), patients à risque d'allongement de l'intervalle QT (insuffisance cardiaque, bradycardie, hypokaliémie, etc.), antécédents de troubles psychiatriques ou convulsions.
- Peut provoquer : troubles digestifs, céphalées, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, dépression, etc.), réactions d'hypersensibilité, photosensibilité, neuropathies périphériques, myalgies, tendinite, rupture tendineuse, prolongation de l'intervalle QT ; rarement, crystallurie.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT (amiodarone, bédaquiline, clofazimine, érythromycine, fluconazole, lopinavir, méfloquine, ondansétron, pentamidine, quinine, etc.) et la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium ou aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc, didanosine (sauf si formulation gastrorésistante). Respecter un intervalle de 2 heures entre les prises.
- *Grossesse et allaitement* : l'innocuité n'est pas établie, l'utilisation est possible si une fluoroquinolone est indispensable.

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Peut être pris avec des aliments mais pas avec des produits laitiers ou anti-acides ou multivitamines : attendre 2 heures.
- Boire suffisant.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- La moxifloxacin est plus souvent responsable d'allongement de l'intervalle QT que la lévofloxacin ou l'ofloxacin.
- Conservation : température inférieure à 30°C – 

MOXIFLOXACINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 7,5 à 10 mg/kg/jour en une prise
- Patient ≥ 30 kg : 400 mg/jour en une prise
- Dose maximale : 400 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg
5	37,5-50	–
6	45-60	–
7	52,5-70	–
8	60-80	–
9	67,5-90	–
10	75-100	¼ cp
11	82,5-110	¼ cp
12	90-120	¼ cp
13	97,5-130	¼ cp
14	105-140	¼ cp
15	112,5-150	¼ cp
16	120-160	¼ cp
17	127,5-170	¼ cp
18	135-180	½ cp
19	142,5-190	½ cp
20	150-200	½ cp
21	157,5-210	½ cp
22	165-220	½ cp
23	172,5-230	½ cp
24	180-240	½ cp
25	187,5-250	½ cp
26	195-260	½ cp
27	202,5-270	½ cp
28	210-280	½ cp
29	217,5-290	½ cp
30-35	400	1 cp
36-45	400	1 cp
46-55	400	1 cp
56-70	400	1 cp
> 70	400	1 cp

OFLOXACINE (Ofx)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des fluoroquinolones) ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimés à 200 mg et 400 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 800 mg/jour à diviser en 2 prises
- Dose maximale : 800 mg/jour
- Insuffisance rénale sévère : 600 à 800 mg/dose, 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les enfants, adolescents, patients de plus de 60 ans (majoration du risque de tendinite), patients à risque d'allongement de l'intervalle QT (insuffisance cardiaque, bradycardie, hypokaliémie, etc.), antécédents de troubles psychiatriques ou convulsions.
- Peut provoquer : troubles digestifs, céphalées, troubles neurologiques (vertiges, insomnie, dépression, etc.), réactions d'hypersensibilité, photosensibilité, neuropathies périphériques, myalgies, tendinites, rupture tendineuse ; rarement, cristallurie.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT (amiodarone, bédaquiline, clofazimine, érythromycine, fluconazole, lopinavir, méfloquine, ondansétron, pentamidine, quinine, etc.) et la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium ou aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc, didanosine (sauf si formulation gastrorésistante). Respecter un intervalle de 2 heures entre les prises.
- *Grossesse et allaitement* : l'innocuité n'est pas établie, l'utilisation est possible si une fluoroquinolone est indispensable.

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Peut être pris avec des aliments mais pas avec des produits laitiers ou anti-acides ou multivitamines : attendre 2 heures.
- Boire suffisamment.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- *Conservation* : température inférieure à 30°C

OFLOXACINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 15 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Patient ≥ 30 kg : 800 mg/jour à diviser en 2 prises
- Dose maximale : 800 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé 200 mg
5	75-100	–	–
6	90-120	–	–
7	105-140	–	–
8	120-160	–	–
9	135-180	–	–
10	150-200	–	½ cp x 2
11	165-220	–	½ cp x 2
12	180-240	–	½ cp x 2
13	195-260	–	½ cp x 2
14	210-280	–	½ cp x 2
15	225-300	–	1 cp (matin) + ½ cp (soir)
16	240-320	–	1 cp (matin) + ½ cp (soir)
17	255-340	–	1 cp (matin) + ½ cp (soir)
18	270-360	–	1 cp (matin) + ½ cp (soir)
19	285-380	–	1 cp (matin) + ½ cp (soir)
20	300-400	–	1 cp x 2
21	315-420	–	1 cp x 2
22	330-440	–	1 cp x 2
23	345-460	–	1 cp x 2
24	360-480	–	1 cp x 2
25	375-500	–	1 cp x 2
26	390-520	–	1 cp x 2
27	405-540	–	1 cp x 2
28	420-560	–	1 cp x 2
29	435-580	–	1 cp x 2
30-35	800	1 cp x 2	–
36-45	800	1 cp x 2	–
46-55	800	1 cp x 2	–
56-70	800	1 cp x 2	–
> 70	800	1 cp x 2	–

ETHIONAMIDE (Eto) et PROTHIONAMIDE (Pto)

Action thérapeutique

- Antibactériens (groupe des thioamides) ; activité bactéricide et bactériostatique

Présentation

- Comprimé à 250 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises ou à prendre en une prise selon la tolérance
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 500 à 750 mg/jour à diviser en 2 prises ou à prendre en une prise selon la tolérance
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Insuffisance rénale sévère : 250 à 500 mg/jour

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Administrer avec prudence en cas de maladie hépatique, diabète, dépression.
- Peut provoquer :
 - fréquemment : troubles digestifs (nausées, vomissements, gastrite, stomatite, diarrhée, douleur abdominale, goût métallique, etc.) ;
 - occasionnellement : troubles endocriniens (hypothyroïdie, gynécomastie, alopecie, etc.), hypoglycémie, dépression, anxiété, vertiges, hépatite, neuropathies périphériques, névrite optique, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Surveiller l'association avec : cyclosérine (majoration du risque de convulsions) et acide para-aminosalicylique (majoration du risque d'hypothyroïdie et de troubles digestifs).
- Grossesse : à éviter (potentiellement tératogénique)
- Allaitement : peut être utilisé. Surveiller l'apparition d'effets indésirables chez l'enfant.

Surveillance

- Surveillance clinique, tests de la fonction hépatique et thyroïdienne.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments ou au coucher pour limiter les troubles digestifs.
- Eviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (250 mg/jour) puis augmenter sur 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.
- L'éthionamide et le prothionamide sont utilisés à la même dose pour les mêmes indications.
- Conservation : température inférieure à 25°C – 

ETHIONAMIDE/PROTHIONAMIDE

Posologie

- Patient < 30 kg : 15 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises (en une prise si toléré)
- Patient ≥ 30 kg : 500 à 750 mg/jour à diviser en 2 prises (en une prise si toléré)
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 250 mg
5	75-100	–
6	90-120	–
7	105-140	½ cp
8	120-160	½ cp
9	135-180	½ cp
10	150-200	½ cp
11	165-220	1 cp
12	180-240	1 cp
13	195-260	1 cp
14	210-280	1 cp
15	225-300	1 cp
16	240-320	1 cp
17	255-340	1 cp
18	270-360	1 cp
19	285-380	1 ½ cp
20	300-400	1 ½ cp
21	315-420	1 ½ cp
22	330-440	1 ½ cp
23	345-460	1 ½ cp
24	360-480	1 ½ cp
25	375-500	2 cp
26	390-520	2 cp
27	405-540	2 cp
28	420-560	2 cp
29	435-580	2 cp
30-35	500	2 cp
36-45	500	2 cp
46-55	750	3 cp
56-70	750	3 cp
> 70	1000	4 cp

CYCLOSERINE (Cs)

Action thérapeutique

- Antibactérien ; activité bactéricide

Présentation

- Capsule à 250 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 10 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises ou à prendre en une prise selon la tolérance et la formulation disponible
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 500 à 750 mg/jour à diviser en 2 prises ; certains patients tolèrent une prise par jour
- Dose maximale : 1000 mg/jour
- Insuffisance rénale sévère : 250 mg/jour en une prise ou 500 mg/dose, 3 fois par semaine

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Eviter si possible en cas d'épilepsie, dépression, psychose, anxiété sévère, antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques, alcoolisme. Toutefois, si la cyclosérine est essentielle au traitement, elle peut être utilisée sous surveillance étroite.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance rénale.
- Peut provoquer :
 - effets neurotoxiques : convulsions, céphalées, léthargie, confusion, changement de comportement, vertiges, somnolence, anxiété, psychose, dépression, idées suicidaires ; rarement, neuropathies périphériques.
 - réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec : isoniazide, éthionamide, prothionamide (majoration du risque de neurotoxicité).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) pour prévenir les effets neurotoxiques (enfant : 5 à 10 mg/jour ; adulte : 50 mg pour 250 mg de cyclosérine/jour).
- *Grossesse* : l'innocuité n'est pas établie, pas de tératogénicité connue. Pour prévenir les effets neurotoxiques, administrer de la pyridoxine comme ci-dessus.
- *Allaitement* : pas de contre-indication. Pour prévenir les effets neurotoxiques, administrer de la pyridoxine comme ci-dessus. Supplémenter l'enfant en pyridoxine (5 mg/jour).

Surveillance

- Surveillance clinique, détection précoce d'une dépression ou d'un changement de comportement, en particulier.

Instructions au patient

- Prendre les capsules avec de l'eau avant ou après les repas.
- Eviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (250 mg/jour) puis augmenter sur 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.
- *Conservation* : température inférieure à 25°C – 

CYCLOSERINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 10 à 20 mg/kg/jour à diviser en 2 prises (en une prise selon la tolérance et la formulation disponible)
- Patient ≥ 30 kg : 500 à 750 mg/jour à diviser en 2 prises (en une prise si toléré)
- Dose maximale : 1000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 250 mg
5	50-100	–
6	60-120	–
7	70-140	–
8	80-160	–
9	90-180	–
10	100-200	–
11	110-220	–
12	120-240	–
13	130-260	1 caps
14	140-280	1 caps
15	150-300	1 caps
16	160-320	1 caps
17	170-340	1 caps
18	180-360	1 caps
19	190-380	1 caps
20	200-400	1 caps
21	210-420	1 caps
22	220-440	1 caps
23	230-460	1 caps
24	240-480	1 caps
25	250-500	1 caps
26	260-520	1 caps x 2
27	270-540	1 caps x 2
28	280-560	1 caps x 2
29	290-580	1 caps x 2
30-35	500	1 caps x 2
36-45	500	1 caps x 2
46-55	500	1 caps x 2
56-70	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
> 70	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)

ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE (PAS) et sel de sodium du PAS

Action thérapeutique

- Antibactérien ; activité bactériostatique

Présentation

- Acide para-aminosalicylique (PAS) : granulés gastro-résistants, sachet de 4 g (PASER® Jacobus)
- Sodium para-aminosalicylate (sel de sodium du PAS ou PAS-sodium) :
 - Poudre pour solution orale, sachet de 5,52 g (PAS-Na® Olainfarm)
 - Granulés gastro-résistants à 60% w/w, sachet de 9,2 g ou pot de 100 g (MONOPAS® Macleods)

Un sachet de 4 g de PAS (PASER® Jacobus) = un sachet de 5,52 g de PAS-sodium (PAS-Na® Olainfarm) = un sachet de 9,2 g de PAS-sodium 60 % w/w (MONOPAS® Macleods).

Posologie (exprimée en PAS)

- Enfant de moins de 30 kg : 200 à 300 mg/kg/jour à diviser en 2 ou 3 prises (max. 8 g/jour)
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 8 g/jour en une prise si toléré ou à diviser en 2 prises (max. 12 g/jour)
- Insuffisance rénale sévère : 8 g/jour à diviser en 2 prises

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Eviter ou administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ou d'ulcère gastrique.
- Peut provoquer :
 - fréquemment : troubles digestifs (nausées, vomissements, gastrite, diarrhée) ;
 - rarement : hypothyroïdie, hépatite, troubles hématologiques, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Surveiller l'association avec l'éthionamide/prothionamide (majoration du risque d'hypothyroïdie et de troubles digestifs).
- Grossesse : *l'innocuité n'est pas établie, pas de tératogénicité connue*
- Allaitement : *pas de contre-indication*

Surveillance

- Surveillance clinique, tests de la fonction hépatique et thyroïdienne.

Instructions au patient

- Prendre les granulés mélangés à un jus de fruit acide (pomme ou orange).
- Ne pas mâcher les granulés.
- Ne pas utiliser si le sachet est gonflé ou si les granulés sont marron foncé ou pourpre.
- Les coques des granulés peuvent être retrouvées dans les selles.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (4 g/jour à diviser en 2 prises) puis augmenter sur 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.
- Le PAS et le PAS-sodium existent en différents dosages et proportions. Les posologies étant exprimées en PAS, vérifier la teneur en PAS dans le produit utilisé : 1 g de PAS = 1,38 g de PAS-sodium (p.ex. un sachet de 9,2 g de MONOPAS® 60% w/w contient 600 mg of PAS-sodium soit environ 435 mg de PAS pour 1 g de granules).
- Conservation :
 - PAS : température inférieure à 15°C ; peut être conservé à 40°C 8 semaines maximum ;
 - PAS-sodium : température inférieure à 25°C –  – 

ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE et sel de sodium du PAS

Posologie (exprimée en PAS)

- Patient < 30 kg : 200 à 300 mg/kg/jour à diviser en 2 ou 3 prises (max. 8 g/jour)
 - Patient ≥ 30 kg : 8 g/jour en une prise si toléré ou à diviser en 2 prises (max. 12 g/jour)
- Pour le dosage pédiatrique : le PAS (Jacobus) est fourni avec une dosette graduée en milligrammes et le PAS-sodium (Macleods) avec une cuillère-mesure graduée en grammes.

Poids (kg)	Dose/jour (en mg de PAS)	PASER® Jacobus (mg)	PAS-Na® Olainfarm (sachet)	MONOPAS 9,2 g® Mcleods (g)
5	1000-1500	500 mg x 2	–	1,5 g x 2
6	1200-1800	750 mg x 2	–	1,5 g x 2
7	1400-2100	750 mg x 2	–	2 g x 2
8	1600-2400	1000 mg x 2	–	2 g x 2
9	1800-2700	1000 mg x 2	–	3 g x 2
10	2000-3000	1000 mg x 2	–	3 g x 2
11	2200-3300	1500 mg x 2	–	3 g x 2
12	2400-3600	1500 mg x 2	–	3 g x 2
13	2600-3900	1500 mg x 2	–	3 g x 2
14	2800-4200	1500 mg x 2	–	4 g x 2
15	3000-4500	2000 mg x 2	–	4 g x 2
16	3200-4800	2000 mg x 2	–	4 g x 2
17	3400-5100	2000 mg x 2	–	4 g x 2
18	3600-5400	2000 mg x 2	–	4 g x 2
19	3800-5700	2500 mg x 2	–	6 g x 2
20	4000-6000	2500 mg x 2	–	6 g x 2
21	4200-6300	2500 mg x 2	–	6 g x 2
22	4400-6600	2500 mg x 2	–	6 g x 2
23	4600-6900	3000 mg x 2	–	6 g x 2
24	4800-7200	3000 mg x 2	–	6 g x 2
25	5000-7500	3000 mg x 2	–	8 g x 2
26	5200-7800	3000 mg x 2	–	8 g x 2
27	5400-8000	3500 mg x 2	–	8 g x 2
28	5600-8000	3500 mg x 2	–	8 g x 2
29	5800-8000	3500 mg x 2	–	8 g x 2
30-70	8 g	2 sachets	2 sachets	2 sachets
> 70	8-12 g	2-3 sachets	2-3 sachets	2-3 sachets

CLOFAZIMINE (Cfz)

Action thérapeutique

- Antibactérien ; activité in vitro (pas de preuve d'activité in vivo)

Présentation

- Capsules molles à 50 mg et 100 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 2 à 3 mg/kg/jour
 - Enfant de plus de 30 kg et adulte : 200 à 300 mg/jour pendant 2 mois puis 100 mg/jour
- La dose journalière est à administrer en 2 prises ou en une prise, selon la tolérance et la formulation disponible.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie à la clofazimine.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - troubles digestifs (nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée), parfois sévères (abdomen aigu, hémorragie digestive) ;
 - coloration rose, rouge ou brune de la peau, des sécrétions et des selles ;
 - sécheresse ou irritation oculaire ou cutanée, réactions d'hypersensibilité, photosensibilité ;
 - allongement de l'intervalle QT (récemment notifié).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Grossesse : non recommandée (innocuité non établie)
- Allaitement : peut être utilisée ; coloration possible du lait et de la peau du nourrisson (réversible).

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments pour améliorer la tolérance digestive.
- Protéger la peau du soleil.
- Peut provoquer une coloration réversible de la peau, des conjonctives, selles, urines, larmes, crachats, de la sueur, de la salive, du lait maternel, etc. Le retour à la normal peut prendre plusieurs mois ou années.

Remarques

- Conservation : température inférieure à 25°C – ☂

CLOFAZIMINE

Posologie

- Patient < 30 kg : 2 à 3 mg/kg/jour (max. 100 mg/jour)
- Patient ≥ 30 kg : 200 à 300 mg/jour pendant 2 mois puis 100 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 100 mg	Capsule 50 mg
5	10-15	–	–
6	12-18	–	–
7	14-21	–	–
8	16-24	–	–
9	18-27	–	–
10	20-30	–	–
11	22-33	–	–
12	24-36	–	–
13	26-39	–	–
14	28-42	–	–
15	30-45	–	–
16	32-48	–	1 caps
17	34-51	–	1 caps
18	36-54	–	1 caps
19	38-57	–	1 caps
20	40-60	–	1 caps
21	42-63	–	1 caps
22	44-66	–	1 caps
23	46-69	–	1 caps
24	48-72	–	1 caps
25	50-75	–	1 caps
26	52-78	–	1 caps
27	54-81	–	1 caps
28	56-84	–	1 caps
29	58-87	–	1 caps
30-35	2 premiers mois : 200 à 300 mg puis 100 mg	2 premiers mois : 1 caps x 2 ou 2 caps (matin) + 1 caps (soir) puis 1 caps	–
36-45			–
46-55			–
56-70			–
> 70			–

LINEZOLIDE (Lzd)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des oxazolidinones) ; activité bactéricide

Présentation

- Comprimé à 600 mg
- Il existe aussi des comprimés à 400 mg et une poudre pour suspension orale à 100 mg/5 ml.

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 30 mg/kg/jour à diviser en 3 prises
- Enfant de plus de 30 kg et adulte : 600 mg/jour en une prise
- Dose maximale : 600 mg/jour

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Administrer avec prudence en cas de troubles hématologiques ou d'hypertension.
- Peut provoquer :
 - myélosuppression (thrombocytopénie après 10-14 jours de traitement, leucopénie, anémie), acidose lactique ;
 - névrite optique et neuropathies périphériques (parfois irréversibles) ; diarrhée, nausées.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir Annexe 10.
- Eviter ou surveiller l'association avec les médicaments sérotoninergiques : antidépresseurs tricycliques (p.ex. amitriptyline), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (p.ex. fluoxétine, paroxétine), lithium, etc. (risque de syndrome sérotoninergique).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) pour prévenir les effets neurotoxiques (enfant : 5 à 10 mg/jour ; adulte : 50 mg/jour).
- *Grossesse* : à éviter (innocuité non établie), sauf en cas d'indication formelle. Pour prévenir les effets neurotoxiques, administrer de la pyridoxine comme ci-dessus.
- *Allaitement* : à éviter (innocuité non établie), sauf en cas d'indication formelle. Pour prévenir les effets neurotoxiques, administrer de la pyridoxine comme ci-dessus. Supplémenter l'enfant en pyridoxine (5 mg/jour).

Surveillance

- Surveillance clinique, acuité visuelle et vision des couleurs avant et pendant le traitement ; numération-formule sanguine hebdomadaire (premier mois) puis mensuelle et à la demande selon les symptômes.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.

Remarques

- *Conservation* : pas de précautions particulières pour la température

LINEZOLIDE

Posologie

- Patient < 30 kg : 30 mg/kg/jour à diviser en 3 prises
- Patient ≥ 30 kg : 600 mg/jour en une prise
- Dose maximale : 600 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 600 mg	Suspension orale 100 mg/5 ml
5	150	–	2,5 ml x 3
6	180	–	3 ml x 3
7	210	–	3,5 ml x 3
8	240	–	4 ml x 3
9	270	–	4,5 ml x 3
10	300	–	5 ml x 3
11	330	–	5,5 ml x 3
12	360	–	6 ml x 3
13	390	–	6,5 ml x 3
14	420	–	7 ml x 3
15	450	–	7,5 ml x 3
16	480	–	8 ml x 3
17	510	–	8,5 ml x 3
18	540	–	9 ml x 3
19	570	–	9,5 ml x 3
20	600	–	10 ml x 3
21	600	–	10 ml x 3
22	600	–	10 ml x 3
23	600	–	10 ml x 3
24	600	–	10 ml x 3
25	600	–	10 ml x 3
26	600	–	10 ml x 3
27	600	–	10 ml x 3
28	600	–	10 ml x 3
29	600	–	10 ml x 3
30-35	600	1 cp	–
36-45	600	1 cp	–
46-55	600	1 cp	–
56-70	600	1 cp	–
> 70	600	1 cp	–

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (Amx/Clv)

Action thérapeutique

- Antibactérien (groupe des pénicillines) ; activité bactéricide possible

Présentation

- Comprimé à 875 mg d'amoxicilline/125 mg d'acide clavulanique (proportion 7/1)
- Poudre pour susp. orale à 400 mg d'amoxicilline/57 mg d'acide clavulanique/5 ml (proportion 7/1)
- Comprimé à 500 mg d'amoxicilline/62,5 mg d'acide clavulanique (proportion 8/1)
- Poudre pour susp. orale à 500 mg d'amoxicilline/62,5 mg d'acide clavulanique/5 ml (proportion 8/1)

Posologie (exprimée en amoxicilline)

- Enfant et adulte : 80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Dose maximale : 3000 mg/jour
- Insuffisance rénale sévère : 1000 mg/jour à diviser en 2 prises

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'allergie aux pénicillines ou de troubles hépatiques lors d'un précédent traitement à l'amoxicilline/acide clavulanique.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'allergie aux céphalosporines (allergie croisée possible).
- Peut provoquer : diarrhée, réactions d'hypersensibilité, ictère, hépatite cholestatique.
- *Grossesse* : pas de contre-indication
- *Allaitement* : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.

Remarques

- La proportion d'amoxicilline/acide clavulanique varie selon les fabricants (2/1, 4/1, 6/1, 8/1, 7/1, 14/1, 16/1). La dose journalière et le schéma d'administration peuvent varier selon la formulation utilisée.
- *Conservation* : température inférieure à 25°C – 
Poudre pour suspension orale : entre 15°C et 25°C – 
Après reconstitution, la suspension orale se conserve 7 jours maximum au réfrigérateur (2°C et 8°C).

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (proportion 7/1)

Posologie (exprimée en amoxicilline)

- Patient < 30 kg : 80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Patient ≥ 30 kg : 80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Dose maximale : 3000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 875 mg/125 mg	Suspension orale 400 mg/57 mg/5 ml
5	400	–	2,5 ml x 2
6	480	–	3 ml x 2
7	560	–	3,5 ml x 2
8	640	–	4 ml x 2
9	720	–	4,5 ml x 2
10	800	–	5 ml x 2
11	880	–	5,5 ml x 2
12	960	–	6 ml x 2
13	1040	–	6,5 ml x 2
14	1120	–	7 ml x 2
15	1200	–	7,5 ml x 2
16	1280	–	8 ml x 2
17	1360	–	8,5 ml x 2
18	1440	–	9 ml x 2
19	1520	–	9,5 ml x 2
20	1600	–	10 ml x 2
21	1680	1 cp x 2	–
22	1760	1 cp x 2	–
23	1840	1 cp x 2	–
24	1920	1 cp x 2	–
25	2000	1 cp x 2	–
26	2080	1 cp (matin) + 1 ½ cp (soir)	–
27	2160	1 cp (matin) + 1 ½ cp (soir)	–
28	2240	1 cp (matin) + 1 ½ cp (soir)	–
29	2320	1 cp (matin) + 1 ½ cp (soir)	–
30-35	2600	1 cp (matin) + 2 cp (soir)	–
36-45	2600	1 cp (matin) + 2 cp (soir)	–
46-55	2600	1 cp (matin) + 2 cp (soir)	–
56-70	2600	1 cp (matin) + 2 cp (soir)	–
> 70	2600	1 cp (matin) + 2 cp (soir)	–

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (proportion 8/1)

Posologie (exprimée en amoxicilline)

- Patient < 30 kg : 80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Patient ≥ 30 kg : 80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises
- Dose maximale : 3000 mg/jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 500 mg/62,5 mg	Suspension orale 500 mg/62,5 mg/5 ml
5	400	–	2 ml x 2
6	480	–	2,5 ml x 2
7	560	–	3 ml x 2
8	640	–	3 ml x 2
9	720	–	3,5 ml x 2
10	800	–	4 ml x 2
11	880	–	4,5 ml x 2
12	960	–	5 ml x 2
13	1040	–	5 ml x 2
14	1120	–	5,5 ml x 2
15	1200	–	6 ml x 2
16	1280	–	6,5 ml x 2
17	1360	–	7 ml x 2
18	1440	–	7 ml x 2
19	1520	–	7,5 ml x 2
20	1600	–	8 ml x 2
21	1680	–	8 ml x 2
22	1760	–	9 ml x 2
23	1840	2 cp x 2	–
24	1920	2 cp x 2	–
25	2000	2 cp x 2	–
26	2080	2 cp x 2	–
27	2160	2 cp x 2	–
28	2240	2 cp x 2	–
29	2320	2 cp x 2	–
30-35	3000	3 cp x 2	–
36-45	3000	3 cp x 2	–
46-55	3000	3 cp x 2	–
56-70	3000	3 cp x 2	–
> 70	3000	3 cp x 2	–

Instructions au patient

Patients sous traitement de première ligne

Les médicaments de première ligne sont habituellement bien tolérés. Toutefois, informer le patient qu'il doit consulter immédiatement en cas de :

- Eruption cutanée ;
- Coloration jaune de la peau ou des conjonctives ou urines foncées ;
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts des mains ou des pieds ;
- Diminution de la production d'urine ;
- Vertiges ou perte de l'audition ;
- Vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome (lacune dans le champ visuel), impossibilité de distinguer la couleur verte ou rouge, douleur oculaire, sensibilité à la lumière ;
- Faiblesse ou contractures musculaires ;
- Douleur ou œdème articulaire.

Patients traités pour une tuberculose pharmacorésistante

Informer le patient qu'il doit consulter immédiatement en cas de :

- Eruption cutanée ;
- Coloration jaune de la peau ou des conjonctives ou urines foncées ;
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts des mains ou des pieds ;
- Diminution de la production d'urine ;
- Vertiges ou perte de l'audition ;
- Vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome (lacune dans le champ visuel), impossibilité de distinguer la couleur verte ou rouge, douleur oculaire, sensibilité à la lumière ;
- Faiblesse ou contractures musculaires ;
- Douleur ou œdème articulaire ;
- Troubles psychiques (dépression, agressivité, anxiété) ;
- Douleur abdominale sévère ou nausées et vomissements sévères, selles sanglantes ou noires ;
- Douleur, brûlure ou inflammation tendineuse ou musculaire ;
- Saignement anormal.

Annexe 10. Prise en charge des effets indésirables fréquents chez les adultes traités pour une TB pharmacorésistante^{5,6}

La prise en charge des effets indésirables fréquents sous traitement de première ligne est décrite dans le Chapitre 9, Section 9.5. Cependant, comme certains patients sous traitement de deuxième ligne reçoivent également des antituberculeux de première ligne, ceux-ci sont inclus dans cette annexe.

Abdomen (douleurs)

Responsables présumés : Eto/Pto, Cfz, Lzd

Les douleurs abdominales sont le plus souvent dues à une gastrite (page 246). Toutefois, elles peuvent être le premier signe d'effets indésirables graves comme l'hépatite (page 247), la pancréatite ou l'acidose lactique (voir ci-dessous), en particulier lorsque le Lzd est utilisé. Les dosages de l'amylase (et si possible de la lipase) et des lactates sanguins doivent être disponibles dans les programmes utilisant des antituberculeux de deuxième ligne, en particulier s'ils sont donnés en association avec des ARV.

La Cfz peut provoquer un dépôt de cristaux associé à des douleurs abdominales sévères (présentation d'abdomen aigu) et doit être arrêtée chez les patients présentant un abdomen douloureux.

Acidose lactique

Responsable présumé : Lzd

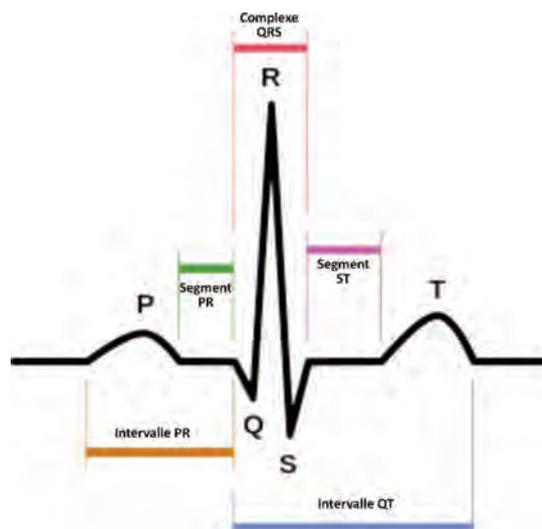
L'acidose lactique est une accumulation potentiellement mortelle d'acide lactique dans l'organisme qui peut être provoquée par la toxicité mitochondriale de certains médicaments. Les signes et symptômes sont des nausées/vomissements, des douleurs abdominales et une augmentation de la fréquence respiratoire. L'acidose peut être détectée par le dosage des lactates et du pH sanguin. Elle peut survenir en cas d'utilisation prolongée de Lzd. Dans ce cas, arrêter le Lzd.

L'acidose lactique peut être également provoquée par les ARV.

Allongement de l'intervalle QT

Responsables présumés : Bdq, FQ, Cfz

Certains médicaments peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT, exposant au risque de torsades de pointes, arythmie et mort subite.



L'intervalle QT est mesuré du début de l'onde Q à la fin de l'onde T. Sa durée varie en fonction de la fréquence cardiaque. Sa mesure doit donc être corrigée en fonction de la fréquence cardiaque. La méthode recommandée est celle de Fredericia qui permet de calculer le QTcF selon la formule $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$.

$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Bédaquiline : un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant le début d'un traitement puis chaque mois pendant toute la durée du traitement.

- Si l'intervalle QTcF est compris entre 480 and 500 ms, le patient est stable et les électrolytes normaux : répéter l'ECG chaque semaine.
- En cas d'arythmie ventriculaire ou si l'intervalle QTcF est > 500 ms, arrêter la Bdq et les autres médicaments prolongeant l'intervalle QT.

Fluoroquinolones : l'allongement de l'intervalle QT est plus fréquent avec la Mfx. Ce risque est moins important avec la Lfx et l'Ofx. Bien que le risque global d'allongement de l'intervalle QT soit minime, éviter (si possible) ou surveiller l'association des FQ avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT. De plus, s'efforcer de maintenir les électrolytes dans les limites de la normale. La fonction rénale doit être surveillée et la dose de FQ ajustée si nécessaire. Il n'est pas recommandé de réaliser un suivi systématique de l'ECG (initial et pendant le traitement) car dans ce contexte, les bénéfices des FQ l'emportent sur le risque d'allongement de l'intervalle QT.

La Cfz (et l'ondansétron) peuvent également provoquer un allongement important de l'intervalle QT et doivent être évités ou utilisés avec prudence en cas d'association avec la Bdq.

Alopécie

Responsables présumés : H, Eto/Pto

H ou Eto/Pto peuvent provoquer une perte transitoire de cheveux dans les premiers mois de traitement mais aucune alopécie grave n'a été signalée.

Arthralgies

Responsables présumés : Z, FQ, Bdq

Les arthralgies diminuent en général avec le temps. L'acide urique sérique peut être élevé, sans grande répercussion clinique. Il n'est pas démontré qu'un traitement de l'hyperuricémie soit utile chez ces patients.

Traiter en première intention avec un anti-inflammatoire, p.ex., **ibuprofène** PO : 400 à 800 mg 3 fois/jour. Le **paracétamol** PO : 500 à 1000 mg 2 à 3 fois/jour peut être utile s'il est administré avec un anti-inflammatoire.

Si les symptômes persistent, réduire la dose du médicament présumé responsable (le plus souvent Z) à condition que cela ne compromette pas l'efficacité du traitement.

Convulsions

Responsables présumés : Cs, H, FQ

Cs, H et FQ peuvent provoquer des convulsions. Éliminer ou traiter les autres causes possibles (p.ex. épilepsie, méningite, encéphalite, sevrage alcoolique, hypoglycémie, accident vasculaire cérébral, cancer ou toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH).

Vérifier le potassium, calcium et magnésium sanguin si possible, ainsi que la glycémie.

En cas de convulsions chez un patient sous Cs, mesurer la créatininémie. La Cs est à 100% excrétée par le rein. En cas d'altération de la fonction rénale (créatinine élevée), la Cs peut atteindre des niveaux toxiques, responsables des convulsions. Un ajustement des doses peut être nécessaire (se référer à l'Annexe 12).

Un antécédent de convulsions n'est pas une contre-indication absolue à l'utilisation de Cs, FQ et H. Toutefois, ne pas utiliser la Cs s'il existe une alternative. Chez les patients épileptiques, les crises doivent être contrôlées par un traitement antiépileptique avant de commencer le traitement antituberculeux.

L'utilisation d'antituberculeux (en particulier H et R) chez les patients sous antiépileptiques peut entraîner une diminution des taux sanguins d'antiépileptiques et des convulsions secondaires.

Chez un patient sans antécédents de convulsions, un premier épisode de convulsions sous traitement antituberculeux est très probablement dû aux antituberculeux. Toutefois, aucun des médicaments de cette liste ne laisse de séquelles permanentes.

En cas de première convulsion, sans antécédents :

- Suspendre la Cs pour une courte période.
- Débuter un traitement antiépileptique (carbamazépine, phénytoïne ou valproate de sodium étant les plus utilisés), surtout si les convulsions récidivent après l'arrêt de la Cs.
- Reprendre la Cs si elle est indispensable. En général, il est possible de reprendre la Cs et de la maintenir en réduisant la dose mais il faut s'efforcer d'atteindre la dose thérapeutique optimale le plus rapidement possible.

Le traitement anti-épileptique peut être nécessaire pendant toute la durée du traitement antituberculeux.

Dépression**Responsables présumés** : Cs, FQ, Eto/Pto

Le traitement antituberculeux peut contribuer au développement d'une dépression. Les symptômes dépressifs peuvent fluctuer au cours du traitement. Le risque de dépression au cours du traitement est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépression. La dépression n'est pas une contre-indication à l'utilisation des médicaments ci-dessus.

La prise en charge comprend un soutien psychologique au patient (et à la famille si nécessaire) ainsi qu'un traitement antidépresseur aux doses habituelles si nécessaire.

Éviter les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques chez les patients sous Lzd (risque de syndrome sérotoninergique).

Toujours donner de la pyridoxine aux patients recevant de la Cs (50 mg de pyridoxine pour 250 mg de Cs).

Envisager une réduction de dose ou l'arrêt d'un médicament suspecté, à condition que cela ne compromette pas l'efficacité du traitement.

Diarrhée**Responsables présumés** : PAS, FQ, Eto/Pto, Amx/Clv, Ipm/Cln

Une diarrhée, accompagnée de flatulences et de crampes abdominales, peut être une gêne importante pour le patient mais conduit très rarement à l'arrêt d'un médicament.

Le PAS provoque souvent une diarrhée en début de traitement. Informer le patient que les symptômes disparaîtront ou s'amélioreront nettement au bout de quelques semaines.

Pour une diarrhée non sanglante et sans fièvre, le **lopéramide** PO (4 mg puis de 2 mg après chaque selle liquide jusqu'à de 10 mg/jour maximum) peut être utilisé de façon intermittente, en particulier lorsque le patient a besoin de participer à des activités sociales ou professionnelles, mais pas quotidiennement. Encourager les patients à tolérer un certain degré de diarrhée et flatulences. Éviter une déshydratation (encourager le patient à boire) ou traiter une déshydratation si présente.

En cas de diarrhée sévère, surtout si elle s'accompagne de sang dans les selles, douleurs abdominales ou fièvre > 38,5°C, envisager d'autres causes telles que l'entérite bactérienne aiguë ou une colite pseudo-membraneuse (*C. difficile*) liée aux FQ. Ne pas utiliser le lopéramide en cas de diarrhée sanglante ou accompagnée de fièvre.

Electrolytiques (troubles)**Responsables présumés** : Cm, aminosides

Les troubles électrolytiques sont beaucoup plus fréquents avec la Cm mais peuvent survenir avec tous les injectables. Envisager de remplacer la Cm par un aminoside si possible. Les troubles électrolytiques sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

Autres causes possibles de pertes électrolytiques (vomissements et diarrhée pour les plus courantes) doivent être traitées si présentes.

Contrôler les électrolytes sériques avant le traitement puis régulièrement, comme décrit dans le Chapitre 10.

En cas d'hypokaliémie légère à modérée (2,5-3,4 mmol/litre), compléter en potassium : **chlorure de potassium** PO : 10 à 20 mmol 2 à 4 fois/jour (20 à 80 mmol/jour), en fonction de la gravité de l'hypokaliémie. Une surveillance de la kaliémie est essentielle pour évaluer la réponse.

Chez tous les patients en hypokaliémie, compléter en magnésium par voie orale de manière empirique si le niveau de magnésium plasmatique ne peut être mesuré. Une hypomagnésémie non traitée peut entraîner un syndrome de «résistance» à la correction de l'hypokaliémie. Le magnésium doit être pris au moins 2 heures avant, ou 4 à 6 heures après, la FQ.

En cas d'hypokaliémie sévère (p.ex. faiblesse musculaire marquée, arythmie cardiaque) ou si la kaliémie est < 2,5 mmol/litre, administrer en urgence du potassium par voie IV.

Gastrite

Responsables présumés : PAS, Eto/Pto, FQ, H, E, Z

La gastrite se manifeste par des brûlures épigastriques, un goût amer dans la bouche, des douleurs abdominales avant les repas ou soulagées par la prise de nourriture.

L'hématémèse (vomissement de sang) et le méléna (selles noires) sont des symptômes d'ulcère gastrique hémorragique nécessitant une intervention urgente.

Pour la gastrite, la dyspepsie, les éructations, l'hyperacidité et les douleurs épigastriques : **oméprazole** PO : 10 à 20 mg/jour en une prise. La dose peut être augmentée à 20 mg 2 fois par jour.

Pour la dyspepsie liée à l'hyperacidité: les antihistaminiques H2 comme la ranitidine peuvent être une alternative.

Les anti-acides ne doivent pas être administrés en même temps que les FQ (risque de diminution de l'absorption des FQ).

Goût métallique

Responsables présumés : Eto/Pto, FQ

Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Le goût redevient normal à l'arrêt du traitement.

Gynécomastie

Responsables présumés : Eto/Pto

L'Eto/Pto peuvent provoquer une hypertrophie mammaire qui peut être gênante, en particulier chez les hommes. Des galactorrhées ont également été rapportées. Encourager les patients à tolérer cet effet indésirable. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

Hématologiques (troubles)

Responsables présumés : Lzd, R, Rfb, tous les anti-TB

Un certain nombre d'antituberculeux peuvent exceptionnellement provoquer une leucopénie, une thrombopénie, une anémie ou des troubles de la coagulation.

Le purpura thrombopénique est plus fréquent en cas de traitement intermittent par la R. Arrêter la R immédiatement et traiter le choc, l'insuffisance rénale et la thrombopénie. Ne jamais réintroduire la R ensuite.

Le Lzd peut entraîner une myélosuppression profonde (suppression des globules blancs, globules rouges et plaquettes). Arrêter Lzd et transfuser si nécessaire. Ne jamais réintroduire le Lzd ensuite.

Hépatite

Responsables présumés : Z, H, R, Eto/Pto, PAS

Les symptômes sont : nausées, vomissements, ictère (y compris scléral), urines foncées, selles claires, perte de l'appétit.

Les diagnostics différentiels peuvent être : infection (p.ex., hépatite A, B, C, D, E ; cytomégalovirus, leptospirose, mononucléose infectieuse, fièvre jaune ; rubéole) ; hépatite alcoolique ; hépatite due à un autre médicament (p.ex., antiépileptiques, paracétamol, sulfamides, érythromycine).

Surveiller la fonction hépatique comme indiqué dans le Chapitre 10. Une élévation des transaminases, légère et transitoire, est possible dans les premiers mois de la thérapie. Toutefois, une hépatite significative est en général symptomatique et est confirmée par une élévation importante des transaminases.

Devant des symptômes d'hépatite, réaliser un test de la fonction hépatique :

- Si les enzymes hépatiques sont élevées mais ne dépassent pas 5 fois la normale, continuer le traitement antituberculeux avec une surveillance hebdomadaire de la fonction hépatique.
- Si les enzymes hépatiques dépassent 5 fois la normale, arrêter le traitement et contrôler la fonction hépatique chaque semaine. Si les enzymes continuent d'augmenter, suspecter une hépatite médicamenteuse ou une autre cause.
- Si les enzymes hépatiques cessent d'augmenter ou reviennent à la normale et que les symptômes disparaissent, reprendre le traitement antituberculeux avec les médicaments les moins hépatotoxiques (Cm ou aminoglycoside-E-FQ-Cs). Ensuite, le PAS-Eto/Pto-R-Z et H sont ré-introduits un à un sur une période d'une semaine, en contrôlant les enzymes hépatiques chaque semaine. Le médicament responsable peut en général être identifié de cette manière, puis supprimé ou remplacé par un autre médicament. De nombreux praticiens réintroduisent le médicament le plus probablement en cause en dernier, ou décident de ne pas le réintroduire sauf s'il est absolument indispensable au traitement.

Hypothyroïdie

Responsables présumés : Eto/Pto, PAS

Les symptômes de l'hypothyroïdie sont : fatigue, somnolence, intolérance au froid, sècheresse cutanée, cheveux secs et cassants et constipation ; dépression et psychose sont possibles mais rares.

L'examen clinique peut montrer une augmentation du volume de la thyroïde et une diminution des réflexes ostéotendineux.

En cas d'hypothyroïdie, le diagnostic est confirmé par un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) supérieur à 10,0 UI/ml.

L'Eto/Pto et le PAS interfèrent avec la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le risque d'hypothyroïdie est accru lorsqu'ils sont associés. En cas d'hypothyroïdie, le traitement antituberculeux peut être poursuivi chez la plupart des patients, associé à un traitement par une hormone thyroïdienne de substitution.

Une dose de **lévothyroxine** de 100 à 150 microgrammes/jour est habituellement nécessaire chez l'adulte. Ajuster la dose de la façon suivante :

– Commencer par :

- 75 à 100 microgrammes/jour chez les jeunes adultes ;
- 50 microgrammes/jour chez les patients plus âgés ;
- 25 microgrammes/jour chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire significative.

– Faire un dosage de la TSH tous les mois ou tous les 2 mois et augmenter la dose de 12,5 à 25 microgrammes jusqu'à ce que la TSH se normalise au dessous de 5,00 UI/ml. Ajuster plus progressivement la dose chez les patients âgés ou en cas de maladie cardiovasculaire.

Les troubles de la fonction thyroïdienne sont réversibles après l'arrêt du traitement antituberculeux. Le traitement par une hormone thyroïdienne de substitution peut durer plusieurs mois après la fin du traitement antituberculeux.

Infections fongiques

Responsables présumés : FQ

Une candidose vaginale, du pénis, de la peau, des plis ou orale est possible, en particulier chez les patients sous FQ. Un traitement antifongique local ou oral de courte durée est en général efficace.

Nausées/vomissements

Responsables présumés : Eto/Pto, PAS, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Ipm/Cln, Bdq

Les nausées et vomissements sont fréquents, en particulier pendant les premières semaines de traitement.

L'Eto/Pto et le PAS peuvent être administrés en augmentant progressivement la dose sur 1 à 2 semaines pour éviter les nausées et vomissements.

Les antiémétiques sont largement utilisés, à la demande ou de manière systématique (30 minutes avant la prise des médicaments). Les antihistaminiques H2 (ranitidine) ou les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) peuvent également soulager le patient.

En cas de vomissements importants (surtout s'ils sont accompagnés de diarrhée), l'état d'hydratation doit être évalué et la déshydratation corrigée si nécessaire.

L'arrêt temporaire ou une réduction de la dose du médicament suspecté est rarement justifié, sauf en cas de vomissements réfractaires au traitement.

Pour déterminer quel médicament est à l'origine des nausées/vomissement, arrêter le médicament suspect pendant 2 ou 3 jours. Le réintroduire ensuite en augmentant progressivement la dose (informer le patient que la dose sera augmentée jusqu'à la dose thérapeutique afin d'améliorer la tolérance). Arrêter d'abord Eto/Pto ou PAS qui sont les médicaments les plus souvent responsables de nausées et vomissements.

Etapes pour la prise en charge des nausées et vomissements :

Toujours vérifier la présence de signes de danger :

- Signes de déshydratation (soif, sécheresse de la bouche, yeux enfoncés, pression artérielle basse)
- Electrolytes sanguins si vomissements
- Signes d'hépatite (ictère, douleurs abdominales dans le cadran droit)
- A l'interrogatoire, rechercher une hématomèse et/ou un méléna (exclure un ulcère hémorragique).

Pour tous les patients, les nausées/vomissements doivent être traités énergiquement, avec une approche en trois phases :

- **Première phase - Modifier l'administration du médicament sans diminuer les doses :**
 - Administrer les médicaments provoquant des nausées au coucher.
 - Administrer le PAS une heure après la prise des autres médicaments antituberculeux.
 - Si le patient reçoit le PAS une fois par jour, le donner en 2 doses fractionnées (le DOT doit être fait pour les 2 doses).
 - Encourager le patient : les nausées/vomissements s'améliorent souvent au cours des premières semaines et peuvent entièrement disparaître avec le temps.
- **Deuxième phase - Administrer des antiémétiques :**
 - Commencer avec du **métoclopramide** PO : 10 mg, 30 minutes avant les antituberculeux, ne pas dépasser 15 mg 2 fois/jour. Ne pas utiliser le métoclopramide en cas d'apparition de troubles neurologiques.
 - Si les symptômes persistent, poursuivre le métoclopramide associé à l'ondansétron ou à la prométhazine :
ondansétron PO : 8 mg 2 fois/jour (30 minutes avant les antituberculeux). L'ondansétron peut augmenter l'intervalle QT. Il est recommandé d'éviter ce médicament chez les patients traités par des médicaments prolongeant significativement l'intervalle QT.
 Si l'ondansétron n'est pas disponible, **prométhazine** PO : 25 mg 30 minutes avant les antituberculeux. Si nécessaire, la dose de prométhazine peut être augmentée à 50 mg 3 fois/jour.
- **Troisième phase - Réduire la dose ou arrêter temporairement le(s) médicament(s) reponsables :**
 - Si le patient est sous Eto/Pto, réduire la dose d'une classe de poids. Par exemple, si le patient reçoit 1000 mg/jour, réduire à 750 mg ; s'il reçoit 750 mg/jour, réduire à 500 mg. Éviter de donner à un adulte de plus de 33 kg moins de 500 mg/jour d'Eto/Pto.
 - Si le patient est sous Cfz, réduire à 100 mg/jour.
 - Si c'est absolument nécessaire, arrêter tous les antituberculeux jusqu'à la disparition des symptômes.

Remarques :

- L'ondansétron est un antagoniste de la sérotonine 5-HT₃ ayant des propriétés antiémétiques puissantes. Il existe d'autres antiémétiques dans cette classe et le patient peut parfois mieux répondre à l'un ou à l'autre.
- L'oméprazole diminue la production d'acide gastrique. Il est utile dans le traitement des nausées (20 mg au coucher, ou si insuffisant, 20 mg deux fois/jour pendant 1 à 2 mois ou plus si nécessaire).
- A toutes les phases, si les nausées entraînent une anxiété excessive, envisager l'ajout d'une benzodiazépine de courte durée d'action (p.ex. diazépam PO, 5 mg) 30 minutes avant les antituberculeux. Ceci peut soulager les "nausées d'anticipation". Arrêter le diazépam dès que la situation s'améliore. Le traitement doit être court car les benzodiazépines entraînent une tolérance et une dépendance. Ne pas donner de diazépam pendant plus de 2 semaines.

Néphrotoxicité

Responsables présumés : aminosides, Cm

La néphrotoxicité est diagnostiquée par une augmentation de la créatininémie par rapport à son taux de base. Dans sa forme initiale, elle est en général asymptomatique, il est donc essentiel de surveiller la créatininémie pendant la période où le patient reçoit le médicament injectable.

Les patients symptomatiques peuvent présenter les signes suivants : diminution de la diurèse, signes de surcharge hydrique (œdème, anasarque ou essoufflement), symptômes urémiques tels qu'une altération de l'état mental (confusion, somnolence).

Des pathologies préexistantes comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique ne sont pas une contre-indication au traitement par les médicaments injectables, même si une plus grande prudence est recommandée dans ces circonstances. L'insuffisance rénale peut être permanente.

En cas d'insuffisance rénale :

- Arrêtez le médicament néphrotoxique.
- Éliminer les autres causes d'insuffisance rénale (p.ex. diabète, déshydratation, autres médicaments, insuffisance cardiaque congestive, obstruction ou infection des voies urinaires, hypertrophie de la prostate).
- Contrôler la créatininémie et les électrolytes toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à stabilisation de la fonction rénale.
- Si la fonction rénale s'améliore ou se stabilise, reprendre le médicament injectable. Si le patient recevait un aminoside, le remplacer par la Cm. Administrer l'injectable 3 fois par semaine.

Le risque de néphrotoxicité peut être limité en encourageant le patient à boire et en évitant l'association avec d'autres médicaments néphrotoxiques chez les patients recevant un traitement injectable.

De plus, la posologie des antituberculeux doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine chez tous les patients présentant une insuffisance rénale. Pour les posologies chez l'insuffisant rénal, se référer à l'Annexe 12.

Neuropathies périphériques

Responsables présumés : Cs, Lzd, H, rarement Eto/Pto, aminosides, Cm, E, FQ

Les neuropathies périphériques comprennent toutes les atteintes des nerfs périphériques c.-à-d. les nerfs situés en dehors du système nerveux central. De nombreux antituberculeux peuvent provoquer des neuropathies périphériques, mais en particulier Cs, Lzd et H. Les neuropathies périphériques dues au Lzd sont très douloureuses et parfois irréversibles.

Pour la prophylaxie des neuropathies périphériques, administrer **pyridoxine** PO :

- 50 mg/jour pour chaque 250 mg de Cs que le patient reçoit ;
- 50 mg/jour chez tous les patients sous Lzd ;
- 10 mg/jour chez les patients à risque de neuropathies périphériques sous H.

En plus de cette prophylaxie, corriger un éventuel déficit vitaminique chez les patients dénutris.

Les neuropathies touchent principalement les membres inférieurs. Les symptômes sont : troubles sensitifs (p.ex., engourdissements, picotements, sensation de brûlure, douleur, perte de la sensation du chaud/du froid), difficultés à marcher, faiblesse, diminution ou abolition des reflexes tendineux. Parfois, les troubles sensitifs peuvent toucher les membres supérieurs.

En cas de neuropathies périphériques :

- Si le patient est sous Lzd, arrêter immédiatement le Lzd et ne pas le réintroduire.
- Si le patient reçoit de la Km mais est sensible à la Cm, changer Km pour Cm.
- Prendre en charge les autres éventuels co-facteurs (diabète ou malnutrition).
- Administrer de la **pyridoxine** PO : 100 à 200 mg/jour chez l'adulte jusqu'à la disparition des symptômes.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le paracétamol peuvent soulager les patients.
- La kinésithérapie peut être utile.

Si ces mesures sont insuffisantes, prescrire l'association suivante :

- **amitriptyline** PO : dose initiale de 25 mg/jour au coucher pendant une semaine, puis 50 mg/jour au coucher pendant une semaine, puis 75 mg/jour au coucher. Ne pas utiliser d'antidépresseurs tricycliques chez les patients sous Lzd.
- **carbamazépine** PO : dose initiale de 200 mg/jour en une prise pendant une semaine, puis 400 mg/jour à diviser en 2 prises pendant une semaine, puis 600 mg/jour à diviser en 3 prises

Si ce traitement ne suffit pas, réduire la dose du médicament responsable, s'il est essentiel au traitement. Les médicaments responsables sont rarement arrêtés, et seulement si un autre médicament est disponible et que l'arrêt du médicament ne compromet pas le traitement.

Névrite optique

Responsables présumés : E, et rarement Eto/Pto, Lzd

Cet effet indésirable rare est en général dû à E et réversible après l'arrêt du médicament. Une perte de distinction des couleurs verte et rouge est souvent le premier signe. Arrêter de façon permanente le médicament responsable.

Ototoxicité (perte de l'audition)

Responsables présumés : aminosides, Cm

La toxicité auditive se manifeste par une perte de l'audition et/ou des acouphènes. Elle touche principalement les patients recevant de fortes doses cumulées d'un aminoside ou de Cm.

Le risque d'ototoxicité est plus élevé en cas d'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (furosémide), notamment chez l'insuffisant rénal, et chez les patients souffrant d'une perte de l'audition préexistante.

La perte auditive est en général irréversible, malgré l'arrêt du traitement. Un test audiométrique initial et/ou des tests de contrôle doivent être réalisés en cours de traitement pour détecter rapidement une perte de l'audition. Chez un patient sous aminoside, changer pour Cm trois fois par semaine. En l'absence d'amélioration, envisager le remplacement du médicament responsable par un antituberculeux oral du Groupe 4 et la Bdq. S'il n'est pas possible de le remplacer, envisager une réduction de dose ou l'arrêt du médicament responsable, si cela ne compromet pas significativement l'efficacité du traitement. Si la progression des lésions auditives peut être interrompue par l'arrêt du traitement injectable, la poursuite du traitement injectable malgré la perte auditive entraîne presque toujours une surdité définitive.

Photosensibilité**Responsables présumés** : Cfz, FQ

Recommander au patient de ne pas s'exposer au soleil, de porter des vêtements protecteurs (manches longues) et d'utiliser des crèmes solaires.

Psychose**Responsables présumés** : Cs, FQ, H

La psychose se manifeste par des hallucinations visuelles ou auditives, des délires, une paranoïa et des troubles du comportement. Les soignants doivent se familiariser avec ces symptômes afin d'en faire le diagnostic précoce. Un antécédent de psychose n'est pas une contre-indication à l'utilisation des médicaments ci-dessus, même si des symptômes psychiatriques sont plus susceptibles d'apparaître dans ces circonstances. Certains patients peuvent avoir besoin de médicaments antipsychotiques pendant toute la durée du traitement antituberculeux. Les effets indésirables sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

La Cs est le médicament le plus fréquemment associée à la psychose mais des symptômes psychotiques peuvent survenir avec l'H, les FQ et l'Eto/Pto.

En cas de psychose aiguë :

- Si le patient est dangereux pour lui-même ou pour les autres : hospitaliser en urgence.
- Arrêter la Cs.
- Traiter la psychose aiguë.

La Cs peut être reprise dès la fin de l'épisode psychotique, en général en réduisant la dose. Certains patients ne tolèrent pas la reprise de la Cs, il faut alors envisager l'utilisation d'un autre médicament. Une fois que tous les symptômes ont disparu, le traitement antipsychotique peut être diminué la plupart de temps.

Certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement antipsychotique tant que dure le traitement par la Cs si celle-ci est poursuivie. Chez ces patients, le traitement antipsychotique peut en général être arrêté progressivement (ne pas l'arrêter brutalement) dès la fin du traitement antituberculeux.

En cas de psychose chez un patient sous Cs, contrôler la créatininémie. La Cs est éliminée à 100% par les reins. Une dégradation de la fonction rénale (créatininémie élevée) peut se traduire par des concentrations toxiques de Cs. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter temporairement la Cs puis de la réintroduire en ajustant la dose (se référer à l'Annexe 12).

Réactions cutanées**Responsables présumés** : tous les anti-TB

Réactions cutanées majeures :

- Arrêter tous les antituberculeux.
- En cas de réaction anaphylactique, suivre les protocoles standards d'urgence (épinéphrine, etc.).
- En cas d'éruption sévère généralisée, un corticoïde par voie parentérale peut être nécessaire (dexaméthasone IM ou IV : 2 à 4 mg 4 fois/jour).
- Lorsque les symptômes ont disparu, essayer de déterminer l'agent causal : réintroduire les médicaments en commençant par des doses d'épreuve comme ci-après.

Un médicament qui a provoqué un syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction anaphylactique ne doit jamais être ré-administré au patient.

Réactions cutanées mineures :

En cas d'éruption cutanée légère et localisée :

- Éliminer d'autres causes possible (p.ex. gale, dermatite de contact due à un allergène de l'environnement).
- Si aucune cause évidente n'est retrouvée, arrêtez tous les antituberculeux.
- Administrer un antihistaminique oral jusqu'à 3 à 4 fois/jour.
- Essayer de déterminer quel médicament a provoqué la réaction : lorsque les symptômes ont disparu, réintroduire les antituberculeux un à un en augmentant progressivement la dose. La réintroduction est effectuée dans l'ordre suivant : HRZ-Eto/Pto-FQ-Cs-E-PAS-Cm ou aminoside.

Si l'éruption a été particulièrement sévère, commencer par 1/10^e de la dose d'épreuve et augmenter plus lentement. Terminer par les médicaments les plus susceptibles d'avoir provoqué la réaction. Si le médicament le plus probablement en cause n'est pas absolument indispensable, envisager de ne pas le réintroduire.

Doses d'épreuve pour la réintroduction des antituberculeux :

Anti-TB	Jour 1	Jour 2	Jour 3
H	50 mg	Full dose	Dose complète
R	75 mg	300 mg	Dose complète
Z	250 mg	1000 mg	Dose complète
Eto/Pto	125 mg	250 mg	Dose complète
FQ	50 mg	200-250 mg	Dose complète
Cs	125 mg	250 mg	Dose complète
E	100 mg	500 mg	Dose complète
PAS	1 g	4 g	Dose complète
Cm	125 mg	500 mg	Dose complète
Km	125 mg	500 mg	Dose complète
Amk	125 mg	500 mg	Dose complète

Si une dose d'épreuve provoque une réaction cutanée, arrêter le médicament concerné, sauf s'il est absolument indispensable au traitement. Dans ce cas, envisager une désensibilisation.

Administrer les médicaments sous surveillance dans une structure capable de prendre en charge une réaction allergique sévère.

Remarque : en cas d'éruption cutanée chez un patient sous Thz, ne jamais ré-administrer de Thz.

Idées suicidaires

Responsables présumés : Cs, H, Eto/Pto

Les idées suicidaires apparaissent habituellement chez les patients sous Cs. Leur survenue doit conduire à une prise en charge immédiate :

- Maintenir le patient à l'hôpital jusqu'à ce que le risque de suicide soit écarté.
- Arrêter la Cs.
- Réduire la dose d'Eto/Pto à 500 mg/jour jusqu'à ce que le patient soit stable.

- Demander une consultation psychiatrique.
- Instaurer un traitement antidépresseur.
- Si aucune amélioration ne survient après la suspension de la Cs, suspendre l’H et l’Eto/Pto.

Tendinite/rupture du tendon

Responsables présumés : FQ

Les ruptures du tendon sont plus fréquentes chez les patients âgés ou diabétiques.

En cas d’inflammation importante des tendons ou des gaines tendineuses :

- Mettre l’articulation au repos et donner un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Si le traitement antituberculeux risque d’échouer en l’absence de FQ, tenter de poursuivre la FQ. Informer le patient qu’une lésion tendineuse est possible mais que la FQ est essentielle pour éviter l’échec du traitement.

Toxicité vestibulaire

Responsables présumés : aminosides, Cm, Cs, FQ, H, Eto/Pto, Lzd

Les premiers symptômes sont une sensation d'oreille pleine et de bourdonnement intermittents. Lorsque ces symptômes apparaissent, il est possible d’espacer l’administration du médicament injectable (2 à 3 fois/semaine au lieu de quotidiennement) et de poursuivre le traitement sans que les symptômes ne progressent.

Si un aminoside était utilisé, il est possible de tenter de traiter avec la Cm mais une toxicité vestibulaire reste possible.

Si des acouphènes et une perte d’équilibre apparaissent et que celles-ci sont attribuées à une toxicité vestibulaire, arrêter le médicament injectable pour éviter une invalidité grave et une ataxie. En général, les symptômes de toxicité vestibulaire sont irréversibles, même après l'arrêt du médicament injectable. Il s’agit d’un des rares effets indésirables qui peuvent imposer l'arrêt définitif d'une classe de médicaments.

Si une perte de l’équilibre est le plus souvent due aux médicaments injectables, elle peut être aussi, mais plus rarement, provoquée par Cs, FQ, Eto/Pto, H ou Lzd. Si les symptômes continuent à progresser après l’arrêt de l’injectable, d'autres médicaments ou tous les médicaments peuvent être arrêtés pendant plusieurs jours, pour voir si les symptômes régressent, puis être réintroduits un par un pour voir si les symptômes réapparaissent.

Annexe 11. Usage compassionnel

11.1 Définitions

Le terme "usage compassionnel" se réfère à l'utilisation de traitements expérimentaux pouvant potentiellement sauver la vie de patients souffrant d'une maladie pour laquelle aucun traitement autorisé satisfaisant n'existe et/ou qui ne peuvent participer à un essai clinique. Pour de nombreux patients, ces traitements représentent leur dernier espoir de guérison.

Le médicament expérimental est appelé « Investigational New Drug (IND)^a ».

11.2 Indications

La TB-MR comme la TB-UR sont des maladies potentiellement mortelles pour lesquelles les médicaments autorisés peuvent être inefficaces. Dans certains cas, les médicaments antituberculeux expérimentaux utilisés en association avec des médicaments autorisés, peuvent potentiellement être efficaces ou salvateurs.

L'usage compassionnel peut être envisagé chez les patients dont le pronostic vital est menacé (p.ex. détérioration de l'état clinique due à la TB et/ou immunodépression sévère) lorsque :

- Les traitements disponibles ont échoué ou vont très probablement échouer (p.ex. traitement comprenant moins de 3 médicaments très probablement efficaces et/ou évolution clinique montrant que le traitement n'est pas efficace).
- Il n'existe pas d'options médicales ou chirurgicales appropriées.
- Au moins un médicament très probablement efficace est disponible (en se basant sur l'antibiogramme et l'utilisation antérieure de ce médicament chez le patient). L'IND ne doit jamais être utilisée en monothérapie. Elle doit toujours être utilisée en association avec d'autre(s) médicament(s) dont l'efficacité est prouvée ou probable pour prévenir l'apparition d'une résistance à l'IND. À cet égard, doivent être pris en compte au cas par cas :
 - le nombre de médicament(s) restant(s) et leur activité bactéricide ou bactériostatique : au moins un médicament bactéricide ou 2 médicaments bactériostatiques pourraient être considérés au minimum ;
 - la fiabilité de l'antibiogramme pour le(s) médicament(s) restant(s), les antécédents de traitement avant les derniers résultats d'antibiogramme ;
 - la vulnérabilité à l'amplification de la résistance de l'IND si elle est connue ;
 - le fait que l'utilisation de l'IND n'entraîne pas l'arrêt d'un médicament efficace essentiel. Une attention particulière sera nécessaire à la prise de décision si l'utilisation de l'IND implique le remplacement d'un antituberculeux par un autre moins efficace.

L'usage compassionnel peut être envisagé pour un seul patient ou un groupe de patients présentant des caractéristiques similaires.

L'utilisation simultanée de deux INDs suivrait les mêmes indications et conditions. Les interactions possibles et la toxicité additive des IND sont à prendre en considération.

^a Nouveau médicament à l'étape d'investigation.

11.3 Pré-requis minimum

L'usage compassionnel ne doit être envisagé que si les conditions d'une prise en charge adéquate des patients atteints de TB pharmacorésistante sont réunies : régime de traitement optimal ; suivi clinique, biologique et bactériologique ; soutien et suivi du patient pour une bonne adhérence. Les résultats de l'antibiogramme, délivrés par un laboratoire validé, sont essentiels à la prise de décision.

En plus des éléments de base de la prise en charge des cas de TB pharmacorésistante, un suivi spécifique peut être nécessaire pour l'utilisation d'une IND.

Il est essentiel qu'un système de reporting soit mis en place pour notifier rapidement les effets indésirables.

11.4 Règlementation nationale

Dans la plupart des pays, seuls les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché par l'organisme national de réglementation peuvent être utilisés chez les humains. Certains organismes nationaux de réglementation ont développé des mécanismes pour faciliter l'accès aux nouveaux médicaments à différents stades de développement avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Dans ce cas, il est possible de faire une demande d'autorisation d'utilisation de l'IND et de demander une autorisation d'importation. L'utilisation d'une IND nécessite une autorisation des autorités nationales de réglementation compétentes et/ou des comités d'éthique nationaux.

Annexe 12. Adaptation de la posologie des antituberculeux chez l'insuffisant rénal

12.1 Valeurs normales de la clairance de la créatinine

Chez l'homme : 97 à 137 ml/minute

Chez la femme : 88 à 128 ml/minute

12.2 Calcul de la clairance de la créatinine

$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times (\text{constante})}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/litre})}$$

Constante = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

Exemple :

Patiente sous capréomycine (Cm), 50 kg, 46 ans, créatinine sérique 212 $\mu\text{mol/l}$:

Etape 1 : calculer la clairance de la créatinine

$$50 \times (140 - 46) \times (1,04) / 212 = 23,0 \text{ ml/min}$$

Etape 2 : la clairance de la créatinine étant < 30, ajuster la dose de Cm : 12 à 15 mg/kg 3 fois par semaine (soit 600 à 750 mg de Cm par dose 3 fois par semaine).

Si la créatinine continue d'augmenter, envisager la suspension de l'injectable.

Etape 3 : ajuster la posologie des autres médicaments du régime thérapeutique selon le tableau page suivante.

12.3 Adaptation de la posologie des antituberculeux chez l'insuffisant rénal

Posologies des antituberculeux chez l'insuffisant rénal^{6,7}

Médicaments	Dose et fréquence en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/minute
H	Pas de changement
R	Pas de changement
Z	25 mg/kg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
E	15-25 mg/kg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Rfb	2,5-5 mg/kg par jour
S ^a	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Km ^a	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Amk ^a	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Cm ^a	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Lfx	750-1000 mg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Mfx	250-500 mg par jour
Ofx	600-800 mg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Eto/Pto	250-500 mg par jour
Cs ^b	250 mg une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine
PAS ^c	8 g par jour à diviser en 2 prises
Cfz	Pas de changement
Amx/Clv	1000 mg par jour à diviser en 2 prises
Lzd	Pas de changement
Ipm/Cln	500 mg toutes les 8 heures (si clairance de la créatinine 20-40 ml/min) 500 mg toutes les 12 heures (si clairance de la créatinine < 20 ml/min)

^a Utiliser les médicaments injectables avec prudence chez l'insuffisant rénal (augmentation du risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité).

^b Surveiller étroitement l'apparition d'effets secondaires neuropsychiatriques.

^c Les formulations de PAS sodium doivent être évitées chez les patients atteints de maladie rénale (risque de surcharge en sel).

Annexe 13. Toxicités additives potentielles des antirétroviraux (ARV) et des antituberculeux (anti-TB)

Les médicaments fréquemment impliqués apparaissent en caractères gras.

Toxicité	ARV	Anti-TB	Remarques
Abdominales (douleurs)	Tous les ARV	Eto/Pto, PAS, Cfz, FQ, H, Lzd, E, Z	Les douleurs abdominales sont fréquentes et souvent bénignes mais peuvent être un symptôme précoce de troubles graves comme la pancréatite, l'hépatite ou l'acidose lactique.
Acidose lactique	d4T, ddl, AZT, 3TC	Lzd	Détection et prise en charge précoce des hyperlactatémies afin de prévenir le développement d'une acidose lactique.
Allongement de l'intervalle QT	IP boostés par RTV	Bdq, Cfz, Mfx, autres FQ	
Céphalées	AZT, EFV	Cs	Éliminer d'autres causes de céphalées comme une méningite bactérienne ou cryptococcique, une toxoplasmose, etc. Utiliser des antalgiques (ibuprofène, paracétamol). Assurer une bonne hydratation. Les céphalées dues à l'AZT, l'EFV et la Cs disparaissent en général spontanément.
Dépression	EFV	Cs, FQ, Eto/Pto	Une dépression grave peut se produire chez 2,4% des patients sous EFV. Envisager l'arrêt de l'EFV en cas de dépression grave.
Diarrhée	Tous les IP, ddl (formulation tamponnée)	Eto/Pto, PAS, FQ Amx/Clv, lpm/Cln	La diarrhée est fréquente. Penser également à une infection opportuniste ou à une infection à <i>Clostridium difficile</i> (colite pseudo-membraneuse).
Electrolytiques (troubles)	TDF (rare)	Cm, aminosides	
Eruption cutanée	ABC, NVP, EFV, d4T et autres	Tous les anti-TB	Ne pas réutiliser l'ABC (risque d'anaphylaxie potentiellement mortelle). Ne pas réutiliser tout médicament ayant provoqué un syndrome de Stevens-Johnson. Penser aussi à une éruption cutanée due au cotrimoxazole si le patient en reçoit.

Toxicité	ARV	Anti-TB	Remarques
Glycémiques (troubles)	IP	Eto/Pto	Les inhibiteurs de la protéase peuvent provoquer une résistance à l'insuline et une hyperglycémie. L'Eto/Pto peut provoquer une hypoglycémie et une mauvaise régulation du glucose chez les diabétiques.
Hépatite	NVP, EFV, tous les IP (RTV)	Z, H, R, E, PAS, Eto/Pto	En cas d'hépatite sévère, arrêter les ARV et les anti-TB puis reprendre les anti-TB en premier. Penser aussi à une hépatotoxicité du cotrimoxazole si le patient en reçoit.
Hypothyroïdie	d4T	Eto/Pto, PAS	Plusieurs études montrent que le d4T est associé à une hypothyroïdie infraclinique.
Myélo-suppression	AZT	Lzd	Contrôler régulièrement la numération-formule sanguine. Remplacer l'AZT si une myélo-suppression survient. Envisager l'arrêt du Lzd. Penser aussi à une myélo-suppression due au cotrimoxazole si le patient en reçoit. Envisager une supplémentation en acide folinique, en particulier chez les patients sous cotrimoxazole.
Nausées et vomissements	RTV, d4T, NVP, et la plupart des autres	Eto/Pto, PAS, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, lpm/Cln	Des vomissements persistants peuvent être dus à une acidose lactique (en particulier en cas d'utilisation prolongée de d4T) et/ou d'une hépatite médicamenteuse.
Néphrotoxicité	TDF, IDV	Aminosides, Cm	Le TDF peut provoquer des lésions rénales caractéristiques du syndrome de Fanconi, une hypophosphatémie, une hypo-uricémie, une protéinurie, une glycosurie normoglycémique et, dans certains cas, une insuffisance rénale aiguë. Éviter le TDF chez les patients sous aminosides ou Cm. Si le TDF est absolument nécessaire, contrôler la créatininémie et les électrolytes au minimum toutes les 2 semaines.

Toxicité	ARV	Anti-TB	Remarques
Neurotoxicité	EFV	Cs, H, Eto/Pto, FQ	L'EFV provoque de nombreux troubles neuropsychiques (vertiges, troubles de la concentration, dépersonnalisation, rêves anormaux, insomnie et confusion) dans les 2-3 premières semaines d'utilisation. Les troubles disparaissent en général spontanément. Si ce n'est pas le cas, envisager de remplacer l'EFV. Il existe des données limitées sur l'utilisation simultanée de l'EFV et de la Cs. Celle-ci est possible à condition de surveiller étroitement l'apparition de signes de neurotoxicité.
Neuropathies périphériques	d4T, ddl	Lzd, Cs, H, Eto/Pto, S, Km, Amk, Cm, E, FQ	Eviter d'associer d4T ou ddl avec Cs ou Lzd (majoration du risque de neuropathies).
Névrite optique	ddl	E, Eto/Pto, Lzd	Arrêter définitivement le médicament responsable et le remplacer par un médicament qui ne provoque pas de névrite optique.
Pancréatite	d4T, ddl	Lzd	Eviter d'associer ces médicaments. Eliminer définitivement un médicament s'il a provoqué une pancréatite et n'utiliser à l'avenir aucun ARV qui pourrait provoquer une pancréatite (d4T ou ddl).

Adapté du manuel OMS, *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*⁸.

Annexe 14. Information du patient

14.1 En début de traitement

Organiser deux entretiens (prévoir environ 20 minutes pour chacun), l'un pour fournir au patient les informations essentielles au suivi du traitement, le second pour vérifier qu'elles sont assimilées. Ces entretiens doivent coïncider avec les deux premières consultations cliniques. Le premier entretien doit avoir lieu avant le début du traitement. Selon l'organisation du service, les entretiens sont réalisés soit par le clinicien prescripteur seul, lors de la consultation clinique, soit avec l'aide d'un personnel spécialement formé à cette tâche lors d'un entretien spécifique. Le patient peut être accompagné s'il le souhaite.

Patients traités en ambulatoire

Premier entretien :

- Expliquer :
 - La maladie et sa transmission :
Par exemple : il s'agit d'une infection grave mais a priori curable, qui atteint les poumons et peut se transmettre tant qu'elle n'est pas traitée (information à adapter selon le foyer de l'infection, le profil de résistance).
 - Le déroulement du traitement :
Durée, phases d'attaque/d'entretien, suivi clinique et bactériologique, calendrier des consultations (information à adapter selon le régime de traitement) ; pour les patients concernés, importance et fonctionnement du DOT.
 - Les médicaments :
 - Gestion :
Où, quand, auprès de qui se procurer les médicaments ;
Nombre de comprimés/jour, une prise par jour, etc. ;
Conserver les comprimés sous blister jusqu'à la prise, pas de déconditionnement à l'avance.
 - Principaux effets indésirables et conduite à tenir :
Par exemple : pour la rifampicine, indiquer qu'elle colore l'urine, les selles, les larmes en rouge-orangé, que ce phénomène est normal et ne doit pas inquiéter. Pour l'éthambutol, conseiller de consulter immédiatement le médecin si le patient constate que sa vision diminue ou qu'il ne distingue plus correctement les couleurs, etc.
 - Précautions particulières (selon le traitement concomitant) :
Par exemple : prendre les antituberculeux le matin et le fluconazole le soir.
 - Les mesures incitatives ou compensatrices dont le patient peut bénéficier et comment y accéder.
- Insister sur l'importance de l'adhérence, anticiper les difficultés, réfléchir aux solutions possibles.
- Répondre aux questions.
- Donner la date du deuxième entretien (une semaine après).

Deuxième entretien (à une semaine d'intervalle) :

- Vérifier l'assimilation des informations, poser des questions ouvertes, laisser au patient le temps de répondre. Compléter si nécessaire.
- Répondre aux questions.
- Rappeler la date de la prochaine consultation.

Patients hospitalisés*Premier entretien :*

Comme ci-dessus et également :

- Mesures de contrôle à l'hôpital :
Isolement du patient et motif ; importance de se couvrir la bouche si toux ou éternuements, utilisation des crachoirs, visites à l'extérieur du bâtiment, port des masques chirurgicaux/de protection respiratoire (qui, quand, pourquoi), aération de la chambre, etc.
- Horaires des injections et des distributions de médicaments.

Deuxième entretien (lorsque le patient est proche de la sortie) :

- Expliquer :
 - Où se procurer les médicaments, calendrier des visites ;
 - Le DOT et autres mesures de soutien au traitement.
- Vérifier que les informations nécessaires à la poursuite du traitement en ambulatoire sont assimilées (déroulement du traitement, prise des médicaments, effets indésirables et conduite à tenir, etc.).
- Insister sur l'importance de l'adhérence, anticiper les difficultés, réfléchir aux solutions possibles.
- Répondre aux questions.

14.2 En cours de traitement

Les entretiens doivent avoir lieu au moins une fois par mois (plus fréquemment si besoin) pendant toute la durée du traitement. Ils ont pour but d'identifier/résoudre d'éventuelles difficultés responsables de problème d'adhérence. L'évaluation est effectuée soit par le clinicien lors de la consultation clinique mensuelle, soit par l'infirmière chargée de la distribution individuelle des médicaments.

L'évaluation de l'adhérence doit être rapide (environ 5 minutes) ; en revanche, le temps nécessaire doit être consacré à la résolution d'éventuels problèmes.

L'entretien correspondant à la fin de la phase d'attaque est plus spécifiquement consacré à l'information du patient, en raison de la modification du régime thérapeutique lié au changement de phase.

Annexe 15. Accompagnateurs DOT pour les patients sous traitement de deuxième ligne^a

15.1 Sélection d'un accompagnateur DOT

La personne doit :

- Etre sélectionnée de préférence parmi les agents de santé communautaire ou autres personnes ayant une formation dans le domaine de la santé ;
- Etre acceptée par le patient et sa famille ;
- Préserver la confidentialité des soins ;
- Avoir une vie stable ;
- Savoir lire, écrire et compter ;
- Etre motivée pour s'occuper de patients TB-MR ;
- Habiter à proximité du patient pour pouvoir observer la prise des médicaments deux fois par jour si nécessaire et se rendre rapidement au domicile du patient en cas d'urgence ;
- S'engager à accompagner le patient pendant toute la durée du traitement ;
- Etre en bonne condition physique, ne pas souffrir d'immunodépression^b ;
- Avoir reçu une formation de base sur la TB et une formation spécifique sur la TB-MR.

Il n'est pas recommandé de prendre un membre de la famille comme accompagnateur DOT. Les relations familiales peuvent interférer avec la supervision du traitement.

Pour les enfants, choisir de préférence une femme. Il n'est pas recommandé de confier la supervision du traitement aux parents ou autres membres de la famille.

15.2 Rôles et responsabilités

- Supervise la prise de toutes les doses de médicaments et les enregistre sur la carte de traitement des patients TB-MR.
- Identifie les éventuels effets indésirables et sollicite une consultation médicale si nécessaire.
- Accompagne le patient à toutes les consultations médicales.
- Collecte et transporte les échantillons de crachats pour frottis et cultures de contrôle.
- Informe les membres de la famille sur le risque de contamination et les moyens de protection au domicile.
- Effectue un dépistage rapide des signes de TB chez les contacts.
- Assiste à des séances de formation continue.

^a Adapté de USAID TB CARE II (2011), Community-based Care for Drug-resistant Tuberculosis: A Guide for Implementers.

^b La cause la plus fréquente d'immunodépression est l'infection par le VIH/sida mais certaines maladies chroniques comme le diabète peuvent aussi provoquer un déficit immunitaire favorisant l'infection et la maladie tuberculeuse.

Annexe 16. Evaluation rapide du risque de transmission de la TB dans une structure de santé

16.1 Instructions

Cet outil permet d'évaluer le risque de transmission de *M. tuberculosis* dans une structure de santé. Les résultats de l'enquête doivent être examinés de préférence par le Comité d'hygiène hospitalière (CHH) de la structure.

Pour les questions auxquelles il faut répondre par « Oui »/« Non », « Oui » correspond aux bonnes pratiques. Dans la rubrique "Remarques", préciser ce qui explique un « Non ».

16.2 Informations générales sur la structure (entretien avec le responsable de la structure)

Nom, adresse, numéro de téléphone	
Nom de l'évaluateur	
Nom du responsable de la structure	
Date de l'évaluation actuelle	
Date de la dernière évaluation	
Type de structure (p.ex. soins de santé primaire)	
Services existants (p.ex. soins ambulatoires, du VIH, anténataux)	
Examens de laboratoire disponibles pour la TB (microscopie des crachats, etc.)	
Taille de la population couverte par la structure	
Taux de notification des cas de TB par la structure/100,000/an	
Taux national de notification des cas de TB/100,000/an	
% de cas de TB pharmacorésistante dans la structure	
% national de cas de TB pharmacorésistante	

Taux de prévalence du VIH dans la structure	
Taux national de prévalence du VIH	
Nombre moyen de cas de TB déclarés par la structure/mois	
Présence d'un CHH TB dans la structure (ou d'un CHH qui s'occupe aussi de la TB) ?	
Nom du responsable du CHH ?	
Fréquence des réunions du CHH ?*	
Existence d'un plan de prévention de la transmission de la TB ?*	

* Si possible, obtenir un compte-rendu de la dernière réunion du CHH et une copie du plan de prévention.

Existe-t-il une raison particulière pour conduire cette évaluation des risques aujourd'hui ? (préoccupation spécifique, problème soulevé par le personnel/responsable, etc.) Oui Non

Mesures administratives

Identification du risque/séparation des patients

	Oui	Non
Les zones à haut risque sont-elles correctement identifiées (services de patients à frottis positif, laboratoire) ?		
Si oui, les mesures à prendre (masques de protection) sont-elles signalées ?		
Les cas suspects de TB sont-ils placés en chambres individuelles ?		
Les patients sont-ils séparés selon le résultat des examens de crachats (frottis positifs/négatifs) ?		
Si la structure traite des TB pharmacorésistante, les patients sont-ils séparés en fonction de leur profil de résistance ?		
Le traitement ambulatoire des TB pharmacorésistantes est-il encouragé en phase d'attaque ?		
Les visiteurs rencontrent-ils les patients à l'extérieur (si le temps le permet) ?		
L'accès aux zones à haut risque est-il limité ?		

Remarques :

Salles d'attente (*observation pendant une heure, de préférence dans la salle d'attente principale (et/ou spécifique pour la TB), tôt le matin, aux heures d'affluence*)

	Oui	Non
Y a-t'il des séances d'éducation sur la TB ?		
Des brochures d'information sur la TB et l'hygiène de la toux sont-elles à la disposition des patients ?		
Les patients couvrent-ils leur bouche/nez quand ils toussent/éternuent ?		
Le personnel demande-il aux patients de le faire s'ils ne le font pas ?		
Les cas suspects ou confirmés de TB sont-ils séparés des autres patients ?		

Remarques :

Prise en charge des cas suspects/confirmés (*entretien avec le clinicien TB*)

	Oui	Non
Résultats de la microscopie des crachats obtenus en moins de 48 heures ?		
Patients mis sous traitement immédiatement après diagnostic ?		

Remarques :

Recueil/préparation des crachats (*assister à ces opérations pour un échantillon*)

	Oui	Non
Recueil des crachats réalisé en un lieu spécifique et bien ventilé ?		
Recueil des crachats dans un récipient en plastique, hermétique, à bouchon à vis, étiqueté ?		
Si laboratoire international, envoi dans un triple emballage ?		
Si expectoration induite, masque et tuyau remplacés/désinfectés entre chaque patient ?		
Préparation des frottis sous ESM classe I ou poste de travail ventilé ?		

Remarques :

Mesures en direction du personnel (*entretien avec le responsable de la structure*)

	Oui	Non
Formation annuelle du personnel sur le risque de transmission de la TB ?		
Aucun personnel n'a développé de TB évolutive au cours des 24 derniers mois ?		
Connaissance de la législation nationale sur la santé et la sécurité au travail relatives à la TB ?		

Remarques :

Mesures environnementales

Si possible, évaluer rapidement la ventilation à l'aide d'un anémomètre et d'un tube à fumée/bâton d'encens.

	Oui	Non
Ventilation naturelle possible ?		
Si oui, fenêtres ouvertes pendant la journée ?		
Ventilateurs positionnés dans le dos du médecin pendant les consultations ?		
Salle d'attente à l'extérieur ou largement ouverte ?		
Mesure des CAH possible ?		
Au moins 12 CAH dans la salle d'attente ?		
Au moins 12 CAH dans les salles de consultation et d'hospitalisation ?		
Au moins 20 CAH dans la zone de prélèvement des crachats (ou à l'extérieur) ?		
Utilisation d'un système de ventilation mécanique ?*		
Utilisation d'un système de désinfection de l'air par les ultraviolets ?*		

* Expliquer en détails son fonctionnement et entretien sur une feuille séparée.

Remarques :

Demander le plan de la structure dans son intégralité, sur lequel apparaissent les portes et fenêtres (sinon, faire un croquis). Griser les zones en fonction du niveau de risque :

Risque élevé de transmission	Gris foncé
Risque limité de transmission	Gris
Faible risque de transmission	Blanc

Faire apparaître les mesures de contrôle environnementales (ventilateurs, lampes à UV, etc.).

Mesures de protection individuelle

Parcourir les différents services et observer. Discuter avec le personnel.

	Oui	Non
Masques chirurgicaux disponibles et en quantité suffisante pour les patients à frottis positif ?		
Masques de protection respiratoire FFP2 ou N95 ?		
Masques de protection respiratoire disponibles et en quantité suffisante pour le personnel ?		
Masques de protection respiratoire disponibles et en quantité suffisante pour les visiteurs ?		
Port du masque de protection respiratoire par le personnel lors du prélèvement des crachats ?		
Port du masque de protection respiratoire par le personnel lors de la préparation des lames ?		
Port du masque de protection respiratoire par le personnel avant l'entrée dans la chambre d'un patient à frottis positif suspecté/confirmé ?		
Essais d'ajustement pour le personnel utilisant des masques de protection respiratoire ?		
Essai d'ajustement systématique à l'embauche pour le personnel utilisant des masques de protection respiratoire ?		

Remarques :

Conclusions (discussion finale avec le responsable de la structure une fois l'évaluation terminée)

Quels sont, d'après l'évaluateur et le responsable, les principaux problèmes rencontrés en termes de prévention de la transmission de la TB dans la structure ?

Quelles sont, d'après l'évaluateur et le responsable, les actions à entreprendre en priorité en termes de prévention de la transmission de la TB dans la structure ?

Annexe 17. Recommandations pour la mesure du changement d'air par heure (CAH)

Dans une pièce ventilée mécaniquement, le CAH doit rester plus ou moins constant alors qu'en cas de ventilation naturelle il est variable selon :

- L'ouverture ou non des portes/fenêtres/bouches d'aération ;
- La vitesse et la direction du vent ;
- La différence de température et d'humidité entre l'intérieur et l'extérieur.

Le taux de CAH est l'un des outils permettant de vérifier que :

- Le système amène de l'air extérieur dans toutes les parties des pièces et permet d'éliminer les polluants ;
- La circulation de l'air s'effectue des zones propres vers les zones sales.

Pour calculer le CAH dans une pièce donnée :

- Réaliser un croquis de la pièce ;
- Mesurer la pièce (dimensions) et calculer son volume (en m³) ;
- Mesurer la surface (en m²) de toutes les ouvertures de la pièce et déterminer la direction de l'air ;
- Mesurer la vitesse de l'air (en mètres par seconde) à l'aide d'un anémomètre.

$$\text{CAH} = \frac{0,65 \times \text{vitesse de l'air (m/s)} \times \text{ouverture (m}^2\text{)} \times 3600}{\text{Volume de la pièce (m}^3\text{)}}$$

Synthèse des spécifications proposées :

	Surface (m ²)	Hauteur (m)	CAH	Surface des ouvertures (m ²)
Chambres individuelles	> 7,5 (2,5 x 3)	> 3	> 12	> 25%
Salles d'hospitalisation	4,5 m ² /patient	> 3,5	> 12	> 15%
Salles d'attente (à l'extérieur de préférence)	3 m ² /patient	> 3,5	> 12	> 15%
Zones de recueil des crachats (à l'extérieur de préférence)	> 1,5	> 2,5	> 20	> 50%
Toilettes	> 1,2	> 2,5	> 12	> 25%
Salles de consultation	> 7,5 (2,5 x 3)	> 3	> 12	> 25%
Couloirs centraux (à éviter dans les nouvelles constructions)	> 2	> 3	> 12	> 25%

Il existe deux techniques principales pour mesurer la ventilation. L'anémomètre, qui mesure la vitesse de circulation de l'air, est l'outil le plus utilisé (suivre les recommandations du fabricant selon le type d'anémomètre disponible). La technique utilisant les concentrations de gaz est complexe et doit être utilisée par du personnel entraîné.

Annexe 18. Avantages et inconvénients des techniques de ventilation

	Installation/ équipement	Climat		Aspects techniques		Coût	Remarques
		Froid	Chaud	Evaluation/ calcul	Installation/ entretien		
Ventilation naturelle	Portes et fenêtres	Non	Oui	Simple	Très simple	Bas	Dépend du vent. Direction, intensité et fréquence non garanties.
	Turbine de ventilation	Non	Oui	Très simple	Très simple	Bas	Dépend du vent (ne consomme pas d'électricité). Intensité et fréquence non garanties.
	Cheminées	Non	Oui	Très simple	Simple	Moyen	Dépend du climat et du vent. Intensité non garantie.
Ventilation naturelle assistée	Ventilateur de plafond, mural, de table	Non	Oui	Simple	Simple	Bas	Améliore la dilution. Consomme peu d'énergie.
	Extracteur/ Ventilateur d'extraction	Non	Oui	Simple	Très simple	Bas	Consomme peu d'énergie. Energie solaire possible (R&D).
Ventilation mécanique	Système centralisé de chauffage, ventilation et air conditionné	Oui	Idéal	Difficile	Difficile	Elevé	Pression relative entre les pièces. Consomme beaucoup d'énergie. Peut demander un filtre, un filtre HEPA et un échangeur thermique.

Annexe 19. Lampes de plafond à rayons ultraviolets

L'utilisation de lampes à ultraviolets (UV) dans la partie supérieure des pièces peut être efficace pour tuer ou inactiver les bacilles tuberculeux émis par les personnes infectées.

19.1 Mécanisme d'action

Des lampes à UV sont installées sur des armatures suspendues au plafond ou accrochées au mur. Les armatures sont protégées par des volets ou des écrans afin d'empêcher un rayonnement vers le bas. Les lampes à UV créent dans la partie supérieure de la pièce une « zone germicide » où les bacilles sont tués (Figure 1). Les patients qui se trouvent dans la partie inférieure de la pièce ne sont pas exposés aux UV. Un bon brassage de l'air est nécessaire pour transporter l'air (contenant des bacilles) vers le haut de la pièce. La désinfection s'opère grâce à la dilution rapide de l'air contaminé du bas de la pièce dans l'air irradié et purifié du haut de la pièce.

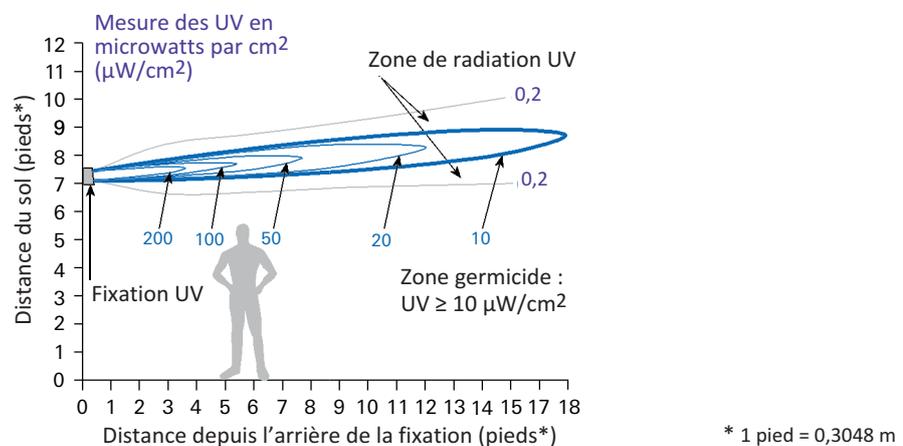


Figure 1

Source : *Implementing the WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households*

Afin de désinfecter le plus grand volume possible d'air brassé à basse vitesse entre le haut et le bas de la pièce, les lampes doivent irradier toute la surface de la partie supérieure de la pièce (Figure 2).

Irradiation UV des parties supérieures des pièces

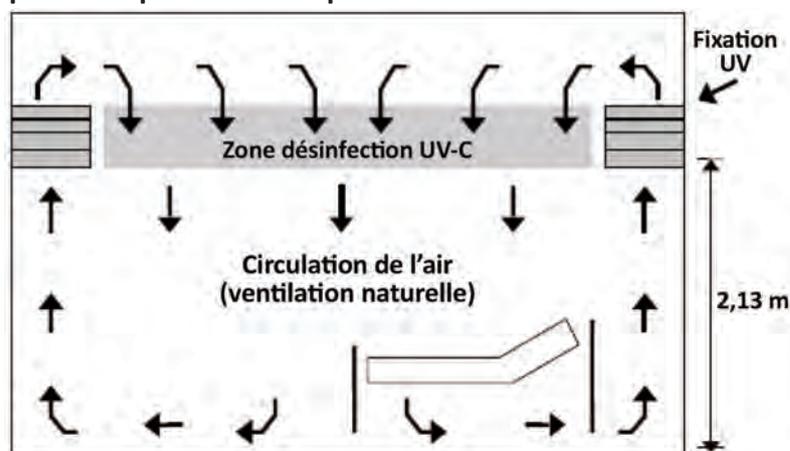


Figure 2

Source : *Guidelines for the Utilization of Ultraviolet Germicidal Irradiation technology in controlling transmission of tuberculosis in health care facilities in South Africa*⁹

Plusieurs facteurs conditionnent l'efficacité des lampes :

- Débit de ventilation : jusqu'à 6 changements d'air par heure (CAH), les lampes augmentent l'effet de désinfection de l'air à > 12 CAH¹⁰. Toutefois, quand le débit de ventilation dépasse 6 CAH, les lampes peuvent être moins efficaces car le temps d'irradiation des bactéries est plus court^{11,12}.
- Brassage de l'air : il peut être assuré par les courants de convection naturelle ou par des ventilateurs, de préférence fixés au plafond. Les ventilateurs de plafond à basse vitesse augmentent de 33% l'efficacité des lampes à moins de 6 CAH^{13,14,15}.
- Humidité relative : des études^{16,17,18} ont fait état d'une baisse rapide d'efficacité des lampes pour purifier l'air quand l'humidité relative excède 70%.
- Installation : la hauteur de la pièce doit être au minimum de 2,5 m et les lampes à UV doivent être installées à une hauteur minimum de 2,1 m. En général, une lampe de 30W suffit pour une surface de 18 m² ^{19,20} mais la configuration de la pièce et le type de support doivent être pris en compte dans le calcul des besoins. Par exemple, des lampes fixées au mur créent une zone germicide plus restreinte que celles fixées au plafond. Les lampes doivent être allumées dès qu'il existe un risque de transmission de TB. Dans les chambres des patients hospitalisés, les lampes doivent fonctionner 24 heures sur 24.
- Entretien : voir ci-dessous.

19.2 Entretien

Les lampes couvertes de poussière et/ou endommagées sont moins efficaces. Un entretien rigoureux et un nettoyage régulier sont nécessaires :

- Les lampes et les surfaces des armatures seront nettoyées au moins une fois par mois (plus souvent si nécessaire) à l'aide d'un chiffon imprégné d'alcool à 70%. Ne pas utiliser d'eau et de savon ni aucun détergent. Le nettoyage doit être effectué lorsque les lampes et les armatures sont éteintes (froides).
- Une mesure du rayonnement UV doit être effectuée au moment de l'installation puis au moins une fois par an. Il faut disposer d'un radiomètre UV étalonné pour détecter la lumière UV sur une longueur d'onde de 254 nm. Les mesures doivent être prises au niveau des yeux (~ 1,60 m) dans la partie occupée de la pièce et, pour la partie supérieure irradiée, à 1,20 m de distance des appareils dans toutes les directions possibles (en tournant en cercle et en prenant les mesures tous les 1 m). Idéalement, toutes les valeurs trouvées dans la partie supérieure doivent se situer entre 30 et 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Les personnes qui effectuent ces mesures doivent porter un équipement de protection (lunettes de protection anti-UV, vêtements en tissage serré, gants de coton gratté) et recouvrir les zones exposées de leur peau d'une crème solaire (indice de protection > 15).
- Les lampes à UV durent entre 5 000 et 10 000 heures (7 à 14 mois) d'utilisation continue. Se reporter à la notice du fabricant. Au-delà de cette période, les lampes perdent rapidement leur efficacité et doivent être remplacées.

19.3 Elimination

Les lampes contiennent du mercure et du quartz et sont classées comme des « déchets dangereux ». Leur élimination est extrêmement difficile dans de nombreux pays ; il faut prendre en compte cette question avant de les installer. S'il n'est pas possible de les faire détruire selon les règles par une entreprise spécialisée, ni de les rapatrier, les lampes sont encapsulées, c.-à-d. scellées dans un fût métallique de 200 litres rempli de béton et enterré loin de sources d'eau).

Sécurité

Il faut éviter les surfaces réfléchissantes dans la zone d'irradiation des lampes UV (ex. pas de peinture laquée au plafond).

A certaines longueurs d'onde (comprenant les UV-C), l'exposition aux UV peut être dangereuse. L'exposition de la peau peut provoquer un érythème et celle des yeux, une conjonctivite (sensation de sable dans les yeux, larmoiement) et/ou une kératite (douleur intense, sensibilité à la lumière). Ces symptômes apparaissent en général 6 à 12 heures après l'exposition.

Bien que ces affections soient réversibles, elles doivent être signalées immédiatement au responsable de la lutte contre les infections dans l'établissement. Tout accident doit conduire à vérifier la puissance du rayonnement UV dans la partie inférieure de la pièce (mauvais positionnement des lampes ? Surface réfléchissante ?).

Les limites d'exposition admissibles (National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH) sont inférieures à celles qui provoquent des irritations oculaires, l'œil étant la partie du corps la plus sensible aux UV. Le tableau suivant indique les temps d'exposition admissibles pour des irradiations efficaces à une longueur d'onde de 254 nm.

Temps d'exposition admissible*		Irradiation efficace ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)
(unités données)	(secondes)	
8 h	28 800	0,2
4 h	14 400	0,4
2 h	7 200	0,8
1 h	3 600	1,7
30 min	1 800	3,3
15 min	900	6,7
10 min	600	10
5 min	300	20
1 min	60	100
30 s	30	200
10 s	10	600
1 s	1	6 000
0,5 s	0,5	12 000
0,1 s	0,1	60 000

* La limite d'exposition professionnelle pour les UV-C à 254 nm est de $6\,000\ \mu\text{J}/\text{cm}^2$. On peut aussi la calculer à l'aide de la formule suivante : Dose (en $\mu\text{J}/\text{cm}^2$) = Temps (en secondes) * Irradiation (en $\mu\text{W}/\text{cm}^2$).

Au-delà de ces limites, le port d'un équipement pour protéger la peau et les yeux est indispensable.

Afin d'éviter les surexpositions, la formation du personnel doit comprendre un module de base sur les lampes et leurs effets délétères potentiels en cas de surexposition.

Annexe 20. Masques de protection respiratoire

20.1 Introduction

Les masques (ou appareils) de protection respiratoire sont conçus pour protéger le porteur contre l'inhalation de bacilles. Ils doivent être portés par tous les personnels et accompagnants dans les lieux où le risque de transmission de la TB est élevé :

- Service(s) des patients à frottis positif
- Service de diagnostic
- Zone de préparation des cultures/antibiogrammes (laboratoire)
- Zone de recueil des crachats
- Service de radiologie

L'OMS recommande²¹ d'utiliser :

- Le masque N95 certifié par le Centre for Disease Control and Prevention/National Institute for Occupational Safety and Health ; efficacité de filtration > 95% pour des particules de 0,3 μ .

OU

- Le masque FFP2 (pièce faciale filtrante de classe P2), conforme à la norme européenne EN 149 de 2001 ; efficacité de filtration 94% pour des particules de 0,3 μ .

Remarque : les masques chirurgicaux en papier ou tissu ne protègent pas contre la TB.

20.2 Instructions d'utilisation

Les masques sont à usage individuel. Ils ne peuvent être partagés entre plusieurs personnels ou accompagnants/visiteurs.

Ils doivent être mis avant d'entrer dans la chambre et retirés après l'avoir quittée.

Ils doivent couvrir le nez, la bouche et le menton et s'ajuster hermétiquement au visage. Chaque fois que l'on met un masque, il faut en vérifier l'étanchéité :

- Ouvrir complètement le masque et plier légèrement la barette nasale pour former une courbe.
- Séparer les deux lanières élastiques et introduire le menton dans le masque.
- Étirer les deux lanières au-dessus de la tête, positionner la première lanière au niveau de la nuque et la seconde lanière sur le haut de la tête.
- Modeler la barrette autour de l'arête du nez et plaquer les bords pour obtenir une étanchéité complète.
- Vérifier la présence de fuites : couvrir le masque avec les mains, inhaler profondément et expirer plusieurs fois. Le masque doit se déprimer lors de l'inhalation et gonfler lors de l'expiration. Aucune fuite d'air ne doit être détectée entre le visage et le masque. Sinon, les lanières doivent être réajustées et/ou le masque repositionné jusqu'à ce qu'il soit correctement ajusté au visage.

Plusieurs facteurs peuvent gêner l'ajustement du masque et réduire l'étanchéité : taille et modèle du masque ; caractéristiques du visage du porteur, y compris port de barbe, moustache, foulard, etc.

Il ya peu de données sur le temps pendant lequel un masque utilisé continue de rester efficace. Les matériaux filtrants restent fonctionnels pendant des semaines ou des mois, toutefois, le masque tend à moins bien s'ajuster au fur et à mesure de son utilisation.

Un masque porté fréquemment doit être éliminé au bout de 7 jours. S'il n'est utilisé que quelques heures par jour, 2 à 3 fois par semaine par exemple, il peut être utilisé pendant

plusieurs semaines⁶, tant qu'il n'est pas humide ou endommagé et que les lanières ne sont pas détendues. Chaque membre du personnel doit garder son masque dans la poche de sa blouse sans l'écraser. Si le matériau filtrant est endommagé ou si les lanières sont distendues, le masque doit être immédiatement changé.

Remarque : le bacille est retenu dans le filtre du masque. Il n'est pas libéré lors des manipulations du masque⁶.

20.3 Stockage

Dans un endroit sec et bien aéré. Ne pas les écraser pendant le stockage.

20.4 Elimination

A éliminer avec les « déchets mous » ; ne pas désinfecter avant d'éliminer.

20.5 Essai d'ajustement

La protection des voies respiratoires n'est assurée que si le masque est parfaitement ajusté au visage. Par conséquent, tout personnel potentiellement exposé à *M. tuberculosis* doit effectuer, avant d'avoir à porter un masque, un « essai d'ajustement » (« fit testing ») pour déterminer si les masques utilisés leur conviennent.

Au moins deux modèles de masques doivent être disponibles de manière à ce qu'une personne qui ne peut être équipée d'un des modèles puisse l'être par le second.

Le test est réalisé à l'aide d'un kit contenant le matériel et les instructions nécessaires à la réalisation du test. Voir *Catalogue médical MSF, volume 2B*.

Kit pour essai d'ajustement



Annexe 21. Masques chirurgicaux

21.1 Introduction

Les masques chirurgicaux doivent être portés par les patients contagieux ou potentiellement contagieux (cas confirmés et cas présumés) lorsqu'ils quittent leur chambre pour se rendre dans un autre service ou n'importe quel espace fermé. Le port du masque chirurgical n'est pas nécessaire si le patient se trouve seul dans sa chambre ou à l'extérieur, en plein air.

Le rôle du masque chirurgical est de retenir une grande partie des gouttelettes produites par le patient lorsqu'il respire, parle ou tousse, afin de réduire la contamination du milieu ambiant.

21.2 Instructions d'utilisation

Les masques chirurgicaux sont à usage individuel. Ils ne peuvent être partagés entre plusieurs patients.

- Ouvrir le masque.
- Plier la barrette nasale (s'il y en a une).
- Séparer les lanières, les étirer légèrement.
- Introduire le menton dans le masque.
- Etirer les deux lanières au-dessus de la tête.
- Positionner la première lanière au niveau de la nuque et la seconde sur le haut de la tête.

Les masques doivent être remplacés s'ils sont humides ou endommagés et au minimum tous les jours.

Les patients ne peuvent pas porter ces masques la majeure partie de la journée ou pendant la nuit. Ils ne facilitent pas la circulation de l'air et ne sont pas très confortables.

21.3 Stockage

Dans un endroit sec et bien aéré.

21.4 Elimination

A éliminer avec les « déchets mous » ; ne pas désinfecter avant d'éliminer.

Annexe 22. Vaccin BCG

Composition et présentation

- Vaccin bactérien vivant atténué
- Poudre pour injection (vaccin lyophilisé), à dissoudre dans la totalité du solvant spécifique qui l'accompagne, en flacon multidoses

Posologie et schéma vaccinal

- Se conformer aux recommandations nationales.
- Enfant de moins de 12 mois^a : 0,05 ml dose unique, dès que possible après la naissance
- Adulte : 0,1 ml dose unique

Technique et site d'injection

- Nettoyer le site d'injection à l'eau propre, ne pas utiliser d'antiseptique (risque d'inactivation du vaccin vivant), laisser sécher.
- Réaliser une injection intradermique : si l'injection est correctement faite, une papule d'aspect « peau d'orange », de 5 à 8 mm de diamètre, apparaît au point d'injection.
- Le vaccin est en général injecté au niveau de la région deltoïdienne du bras gauche, à la jonction du 1/3 moyen et du 1/3 supérieur, au niveau de l'insertion du muscle deltoïde. Se conformer aux recommandations nationales. Injecter au même endroit chez tous les enfants pour faciliter la recherche de la cicatrice.

Contre-indications

- Ne pas administrer en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis (infection par le VIH ou statut sérologique inconnu mais symptômes compatibles avec une infection par le VIH, thérapie immunosuppressive, hémopathie maligne, etc.).
- Différer la vaccination en cas de dermatose évolutive étendue, malnutrition aiguë compliquée (vacciner à la sortie du centre de nutrition une fois que l'enfant est guéri), infection fébrile aiguë sévère (une infection mineure n'est pas une contre-indication).

Effets indésirables

- Complications ne nécessitant pas de traitement spécifique, l'évolution est pratiquement toujours favorable :
 - réaction locale normale 2 à 4 semaines après la vaccination : papule puis ulcération au point d'injection, cicatrisant spontanément en 2 à 3 mois (pansement sec) et laissant une cicatrice permanente ;
 - ulcère persistant avec écoulement séreux pouvant durer jusqu'à 4 mois après l'injection ;
 - adénite non suppurée, le plus souvent axillaire, parfois cervicale; cicatrices chéloïdes ;
 - abcès au point d'injection dû à une surinfection à germes communs (abcès rouge, chaud, douloureux) ou à une erreur de manipulation pendant l'injection ou à une trop forte dose de vaccin (abcès froid, indolore).
- Complications atypiques :
 - Lymphadénite suppurative, habituellement due à une trop forte dose de vaccin, surtout observée chez le nouveau-né. L'adénopathie, dont le diamètre peut parfois dépasser 3 cm, évolue vers une fistulisation avec suppuration chronique.

^a Bien que le vaccin ne soit ni dangereux ni contre-indiqué chez les enfants de plus de 12 mois, son bénéfice est limité (avis d'experts).

- Ostéomyélite (exceptionnelle)
- BCGite disséminée, principalement chez les nourrissons immunodéprimés (110 à 417 cas/100,000 doses chez les nourrissons infectés par le VIH^{22,23}). La mortalité peut atteindre 75% dans ce groupe²⁴. Si une BCGite disséminée est diagnostiquée, administrer un traitement antituberculeux complet de 6 mois. Celle-ci est le plus souvent impossible à distinguer d'une TB disséminée.

Précautions

- En cas d'administration simultanée d'autres vaccins du PEV, utiliser des seringues et sites d'injection différents.
- *Grossesse* : *CONTRE-INDIQUÉ*
- *Allaitement* : *pas de contre-indication*

Conservation :

- *Vaccin reconstitué* : *entre 2°C et 8°C pendant 6 heures maximum, à l'abri de la lumière.*
- *Poudre* : *entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière. La congélation est possible mais n'est pas nécessaire.*
- *Solvant* : *la chaîne du froid n'est pas nécessaire à la conservation. Cependant, au moins 24 heures avant la reconstitution du vaccin, placer le solvant à une température comprise entre 2°C et 8°C pour que le solvant et la poudre soient à la même température : un choc thermique lors de la reconstitution diminuerait l'efficacité du vaccin. Ne pas congeler.*

Annexe 23. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de première ligne

N° d'enregistrement : _____

Nom : _____

Adresse : _____

Age : _____ Sexe : M F

Centre de traitement : _____ Date : _____

Localisation de la TB

Pulmonaire Extrapulmonaire Site (préciser) : _____

Catégorie de patient

Nouveau Echec Rechute Traitement après interruption

Autre (préciser) : _____

Patient référé

Oui Non Si oui, préciser l'établissement référé : _____

ATBG réalisé

Oui Non Si oui, préciser date, type d'ATBG, résultats : _____

TB confirmée ? Oui Non

Statut bactériologique :

Frottis : Positif Négatif Non réalisé

Culture : Positif Négatif Non réalisée

Test moléculaire : Positif Négatif Non réalisé

Information VIH

Test VIH réalisé : Oui Non Inconnu

Date du test : _____

Résultat : Positif Négatif Inconnu

Mise sous ARV : Oui Non

Date : _____

Mise sous TPC : Oui Non

Date : _____

Mois	Date/N° lab	Résultat frottis	Poids (kg)
0			
2-3			
4-5			
6-8			

1. Phase d'attaque

Schéma de traitement prescrit et nombre de comprimés/jour :

Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Mois																															

2. Phase d'entretien

Schéma de traitement prescrit et nombre de comprimés/jour :

Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Mois																															

Remarques :

Annexe 25. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de deuxième ligne

Nom : _____ N° d'enregistrement : _____ Date : _____

Date de naissance (jj/mm/aaaa) : _____ Age : _____ Sexe : M F Taille du foyer : _____ Nombre d'enfants au domicile : _____

Adresse : _____ Téléphone : _____

Adresse du lieu de travail : _____

Si pas de domicile fixe, lieux habituellement fréquentés : _____

Nom et adresse de la personne à contacter : _____

Patient référé : Oui Non Si oui, préciser l'établissement référé : _____

Localisation de la TB

Pulmonaire Extrapulmonaire Site (préciser) : _____

Statut bactériologique initial (au début du traitement)

TB confirmée ? Oui Non

TB-MR confirmée Xpert/RIF+ Résistance non confirmée

Résistance à H (S) Résistance à HE (S) Résistance à R (S)

Catégorie de patients

Nouveau

Précéd. traitement 1^{ère} ligne Echec Rechute TAI Autre Précéd. traitement 2^e ligne Echec Rechute TAI Autre

Suivi bactériologique

Mois	Date	Frottis	Culture	Remarques	Mois	Date	Frottis	Culture	Remarques
0					8				
1					9				
2					10				
3					11				
4					12				
5					13				
6					14				
7					15				
					16				
					17				
					18				
					19				
					20				
					21				
					22				
					23				

Annexe 26. Registre TB pour les patients sous traitement de deuxième ligne

N° d'enregistrement :	Nom :	Date de naissance :	Adresse :
		Sexe :	

Localisation de la TB
 Pulmonaire Extrapulmonaire Site (préciser) : _____

Catégorie de patients
 Nouveau

Précéd. traité 1^{ère} ligne Echec Rechute TAI Autre

Précéd. traité 2^e ligne Echec Rechute TAI Autre

Statut bactériologique initial
 TB-MR confirmée Xpert/RIF+ Résistance non confirmée
 Résistance H (S) Résistance HE (S) Résistance R (S)

Suivi bactériologique

Mois	Date	Frottis	Culture	Remarques	Mois	Date	Frottis	Culture	Remarques
0					16				
1					17				
2					18				
3					19				
4					20				
5					21				
6					22				
7					23				

Résultats antibiogramme

Date	H	R	Z	E	S	Km	Amk	Cm	FQ	Eto	Cs	PAS	Type d'ATBG

Résultats du traitement :

Guérison	<input type="checkbox"/>	Traitement terminé	<input type="checkbox"/>
Décès	<input type="checkbox"/>	Echec	<input type="checkbox"/>
Interruption	<input type="checkbox"/>	Non évalué	<input type="checkbox"/>
Test VIH Positif	<input type="checkbox"/>	Négatif	<input type="checkbox"/>
ARV Oui	<input type="checkbox"/>	Date :	<input type="checkbox"/>
TPC Oui	<input type="checkbox"/>	Date :	<input type="checkbox"/>
		Inconnu	<input type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>
		Non	<input type="checkbox"/>

(1 page par patient)

Annexe 27. Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF

DEMANDE (à remplir par le médecin)

N° de registre TB _____ Date _____

Nom du patient _____ Age _____ Sexe M F

Adresse _____

Siège de la TB : Pulmonaire Extrapulmonaire

Type d'échantillon : Crachat Autres Préciser : _____

Microscopie : Diagnostic* Suivi** 2/3mo 4/5mo 6/8mo
(entourer une réponse)

Xpert demandé : Oui Non

Numéro de l'Xpert : 1^{er} 2^e 3^e

Indication de l'Xpert MTB/RIF :

Diagnostic TB Dépistage RIF résistance

Indiquer la catégorie de patient : nouveau cas (NC), échec (E), autre cas précédemment traité (CPT), frottis positif au Mois 2-3 (M2), contact (C), autre (A)

Date du recueil d'échantillon _____

Nom de la pers. ayant prélevé l'échantillon _____

Nom du médecin demandeur _____ Signature du médecin demandeur _____

* Nouveaux cas ou échecs

** Patients sous traitement

RESULTATS (à remplir par le technicien de laboratoire)

N° lab. du patient _____

Date	N° lab. de l'échantillon	Qualité crachat*	Résultats microscopie					Résultats Xpert**			
			Nég	Rare	1+	2+	3+	MTB		RIF resistance	
			<input type="checkbox"/>	DéTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DéTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
			<input type="checkbox"/>	Non déTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non déTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
			<input type="checkbox"/>	Non concluant <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non concluant <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
			<input type="checkbox"/>	DéTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DéTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
			<input type="checkbox"/>	Non déTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non déTECTÉE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
			<input type="checkbox"/>	Non concluant <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non concluant <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

* Indiquer : muco-purulent/sanglant/salive.

** A remplir uniquement si l'échantillon est testé par Xpert.

Date _____ Nom de l'examineur _____

Signature de l'examineur _____

Annexe 28. Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et ATBG

Envoyer 2 échantillons (A et B) et remplir un formulaire par patient.

Nom et adresse de l'établissement demandeur _____

Indication (cocher la case correspondante) :

- Culture pour diagnostic TB
- Culture pour confirmation échec
- ATBG pour groupes à risque
- Préciser : Nouveau cas Echec Autre cas précédemment traité
- Contact Frottis positif au 2^e-3^e mois Autres
- Confirmation résistance RIF par Xpert
- Enquête de prévalence
- Suivi culture et ATBG Mois _____

Définition de cas :

- Cas suspect de TB
- Nouveau cas
- Re-traitement
- Echec (nouveau cas)
- Echec (re-traitement)
- Rechute
- Traitement après interruption
- Autre

Informations patient :

N° du registre TB (le cas échéant) _____ Date d'enregistrement _____

Prénom _____

Nom _____ Sexe _____ Age _____

Echantillon(s) de crachats :

N° de l'échantillon _____ Date de recueil échantillon A _____

Date de recueil échantillon B _____

Type d'ATBG demandé (le cas échéant) :

ATBG médicaments de 1^{ère} ligne Oui Non

ATBG médicaments de 2^e ligne Oui Non

LPA (test Hain pour H et R) Oui Non

Date d'envoi _____

Annexe 32. Rapport trimestriel

Inclusion des cas

Cohorte N° : _____

...trimestre 20...

Médecin : _____

Date : _____

TB pulmonaire confirmée ¹					TOTAL		
Nouv. cas	Rechutes	Echecs	TAI ³	Autres	Masc.	Fem.	Total

TB pulmonaire frottis positif ²					TOTAL		
Nouv. cas	Rechutes	Echecs	TAI ³	Autres	Masc.	Fem.	Total

TB pulmonaire non confirmée					TOTAL		
Nouv. cas	Rechutes	Echecs	TAI ³	Autres	Masc.	Fem.	Total

TB extrapulmonaire					TOTAL		
Nouv. cas	Rechutes	Echecs	TAI ³	Autres	Masc.	Fem.	Total

TOTAL		
Masc.	Fem.	Total

¹ TB pulmonaire confirmée : frottis+, Xpert MTB+ ou culture+.² TB pulmonaire frottis positif est un sous-groupe de TB pulmonaire confirmée.³ TAI : Traitement après interruption.

	Classe d'âge		
	< 5 ans	5-14 ans	> 14 ans
TB pulmonaire confirmée			
TB pulmonaire non confirmée			
TB extrapulmonaire			
Méningite			
Miliaire			
Mal de Pott			
Autre TB osseuse			
TB abdominale			
TB pleurale			
TB ganglionnaire			

TOTAL			

Parmi la même cohorte de patients TB

Statut VIH connu	
VIH+	
Prophylaxie cotrimoxazole	

Enfants mis sous traitement préventif par l'isoniazide ce trimestre	Masc.	Fem.	Total

Résultats du traitement

Cohorte N° : trimestre 20...

Centre TB :

	Définitions de cas	Guéri	Traitement terminé (pas de résultat de frottis)	Décès	Echec	Traitement interrompu	Transféré dans un autre district	Traitement adapté ⁴	Nbre total de cas
TB pulmonaire confirmée ¹	Nouveau cas								
	Echec								
	Rechute								
	TAI ³								
	Autres								
	Total TBP confirmée								
TB pulmonaire frottis positif ²	Nouveau cas								
	Echec								
	Rechute								
	TAI ³								
	Autres								
	Total TBP frottis+								
TB pulmonaire non confirmée	Nouveau cas								
	Echec								
	Rechute								
	TAI ³								
	Autres								
	Total TBP non confirmée								
TB extrapulmonaire	Nouveau cas								
	Echec								
	Rechute								
	TAI ³								
	Autres								
	Total TBEP								
	Total								
Total et taux	Résultats nouveaux cas								
	Résultats TBP confirmée (%)								
	Résultats TBP non confirmée (%)								
	Résultats TBEP (%)								
	Résultats re-traitements (%) (confirmée ou non confirmée)								

¹ TB pulmonaire confirmée : frottis positif ou frottis négatif et Xpert MTB détectée.

² TB pulmonaire frottis positif est un sous-groupe de TB pulmonaire confirmée.

³ TAI : Traitement après interruption.

⁴ Traitement adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme, uniquement pour les programmes traitant des TB pharmacorésistantes.

Annexe 33. Rapport de détection et inclusion des cas de TB résistants à la rifampicine et multirésistants

Etablissement _____ Nom du coordinateur _____ Date du rapport _____
 Période d'évaluation (jj/mm/aaaa) à (jj/mm/aaaa)

Détection

Catégories de patients (selon la stratégie de détection)	Nombre de cas de TB					
	Nbre total patients éligibles pour être testés	Patients testés avec Xpert	Patients Xpert RIF positifs	Patients testés pour résistance à isoniazide ET rifampicine	Patients résistants à isoniazide ET rifampicine (TB-MR)	Patients TB-MR testés pour une fluoroquinolone ET les injectables 2 ^e ligne
Echecs						
Autres cas précédemment traités						
Positifs au 2 ^e /3 ^e mois						
Nouveaux						
Autres						
TOTAL						

Inclusion

TB multirésistante confirmée	
Xpert RIF positif seulement	
TB pharmacorésistante non confirmée	
Résistance à H (S)	
Résistance à HE (S)	
Résistance RIF avec sensibilité documentée à H	
TOTAL mis sous traitement pendant la période	

Annexe 34. Rapport des résultats finaux – Traitement de la TB pharmacorésistante

Début de la période _____ Fin de la période _____

Types de patients TB	Nombre de cas de TB						
	Mis sous traitement (TOTAL DES INCLUSIONS)	Guéri	Traitement terminé	Echec	Décès	Traitement interrompu	Non évalué
Cas confirmés de résistance à la rifampicine et de TB-MR							
Cas confirmés de TB-UR							
Résistance à H (S)							
Résistance à HE (S)							

Annexe 35. Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB

Date :	
Réalisée par :	
Organisation	
Confort du patient	
Hygiène hospitalière	
Information et éducation thérapeutique	
Accessibilité des soins	
Approvisionnement du laboratoire	
Approvisionnement en médicaments anti-TB de qualité	
Détection des cas	
Diagnostic des formes à frottis négatif et des TBEP	
Utilisation du test Xpert MTB/RIF	
Utilisation des cultures et antibiogrammes	
Identification des patients non-adhérents	
Intégration des soins TB et VIH	
Procédures	
Précautions standard	
Registres et dossiers des patients	
Définitions de cas standardisées	
Protocoles de traitement adéquats	
Critères de guérison	
Surveillance trimestrielle	
Surveillance de l'adhérence	
Prévention de la transmission aérienne de <i>M. tuberculosis</i>	
Contrôle qualité du laboratoire	
Ressources humaines	
Effectifs	
Formation	
Autres contributeurs	

Références

- 1 World Health Organization. Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test [Internet]. Geneva; 2011
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf
- 2 Giusti, G. (1974). Adenosine deaminase. In Bergmeyer, H.U. (ed). Method of enzymatic analysis, Vol. II VCH Weinheim. Florida. P1072 . Rajesh Baheti, Purnima Ladha, RS Gehlot Indian Academy of Clinical Medicine. Vol.2(4): 285-287; Oct. Dec. 2001[12]
- 3 Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109:414.
- 4 Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:705.
- 5 PIH Guide on the Medical management of MDR-TB, Partners In Health, Boston. 2003
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547765_eng.pdf
- 6 Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
<http://www.currytbcenter.ucsf.edu/drtb/>
- 7 Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2003, 52(RR11):1–77.
- 8 Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
- 9 I Coker, E Nardell, B Fourie, P Brickner, S Parsons, N Bhagwandin and P Onyebujoh. Guidelines for the Utilisation of Ultraviolet Germicidal Irradiation technology in controlling transmission of tuberculosis in health care facilities in South Africa. MRC.
<http://www.sahealthinfo.org/tb/guidelines.pdf>
- 10 Xu P. Ultraviolet germicidal irradiation for preventing infectious disease transmission. Boulder, CO: University of Colorado, Department of Civil, Environmental, and Architectural Engineering; 2001.
- 11 Collins FM. Relative susceptibility of acid-fast and non-acid-fast bacteria to ultraviolet light. *Appl Microbiol* 1971;21:411–3.
- 12 Kethley TW, Branch K. Ultraviolet lamps for room air disinfection. Effect of sampling location and particle size of bacterial aerosol. *Arc Environ Health* 1972;25:205–14.
- 13 Riley RL, Permutt S. Room air disinfection by ultraviolet irradiation of upper air. Air mixing and germicidal effectiveness. *Arch Environ Health* 1971;22:208–19.
- 14 Riley RL, Kaufman JE. Air disinfection in corridors by upper air irradiation with ultraviolet. *Arch Environ Health* 1971;22:551–3.
- 15 Ko G, First MW, Burge HA. The characterization of upper-room ultraviolet germicidal irradiation in inactivating airborne microorganisms. *Environmental Health Perspectives* 2002;110:95–101.

- 16 Ko G, First MW, Burge HA. Influence of relative humidity on particle size and UV sensitivity of *Serratia marcescens* and *Mycobacterium bovis* BCG aerosols. *Tubercle Lung Dis* 2000;80:217–28.
- 17 Peccia J, Werth HM, Miller S, Hernandez M. Effects of relative humidity on the ultraviolet induced inactivation of airborne bacteria. *Aerosol Science and Technology* 2001;35:728–40.
- 18 Riley RL, Kaufman JE. Effect of relative humidity on the inactivation of airborne *Serratia marcescens* by ultraviolet radiation. *Appl Microbiol* 1972;23:1113–20.
- 19 First MW, Nardell EA, Chaisson W, Riley R. Guidelines for the application of upper-room ultraviolet germicidal irradiation for preventing transmission of airborne contagion—part I: basic principles. *ASHRAE Trans* 1999;105:869–876.
- 20 Riley RL, Nardell EA [1989]. Clearing the air: the theory and application of ultraviolet air disinfection. *Am Rev Respir Dis* 139(5):1286–1294.
- 21 WHO. Policy on TB Infection Control, 2009.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547857_eng.pdf
- 22 Fallo A, Torrado L, Sánchez A, Cerqueiro C, Schargrodsky L, López EL. Delayed complications of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination in HIV-infected children. In: International AIDS Society Conference, Rio de Janeiro, 24–27 July 2005.
<http://www.ias-2005.org/planner/Presentations/ppt/749.ppt>
- 23 Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PEM, et al., et al. The risk of disseminated *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007; 25: 14-8 doi: 10.1016/j.vaccine.2006.07.020 pmid:16959383.
- 24 Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al., et al. *Bacille Calmette-Guérin* vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 548-58 doi: 10.1086/499953 pmid: 16421800.

Doses journalières des antituberculeux chez les patients ≥ 30 kg

Médicaments oraux	Dose journalière	30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	> 70 kg
Isoniazide	4-6 mg/kg/jour en une prise	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Rifampicine	8-12 mg/kg/jour en une prise	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
Pyrazinamide	20-30 mg/kg/jour en une prise	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Ethambutol	15-25 mg/kg/jour en une prise	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1200 mg
Rifabutine	5-10 mg/kg/jour en une prise	300 mg				
Lévofloxacine	750-1000 mg/jour en une prise	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Moxifloxacine	400 mg/jour en une prise	400 mg				
Ofloxacine	800 mg/jour à diviser en 2 prises	800 mg				
Ethionamide	500-750 mg/jour à diviser en 2 prises	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Prothionamide	500-750 mg/jour à diviser en 2 prises	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Cyclosérine	500-750 mg/jour à diviser en 2 prises	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg
Acide para-aminosalicylique	8 g/jour à diviser en 2 prises	8 g	8 g	8 g	8 g	8-12 g
Bédaquiline	400 mg/jour en une prise pendant 2 semaines puis 200 mg 3 fois par semaine					
Clofazimine	200-300 mg/jour (2 premiers mois) puis 100 mg/jour					
Linézolide	600 mg/jour en une prise	600 mg				
Amoxicilline/acide clavulanique 7/1	80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises	2600 mg				
Amoxicilline/acide clavulanique 8/1	80 mg/kg/jour à diviser en 2 prises	3000 mg				
Isoniazide à haute dose	16-20 mg/kg/jour en une prise	600 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg
Impipénème/cilastatine	2000/2000 mg/jour à diviser en 2 prises	2000/2000 mg				

Médicaments injectables	Dose journalière	30-33 kg	34-40 kg	41-45 kg	46-50 kg	51-70 kg	> 70 kg
Streptomycine	12-18 mg/kg/jour en une injection	500 mg	600 mg	700 mg	800 mg	900 mg	1000 mg
Kanamycine	15-20 mg/kg/jour en une injection	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacine	15-20 mg/kg/jour en une injection	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Capréomycine	15-20 mg/kg/jour en une injection	500 mg	600 mg	750 mg	800 mg	1000 mg	1000 mg

Notes

Notes
