

REPUBLIQUE DU RWANDA



MINISTERE DE LA SANTE

# GUIDE DE PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE



A Healthy People. A Wealthy Nation

Révision Avril 2012

## TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>CHAPITRE 1 : GENERALITES CONCERNANT LA TB-MR</b>	<b>7</b>
1.1. Définitions	7
1.2. Causes de la TB-MR	8
1.3. Prévention de la TB-MR	9
1.4. Principes fondamentaux pour traiter la TB-MR	11
1.5. L'ampleur du problème de la TB-MR au Rwanda	11
<b>CHAPITRE 2: DETECTION DES CAS MULTIRESISTANTS</b>	<b>13</b>
2.1. Groupes à risque de développer une TB-MR	13
2.2. Diagnostic bactériologique de la TB-MR	13
2.3. Modalités de recueil et d'envoi des échantillons pour culture et DST	17
2.4. Catégories de patients éligibles pour le traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne.	17
2.5. Interprétation des résultats du test de sensibilité	18
2.6. Classification des cas TB-MR	18
<b>CHAPITRE 3 : TRAITEMENT DE LA TB-MR ET AUTRES RESISTANCES</b>	<b>21</b>
3.1. Le régime standardisé de 2 <sup>ème</sup> ligne utilisé au Rwanda	21
3.2. Posologie pour le traitement de la TB-MR.	22
3.3. Modalités de prise de traitement	23
3.4. Thérapies adjuvantes au traitement de la TB-MR	24
3.5. Traitement de la TB-MR dans certaines situations spéciales	25
3.5.1. Chez la femme enceinte.	25
3.5.2. Chez les enfants	26
3.5.3. Insuffisance rénale	27
3.5.4. Troubles hépatiques	28
3.5.5. TB-MR et diabète	29
3.5.6. Antécédents de troubles convulsifs	29
3.5.7. Antécédents de troubles psychiques	30
3.6. Traitement des tuberculoses mono- et polyrésistantes	30
3.7. Tuberculose XDR (TB ultrarésistante)	32
<b>CHAPITRE 4: TB-MR CHEZ LES PATIENTS VIH POSITIFS</b>	<b>33</b>
4.1. Activités collaboratives TB/VIH.	33
4.2. Détection précoce de la TB-MR chez les patients infectés par le VIH	33
4.3. Traitement de la TB-MR chez un patient VIH+	34
<b>CHAPITRE 5. CONTROLE DE L'INFECTION PAR BACILLES RESISTANTS</b>	<b>36</b>

5.1.	Les mesures administratives	36
5.2.	Les mesures environnementales	37
5.3.	Les mesures de protection du personnel	37
<b>CHAPITRE 6: PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TB-MR</b>		<b>38</b>
6.1.	Education des malades.	38
6.2.	Evaluation initiale	38
6.3.	Suivi des progrès du traitement	39
6.4.	Surveillance des effets secondaires pendant le traitement	41
6.5.	Stratégies de prise en charge des effets secondaires	43
6.6.	Anaphylaxie et réactions allergiques.	46
6.7.	Résultats du traitement	47
6.8.	Echec du traitement standard de 2 <sup>ème</sup> ligne	48
6.9.	Soutien socio-psychologique au cours du traitement	49
6.10.	Suivi post-traitement	49
<b>CHAPITRE 7 : EXAMEN DES CONTACTS D'UN PATIENT TB-MR</b>		<b>50</b>
7.1.	Contacts adultes.	50
7.2.	Contacts enfants.	50
<b>CHAPITRE 8 : LES SUPPORTS D'INFORMATION TB-MR</b>		<b>52</b>
8.1.	Outils d'enregistrement	52
8.2.	Outils de rapportage	55
<b>ANNEXE 1. FICHES D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS</b>		<b>59</b>
<b>ANNEXE 2 : PROTOCOLES DE TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS</b>		<b>72</b>

### **Tableaux**

Tableau 1.	Classification et désignations abrégées des antituberculeux de 2 <sup>ème</sup> ligne	4
Tableau 2.	Groupes à risque de développer une TB-MR	13
Tableau 3.	Envoi des échantillons pour culture et test de sensibilité	17
Tableau 4.	Définitions des cas TB-MR	19
Tableau 5.	Durée des phases de traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	22
Tableau 6.	Posologie des médicaments utilisés dans le schéma de 2 <sup>ème</sup> ligne	22
Tableau 7.	Posologies chez les enfants	26
Tableau 8.	Posologie en cas d'insuffisance rénale	27
Tableau 9.	Schémas thérapeutiques pour les cas de monorésistance à la Rifampicine	31
Tableau 10.	Schémas thérapeutiques pour les cas de mono ou de polyrésistance	31
Tableau 11.	Directives de traitement de la TB-XDR	32
Tableau 12.	Cadre politique des activités collaboratives TB-VIH	33
Tableau 13.	Prise en charge des malades TB-VIH	35

Tableau 14. Evaluation initiale et suivi du traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne .....	40
Tableau 15. Recherche en routine des effets indésirables des médicaments.....	42
Tableau 16. Médicaments adjuvants courants .....	45
Tableau 17. Exemple de réintroduction progressive du traitement TB-MR.....	46
Tableau 18. Définitions des issues de traitement TB-MR .....	47

## Abréviations

BAAR	Bacille acido-alcool résistant
CS	Centre de santé
DOT	Traitement sous observation directe
DOTS	Stratégie internationalement préconisée pour lutter contre la TB
DST	« Drug susceptibility testing », test de sensibilité aux antituberculeux
FOSA	Formation sanitaire
FQ	Fluoroquinolones
LPA	« Line-Probe Assay » (test rapide)
MDR	“ Multidrug-resistant”
<i>M.tb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (bacille de Koch)
PAL	Approche pratique pour la santé respiratoire
PCR	« Polymerase chain restriction» (test moléculaire)
PVV	Personne vivant avec le VIH
TB-MR	Tuberculose multirésistante
TSH	Thyréostimuline humaine
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
XDR-TB	« extensively drug-resistant », TB ultra-résistante.

**Tableau 1. Classification et désignations abrégées des antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne**

Groupe 2	Injectables :	Aminoglycosides	Km	Kanamycine
			Am	Amikacine
		Polypeptides	Cm	Capréomycine
Groupe 3	Fluoroquinolones (FQ)		Ofx	Ofloxacin
			Lfx	Lévofoxacin
			Mfx	Moxifloxacin
			Gfx	Gatifloxacin
Groupe 4	Autres antiTB oraux de 2 <sup>ème</sup> ligne		Eto	Ethionamide
			Pto	Prothionamide
			Cs	Cyclosérine
			PAS	Acide para-aminosalicylique

---

Groupe 5	Agents renforçants (efficacité incertaine)	Cfz Amx/Clv Clr	Clofazimine Amoxicilline /acide clavulinique Clarithromycine
----------	--	-----------------------	--

---

NB : le groupe 1 comprend les médicaments oraux de 1<sup>ère</sup> ligne.

## INTRODUCTION

L'apparition de bacilles tuberculeux résistants aux médicaments utilisés pour traiter la tuberculose est devenue un problème de santé publique pour le Rwanda et une menace pour l'efficacité de la lutte antituberculeuse. Depuis 2005 des mesures spécifiques ont été prises dans le cadre du programme de lutte contre la tuberculose pour contrer ce phénomène via une détection précoce et une prise en charge appropriée des malades et l'adoption de stratégies visant à prévenir la propagation des bacilles résistants.

Le présent manuel fournit les directives actualisées à l'intention des médecins, infirmiers et laborantins confrontés à la tuberculose multirésistante (TB-MR). Il remplace la version élaborée en 2007 et s'est enrichi de l'expérience pratique de six années. Il s'appuie sur les recommandations de l'OMS de 2011.

Les tuberculoses pharmacorésistantes constituent un domaine où les changements sont rapides et nous espérons que dans un futur proche un schéma thérapeutique court sera validé internationalement et remplacera l'actuel schéma long présenté dans ce manuel.

## CHAPITRE 1 : GENERALITES CONCERNANT LA TB-MR

L'un des objectifs prioritaires du Programme National de Lutte contre la Tuberculose est de prévenir la survenue de la tuberculose multirésistante (TB-MR) par l'application de la stratégie DOTS, en particulier la prise supervisée des médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne à des doses correctes pendant une durée suffisante. Quand la stratégie DOTS est correctement appliquée depuis plusieurs années, la proportion de cas multirésistants reste généralement faible.

### 1.1. Définitions

**1.1.1. Cas résistant:** malade dont la tuberculose est provoquée par des bacilles résistants à un ou plusieurs médicaments antituberculeux et dont la résistance est confirmée par un test de sensibilité.

- **Monorésistance :** résistance confirmée à un seul médicament antituberculeux.
- **Multirésistance:** résistance confirmée à au moins la Rifampicine et l'Isoniazide (les deux antituberculeux les plus puissants).
- **Polyrésistance:** résistance à plus de un médicament antituberculeux, mais pas en même temps à R et H (par ex, résistance à H et S ou H, S et E).
- **Ultrarésistance (XDR-TB):** multirésistance plus résistance à au moins un injectable de 2<sup>ème</sup> ligne et à une fluoroquinolone quelle qu'elle soit.

**1.1.2.** On distingue la résistance primaire et la résistance acquise, selon les antécédents de traitement :

- **Résistance primaire:** résistance à un ou plusieurs antituberculeux, rencontrée chez un malade qui n'a jamais été traité antérieurement. Ce malade a donc été infecté à partir d'un malade porteur de bacilles résistants.
- **Résistance acquise:** résistance rencontrée chez un malade antérieurement traité ou en cours de traitement, comme conséquence d'un traitement mal prescrit ou mal administré.
- Il est généralement difficile de faire cette distinction chez un patient mais la prise en charge est la même.

**1.1.3. Le traitement avec anti-TB de 2<sup>ème</sup> ligne ou régime de Catégorie IV** est le traitement indiqué pour les cas qui présentent une TB-MR.

## **1.2. Causes de la TB-MR**

La résistance aux antituberculeux est un problème créé par l'homme. Quand un patient reçoit un traitement de tuberculose incorrect, contenant un nombre insuffisant de médicaments, ou administré pendant une durée trop courte ou à des doses insuffisantes, les souches mutantes résistantes sont sélectionnées et se multiplient. Ce risque de sélectionner des mutants résistants est plus important chez les malades atteints de cavernes pulmonaires, car ils hébergent un nombre élevé de bacilles.

Les causes les plus fréquentes de résistance sont:

### **1.2.1. Prescription thérapeutique incorrecte.**

- Schéma incorrect suite à une mauvaise définition du cas : ceci survient lorsqu'on ne demande pas des informations précises concernant les antécédents thérapeutiques du patient.
- Posologie insuffisante selon le poids du malade, durée de traitement trop courte, ou prescription d'un nombre insuffisant de composés différents (non respect des normes du programme).

### **1.2.2. Prise en charge inadéquate des patients**

- Traitement non supervisé ou mal supervisé.
- Manque de recherche des patients irréguliers/perdus de vue.

### **1.2.3. Mauvaise gestion de l'approvisionnement en médicaments.**

- Approvisionnement irrégulier de certains médicaments, ruptures de stock
- Utilisation des médicaments (ou leur combinaison) dont la qualité n'est pas contrôlée, ce qui peut être le cas des patients qui ont initié le traitement antituberculeux en dehors du Rwanda.

### **1.2.4. Contact proche avec un malade atteint de tuberculose MR.**

Les personnes en contact étroit avec un malade TB-MR ont un risque élevé de s'infecter par les mêmes souches de bacilles et de développer une TB-MR (résistance primaire). Exemple : contact à la maison, à l'internat, à la prison, etc.



### 1.3. Prévention de la TB-MR

Prévenir la TB-MR est la priorité du Programme de Lutte contre la Tuberculose et repose sur l'application rigoureuse de la stratégie DOTS, les mesures de contrôle de l'infection, le dépistage et le traitement précoce de la multirésistance.

#### **Les 5 composantes fondamentales de la stratégie DOTS:**

- Engagement politique durable des pouvoirs publics, en particulier pour assurer la provision des médicaments antituberculeux de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, le personnel et les ressources nécessaires.
- Détection des cas de TB par les examens bactériologiques des crachats, de qualité contrôlée, incluant la bacilloscopie, la culture et les tests de sensibilité pour le diagnostic de la multirésistance.
- Traitement standard approprié, de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne, administré sous observation stricte et selon une approche centrée sur le patient.
- Approvisionnement ininterrompu en médicaments de qualité contrôlée.
- Système d'enregistrement et rapportage standardisé permettant le suivi et l'évaluation des résultats de traitement.

Cette stratégie a été amplifiée pour faire face aux défis associés à la coïnfection TB-VIH et à l'émergence de la tuberculose multirésistante et afin d'impliquer tous les prestataires de santé y compris les malades tuberculeux et leurs communautés. L'ensemble de ces interventions est repris dans le Plan Stratégique de Contrôle de la TB au Rwanda. Celui-ci comprend 6 objectifs. La lutte contre la TB-MR est comprise dans le deuxième objectif.

#### **Plan Stratégique de Contrôle de la TB au Rwanda (2009-2012).**

- Objectif 1 : Poursuivre l'extension d'un DOTS de qualité et son amélioration
- Objectif 2 : Lutter contre la coïnfection TB-VIH, la TB-MR et s'attaquer à d'autres défis (TB dans les groupes à risques)
- Objectif 3 : Contribuer au renforcement du système de santé (PBF, PAL)
- Objectif 4 : Impliquer tous les soignants du secteur public et privé
- Objectif 5 : Donner aux personnes atteintes de tuberculose et aux communautés la capacité d'agir
- Objectif 6 : Promouvoir la recherche opérationnelle.

**L'administration correcte des traitements standards de première ligne sous DOT est la meilleure façon de prévenir l'apparition de résistance.**

- La combinaison de 4-5 médicaments au début du traitement tue les bacilles et empêche leur multiplication.
- L'emploi de comprimés contenant une association de médicaments à doses fixes oblige le malade à prendre toutes les molécules du schéma et évite donc le risque de monothérapie. Toutefois la prise irrégulière de ces comprimés combinés peut entraîner le développement des résistances et le DOT est indispensable pour éviter ce phénomène.
- L'observation de toutes les prises de médicaments (DOT) renforce l'adhérence des patients au traitement et permet de détecter rapidement les malades irréguliers<sup>a</sup>.
- La gratuité des médicaments antituberculeux et des examens de contrôle est garantie pour tous les malades afin d'éviter les abandons liés aux problèmes économiques.
- Le DOTS communautaire facilite l'adhérence au traitement des malades qui vivent loin des formations sanitaires.

**La mise en place des mesures de contrôle de l'infection par *M.tb* dans toutes les FOSA constitue une autre mesure de prévention de la tuberculose en général et de la TB-MR en particulier.**

Le bacille de la tuberculose se transmet surtout parmi les personnes vulnérables et dans les milieux institutionnels où les personnes vivent en promiscuité. Vu que les malades atteints de TB-MR gardent en général des frottis positifs plus longtemps, les mesures de contrôle de l'infection doivent être particulièrement renforcées dans les formations sanitaires responsables du diagnostic et traitement de la TB-MR (voir chap. 5)

**Enfin l'identification précoce des cas de TB-MR et leur traitement correct avec schéma de 2<sup>ème</sup> ligne empêche la propagation des bacilles résistants.**

Les malades atteints d'une TB-MR non traitée ou traitée de manière inappropriée sont une source permanente de transmission des bacilles résistants, ce qui est à l'origine de mortalité et coûts élevés.

---

<sup>a</sup> En cas d'absence au traitement, le malade irrégulier sera convoqué endéans les 3 jours et s'il ne s'est pas présenté endéans les 5 jours il faudra le rechercher à domicile.

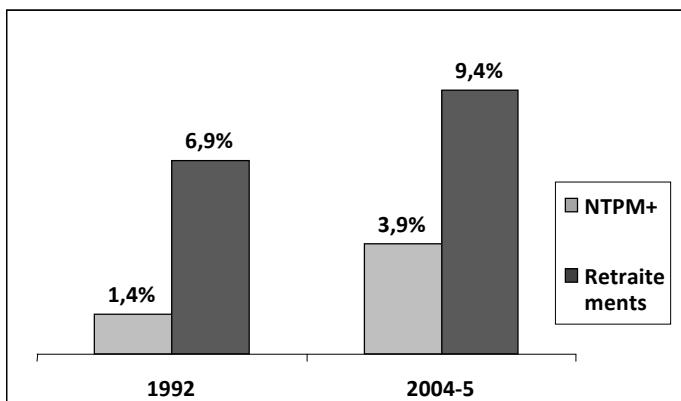
#### 1.4. Principes fondamentaux pour traiter la TB-MR

- La TB-MR doit être traitée par un schéma standard comprenant au moins 4 médicaments de deuxième ligne dont un injectable, auxquels on associe la pyrazinamide (voir chapitre 3).
- Le traitement doit être à 100% supervisé, c'est-à-dire que toutes les doses doivent être observées pendant toute la durée du traitement, pour tous les patients.
- Le traitement est initié en hospitalisation; toutefois un traitement en ambulatoire, dès le début, peut être considéré par les membres du Comité de Sélection pour des cas particuliers.
- Le schéma standard de 2<sup>ème</sup> ligne est préféré au traitement individualisé basé sur les résultats des tests de sensibilité car il facilite l'accès aux soins pour un plus grand nombre de malades en simplifiant les aspects opérationnels, les commandes de médicaments, la formation du personnel, en réduisant la probabilité d'erreurs de gestion et la dépendance à l'égard des tests de sensibilité.

#### 1.5. L'ampleur du problème de la TB-MR au Rwanda

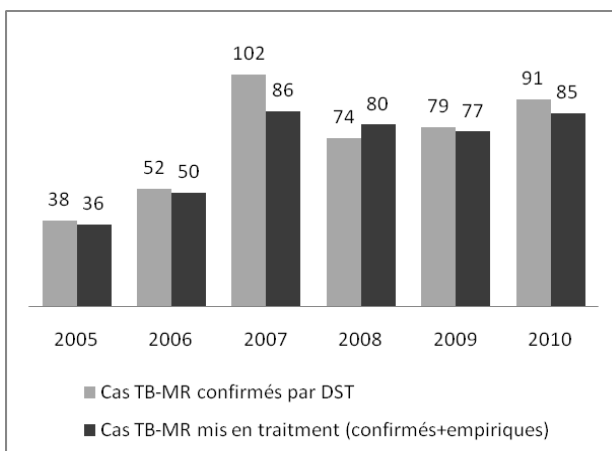
L'enquête nationale de sensibilité aux antituberculeux réalisée en 2004-2005 a révélé des taux de multirésistance significativement élevés: 3.9% parmi les nouveaux cas TPM+ et 9.4% parmi les cas en début de retraitement, alors qu'ils n'étaient respectivement que de 1,4% et 6,9% lors d'une étude antérieure réalisée en 1992.

Figure 1. Prévalence de la multirésistance au Rwanda



Sur base de ces résultats, environ 200 cas TB-MR sont attendus chaque année. Toutefois, moins de la moitié de ces cas sont détectés (figure 2).

**Figure 2. Détection et traitement des cas TBMR**

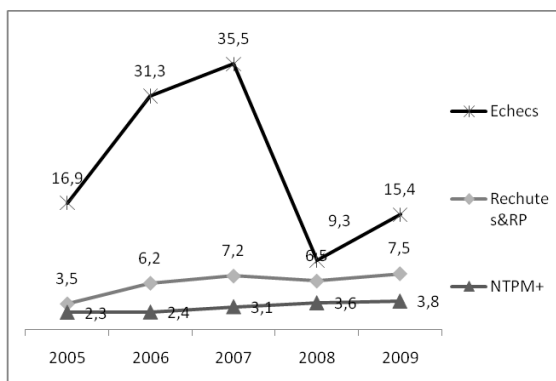


Les taux d'échec aux schémas de première ligne reflètent en partie le problème de la résistance. En effet, quand le traitement échoue malgré la prise correcte et observée de tous les médicaments, la probabilité de TB-MR est élevée.

La figure 3 montre que le taux d'échec au primotraitement est en constante augmentation depuis 2005.

Le taux d'échec au retraitement est le plus élevé pour les malades ayant déjà échoué au primotraitement. Ces cas sont donc les plus à risque de TB-MR.

**Figure 3. Evolution des taux d'échec au traitement**



### En conclusion

la TB-MR est devenue un sérieux problème au Rwanda et tous les efforts doivent être déployés à tous les niveaux pour prévenir, détecter et prendre en charge correctement les cas TB-MR afin de rompre la transmission des souches résistantes.

## CHAPITRE 2: DETECTION DES CAS MULTIRESISTANTS

### 2.1. Groupes à risque de développer une TB-MR

Afin de dépister précocement les cas suspects de TB-MR, le programme a défini les groupes à risque parmi lesquels il faut rechercher la TB-MR en faisant un test de sensibilité aux antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne.

**Tableau 2. Groupes à risque de développer une TB-MR**

1. Les échecs au traitement TB (primotraitement et retraitement).
2. Tout cas TPM+ diagnostiqué parmi les contacts proches d'un cas TB-MR connu.
3. Tout cas en début de retraitement (rechute, reprise après abandon, échec).
4. Les malades ayant un/des frottis de contrôle positifs en cours de traitement (primotraitement ou retraitement).
5. Tout cas TPM+ diagnostiqué en prison
6. Tout cas TPM+ diagnostiqué parmi le personnel des formations sanitaires
7. Tout cas TPM+ diagnostiqué parmi les PVV

### 2.2. Diagnostic bactériologique de la TB-MR

Tous les cas suspects de TB-MR doivent avoir accès aux examens de laboratoire permettant de faire un diagnostic correct et précoce des TB pharmacorésistantes. La section suivante présente un bref rappel des principales caractéristiques des techniques utilisées au Rwanda et recommandées par l'OMS.

#### 2.2.1. Microscopie :

- Examen simple et peu coûteux.
- Expose à un faible risque de TB et demande des précautions de biosécurité standards
- Sensibilité limitée, surtout chez les PVV et les enfants.
- Permet d'identifier les cas de TB les plus infectieux.
- Identifie les bacilles acide-alcool résistants (BAAR) mais ne fait pas la différence entre les mycobactéries tuberculeuses / non tuberculeuses.
- Ne différencie pas les bacilles viables / morts.
- Ne différencie pas les bacilles sensibles / résistants aux antituberculeux.

#### 2.2.2. Culture solide (Lowenstein Jensen) et culture liquide (MGIT)

- Examen plus sensible et spécifique (« Gold standard » pour le diagnostic de TB)

- Demande un haut niveau de biosécurité.
- Résultats tardifs en raison de la croissance lente des mycobactéries (2 à 8 semaines en milieu solide et 2 à 3 semaines en milieu liquide).
- Pour toute culture positive, il faut faire un test d'identification pour différencier les mycobactéries appartenant au complexe *M. tb* et les *M. non tuberculeuses* (MNT) ou *atypiques*. Celles-ci ne sont pas toutes pathogènes, sont plus fréquentes chez les PVV et requièrent un traitement différent de celui de la TB. Le test d'identification actuellement utilisé au Rwanda est le test Capilia.
- La culture conventionnelle est nécessaire pour le suivi du traitement des patients TB-MR.

### 2.2.3. Test de sensibilité (DST)

- Indique la sensibilité des souches de *M.tb* isolées en culture aux médicaments antituberculeux.
- Demande un très haut niveau de biosécurité.
- Durée: 6 semaines en milieu solide (méthode des proportions); 1 à 3 semaines en milieu liquide.

- Le test de sensibilité aux antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne doit être fait sur toutes les souches de *M.tb* isolées en culture et provenant des patients à risque de développer une TB-MR (voir tableau 2)
- Le test de sensibilité aux antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne doit être fait sur toutes les souches multirésistantes détectées.

### 2.2.4. Test rapide ou test de Hain (line-probe assay 'LPA')

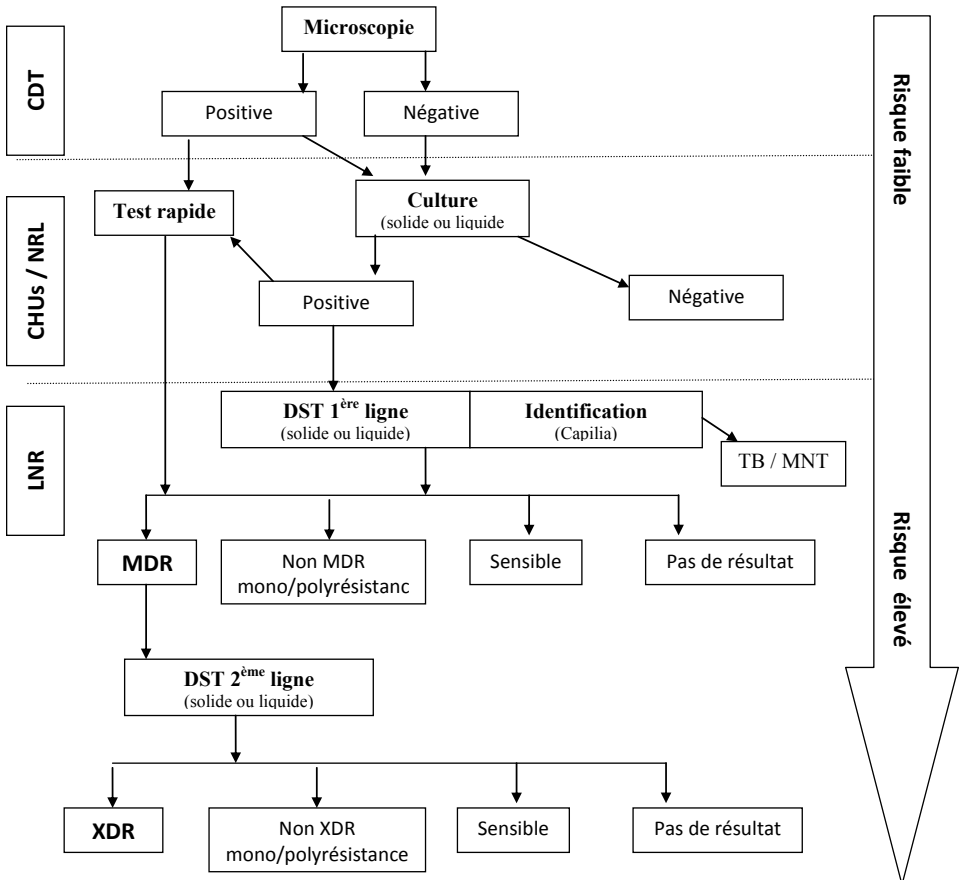
- Test moléculaire (PCR) détectant les mutations associées à la résistance à la Rifampicine et à l'INH.
- S'utilise directement sur un échantillon de crachat BAAR positif ou indirectement sur une culture positive de *M.tb* ; les échantillons BAAR négatifs doivent être préalablement cultivés.
- Requiert des conditions adéquates de biosécurité (niveau 2) et une infrastructure adéquate pour éviter les contaminations croisées.
- Détecte uniquement la TB-MR ; la culture conventionnelle reste nécessaire pour diagnostiquer les résistances aux autres antituberculeux.

### 2.2.5. GeneXpert (bientôt au Rwanda)

- Test moléculaire rapide et complètement automatisé permettant de détecter à la fois les bacilles *M.tb* et la résistance à la Rifampicine.

- Fournit des résultats fiables en moins de 2 heures ce qui permet de prescrire le traitement correct immédiatement.
- Requiert les mêmes conditions de biosécurité que la microscopie et une alimentation électrique stable.
- Indiqué en priorité pour faire le diagnostic de tuberculose chez les PVV et pour le diagnostic de TB-MR dans les groupes à risque.

Figure 4. Algorithme d'utilisation des tests de diagnostic de la TB-MR



Délai de diagnostic de la TB-MR selon la technique utilisée:

- Par culture en milieu solide et DST : 3 à 4 mois
- Par culture en milieu liquide et DST : 3 à 5 semaines

- Par test rapide sur culture positive en milieu solide: 1 à 2 mois
- Par test rapide sur crachat BAAR positif (sans CPC): 2 jours.



### 2.3. Modalités de recueil et d'envoi des échantillons pour culture et DST

- Nombre d'échantillons :
  - pour le diagnostic de la TB-MR : 2 échantillons matinaux
  - pour le suivi des cas TB-MR sous traitement de Cat IV : 1 échantillon matinal.
- Envoi des échantillons au LNR: l'idéal est d'envoyer l'échantillon de crachat dans les 48 heures suivant le prélèvement car ceci permet de faire le test rapide directement sur un crachat BAAR positif. S'il est impossible d'envoyer l'échantillon dans les 48 heures, on utilisera du CPC qui permet de conserver le crachat pendant 6-7 jours. Dans ce cas on ne peut faire le test rapide sur les crachats mais seulement sur des cultures positives.

**Tableau 3. Envoi des échantillons pour culture et test de sensibilité**

Transport de l'échantillon au LNR	Possible dans les 48H suivant le prélèvement	Impossible dans les 48H suivant le prélèvement
Conservation de l'échantillon de crachat	- Dans un tube sec (sans CPC) - Garder au frigo (2-8°)	- Dans un tube de Falcon avec CPC - Ne pas mettre au frigo
Transport au LNR	- Le même jour - Dans une boîte frigo	- Ne pas mettre dans une boîte réfrigérée.
Fosas concernées	- Ville de Kigali et Fosas proches - Hopital de Kabutare	- Les autres Fosas

### 2.4. Catégories de patients éligibles pour le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.

- Tout cas multirésistant confirmé par un test de sensibilité
- Tout échec au retraitement complètement supervisé (frottis positif au 5<sup>ème</sup> mois ou après)
- Cas TPM+ diagnostiqué parmi les contacts d'un cas TB-MR connu.
- Malade en primo ou retraitement, frottis positifs, dont l'état clinique se détériore malgré un traitement bien suivi.

Les cas suspects TB-MR seront présentés au Comité de Sélection<sup>a</sup> pour approbation de la mise sous traitement empirique de 2<sup>ème</sup> ligne.

### **Chaque dossier présenté au Comité de Sélection devra inclure :**

- L'histoire clinique du patient (antécédents détaillés de traitement antituberculeux ainsi qu'une notion de contage TB-MR)
- Les résultats de frottis et culture disponibles
- Une évaluation clinique récente du patient
- Une radiographie pulmonaire récente et tout cliché antérieur disponible.

**La sélection des enfants** est plus difficile car ils présentent souvent des formes paucibacillaires, avec des cultures négatives. Néanmoins tous les efforts doivent être consentis pour confirmer la multirésistance au moyen du DST et pour éviter de les exposer inutilement à des médicaments toxiques. En l'absence de confirmation bactériologique de la TB-MR, le Comité de Sélection se fondera sur l'existence d'un contact proche avec un cas TB-MR (confirmé ou suspect) et la non réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne administré sous observation directe.

### **2.5. Interprétation des résultats du test de sensibilité**

- Si le test indique une résistance à au moins R et H, le malade est multirésistant confirmé et éligible pour le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Si le malade a commencé le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne sans confirmation de la multirésistance et que le DST indique ultérieurement qu'il est sensible à R et H, on arrêtera le schéma de catégorie IV et il repassera au schéma de Catégorie I ou II selon le type de cas.
- Il faut noter que la fiabilité du DST varie selon les médicaments testés. Elle est excellente pour H et R, mais beaucoup moins bonne pour S et E.
- Le DST pour les médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne (aminogucosides, polypeptides et fluoroquinolones) sont relativement fiables et reproductibles. La résistance détectée en milieu de culture ne correspond pas nécessairement à l'efficacité du médicament dans un nouveau régime de traitement. Le DST donne seulement une indication de la probabilité qu'un médicament soit efficace.

### **2.6. Classification des cas TB-MR**

Tout cas mis sous traitement de 2<sup>ème</sup> ligne sera enregistré dans le registre TB-MR, en précisant :

---

<sup>a</sup> Le Comité de Sélection est composé de spécialistes des Hôpitaux de Référence, de médecins et infirmiers des Unités spécialisées TB-MR et du médecin point focal TB-MR à la Division TB.

- si c'est un cas confirmé ou empirique,
- s'il est positif au frottis et/ou en culture.
- le type de cas.

Le type de cas se définit au moment du prélèvement qui a confirmé la TB-MR. Pour les cas non confirmés, c'est le type de cas au moment où le Comité de Sélection décide de mettre le patient sous catégorie IV.

**Tableau 4. Définitions des cas TB-MR**

<b>Nouveau cas</b>	Patient TB-MR qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux ou l'ayant reçu pendant moins de 1 mois <sup>a</sup> .
<b>Rechute</b>	Patient antérieurement traité pour une TB qui a été déclaré « guéri » ou « traitement terminé » et qui est ensuite diagnostiqué avec une TB-MR.
<b>Reprise après abandon</b>	Patient qui revient pour le traitement après une interruption de 2 mois ou plus et qui a une TB-MR confirmée.
<b>Echec du primotraitement</b>	Patient mis sous Cat IV après un échec au traitement de catégorie I <sup>b</sup> .
<b>Echec du retraitement</b>	Patient mis sous Cat IV après un échec au traitement de catégorie II.
<b>Transfert entrant</b>	Patient TB-MR qui a été transféré d'un autre registre de cas TB-MR pour continuer le traitement de catégorie IV.
<b>Autre</b>	Tout autre patient mis sous catégorie IV qui ne satisfait pas aux définitions précédentes, par exemple ceux dont le résultat du dernier traitement est inconnu.
<b>Extrapulmonaire</b>	TB-MR diagnostiquée à partir d'un échantillon extrapulmonaire.

La gestion des transferts est la même que pour les cas sensibles:

<sup>a</sup> Ceci inclut les patients qui ont eu un DST au début du primotraitement et qu'on passe ultérieurement sous catégorie IV en raison de leur multirésistance, même si à ce moment ils ont déjà reçu plus de 1 mois de primotraitement.

<sup>b</sup> L'échec est défini par un frottis positif après 5 mois de traitement ou plus

- L'unité d'accueil n'inclut pas les transferts entrants dans ses rapports d'enregistrement et de résultats de traitement.
- Le résultat de traitement est rapporté par l'unité TB-MR où le patient a commencé le traitement.

## CHAPITRE 3 : TRAITEMENT DE LA TB-MR ET AUTRES RESISTANCES

### 3.1. Le régime standardisé de 2<sup>ème</sup> ligne utilisé au Rwanda

- Le schéma comprend **4 médicaments de deuxième ligne** dont un injectable, auxquels on associe la pyrazinamide.

**La phase injectable comprend au moins 6 mois de : Km-Z-Lfx-Pto-Cs**

**et est suivie par une phase orale de 14 mois : Lfx-Pto-Cs**

- **La phase injectable** doit durer au minimum 6 mois et 4 mois à partir de la première culture négative. L'injectable est administré tous les jours à exception du dimanche. Les médicaments oraux sont pris 7 jours sur 7.
- **La phase de continuation** est de 14 mois et la durée totale du traitement est de 20 mois minimum et au moins 18 mois à partir de la première culture négative (voir tableau 5).
- La Pyrazinamide (Z) est arrêtée à la fin de la phase injectable.
- La conversion ou négativation est déclarée quand le malade a au moins une culture négative et 3 frottis négatifs prélevés successivement à 2 semaines d'intervalle après la date de prélèvement de la culture négative<sup>a</sup>.
- En cas de prolongation de la phase injectable, la Km pourra être administrée 3 fois par semaine.
- Les patients dont les frottis et cultures demeurent positifs après 8 mois de traitement et qui montrent une détérioration clinique (perte de poids, insuffisance respiratoire) seront considérés comme échec au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (voir section 6.8).
- **Schéma spécial** : en cas de résistance suspectée ou confirmée ou de toxicité médicamenteuse du schéma standard de 2<sup>ème</sup> ligne, on remplacera le médicament incriminé par le PAS. Dans certaines situations particulières on fera recours aux médicaments du groupe 5 (sur avis du comité de sélection).

---

a. La définition de l'OMS est un peu plus exigeante en ce sens qu'il faut 2 cultures négatives et 2 frottis négatifs prélevés consécutivement à 1 mois d'intervalle.

**Tableau 5. Durée des phases de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.**

PHASE	INJECTABLE	CONTINUATION	Commentaire
<b>REGIME</b>	<b>Km<sub>6</sub>, Lfx, Pto, Cs, Z</b> - Injectable 6 jours sur 7. - Km peut être remplacé par Am ou Cm. - Cs ou Pto peut être remplacé par PASER.	<b>Lfx, Pto, Cs</b> - Z arrêté à la fin de la phase injectable	<b>DOT quotidien</b> - Lfx, Z: 1 prise par jour - Pto, CS et PAS : 2 prises (matin et soir) 1 prise en ambulatoire
<b>DUREE</b>	<b>Phase injectable</b> - Minimum 6 mois, et - au moins 4 mois à partir de la 1 <sup>ère</sup> culture négative	<b>Durée totale</b> - Minimum 20 mois, et - au moins 18 mois à partir de la 1 <sup>ère</sup> culture négative	<b>Commentaire</b> - Les mois sont des « mois calendrier » de 30-31 jours.
<b>Exemple de calcul de la durée du traitement:</b>			
1 <sup>ère</sup> culture négative à:	<b>Phase injectable</b> (+ 4 mois)	<b>Phase continuation</b>	<b>Durée totale</b> (+ 18 mois)
1 ou 2 mois	6 mois	14 mois	20 mois
3 mois	7 mois	14 mois	21 mois
4 mois	8 mois	14 mois	22 mois

### 3.2. Posologie pour le traitement de la TB-MR.

La posologie doit être calculée en fonction du poids des patients.

**Tableau 6. Posologie des médicaments utilisés dans le schéma de 2<sup>ème</sup> ligne**

	<i>Présentation</i>	<b>31-40 kg</b>	<b>41-50 kg</b>	<b>51-70 kg</b>	<b>&gt; 70 kg</b>
<b>Kanamycine (Km)</b>	<i>1 gr / ampoule</i>	500 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg
<b>Amikacine (Am)</b>	<i>0,5 gr / amp</i>				
<b>Capréomycine (Cm)</b>	<i>1 gr / amp</i>				
<b>Ofloxacin (Ofx)</b>	<i>Cé 200, 400 mg</i>	800 mg	800 mg	800 mg	800 - 1000
<b>Lévofoxacin (Lfx)</b>	<i>Cé 250, 500 mg</i>	750 mg	750 mg	750 mg	750 - 1000
Moxifloxacin (Mfx)	<i>Cé 400 mg</i>	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
<b>Prothionamide (Pto)</b>	<i>Cé 250 mg</i>	500 mg	500 mg	750 mg	750 - 1000
<b>Cyclosérine (Cs)</b>	<i>Cé 250 mg</i>	500 mg	500 mg	750 mg	750 - 1000
<b>Pyrazinamide (Z)</b>	<i>Cé 400 mg</i>	3 cés	4 cés	5 cés	6 cés
	<i>Cé 500 mg</i>	2 cés	3 cés	4 cés	5 cés
<b>Pyridoxine (VIT B6)</b>	<i>Cé 50, 100 mg</i>	100 mg	100 mg	150 mg	150 - 200
PASER	<i>Sachets de 4 gr (garder au frigo)</i>	8 gr	8 gr	8 gr	8-12 gr
Clofazimine	<i>Cé 50, 100 mg</i>	100 mg	200 mg	300 mg	300 mg
Clarithromycine		500 mg 2 fois par jour			

### **3.3. Modalités de prise de traitement**

#### **3.3.1. Le traitement doit être 100% supervisé.**

- Chaque dose doit être administrée sous observation d'un agent de santé pendant toute la durée du traitement.
- Chaque dose dont la prise est observée doit être immédiatement enregistrée sur la fiche de traitement.

#### **3.3.2. Le patient sera hospitalisé jusqu'à la négativation.**

- L'injection sera administrée 6 jours sur 7 et les oraux 7 jours sur 7.
- Pour éviter les problèmes d'intolérance, la Prothionamide sera administrée de façon progressive : commencer par 250 mg (1/2 cé. matin et soir) pendant 3 jours, puis augmenter de 250 mg aux jours 4, 7, etc. jusqu'à atteindre la dose indiquée en fonction du poids.
- Les doses orales de Prothionamide, Cyclosérine et PAS seront divisées en 2 prises administrées le matin et le soir. Si la tolérance est bonne, on passera à 1 prise quotidienne afin que le malade s'habitue à cette modalité avant sa sortie de l'hôpital.
- La Pyrazinamide et la Levofloxacine seront administrées en une seule dose quotidienne afin d'obtenir des taux sériques élevés, ce qui assure une meilleure efficacité.
- Le traitement des effets secondaires doit être immédiat et adéquat afin de minimiser les risques d'interruption de traitement et de prévenir les effets secondaires graves (voir chapitre 6.4).
- Un traitement en ambulatoire, dès le début, peut être considéré par les membres du Comité de Sélection pour des cas particuliers.

#### **3.3.3. Traitement en ambulatoire.**

- Dès qu'un malade évolue bien cliniquement et qu'il a négativé ses frottis et au moins 1 culture, il sera transféré à la FOSA la plus proche de son domicile pour continuer son traitement en ambulatoire.
- Préalablement, le point focal TB-MR du programme aura pris contact avec la FOSA afin de donner toutes les explications nécessaires pour assurer une prise en charge correcte du patient et surtout son adhésion au traitement.
- Un contrat spécifiant les modalités de prise en charge sera signé avec le directeur des FOSA impliquées dans le suivi des patients TB-MR et le personnel soignant sera formé par le programme.

- Les malades TB-MR en traitement ambulatoire se rendront à la FOSA tous les matins, dimanche inclus, pour recevoir le traitement sous DOT.
- Les malades recevront une aide alimentaire et le remboursement de leurs frais de transport contre stricte adhérence au traitement.
- Les médicaments seront administrés en 1 seule prise quotidienne, sauf en cas d'intolérance gastrique. Dans ce cas la posologie de Pto, Cs et PAS devra être fractionnée en 2 prises et le malade devra se présenter matin et soir. Pour Lfx et Z on maintiendra une seule dose par jour.
- Lorsqu'un malade TB-MR est transféré pour continuer le traitement en ambulatoire dans une FOSA, l'infirmière ou l'assistante sociale fera une visite au domicile du patient pour informer et motiver la famille, connaître l'environnement socio-économique du malade et faire ou refaire l'examen des contacts.
- En cas d'absence du malade à la prise de ses médicaments, l'infirmier ou l'assistante sociale se rendra le jour même à son domicile pour déterminer la raison de son absence et s'assurer d'une reprise rapide et efficace du traitement. Cette situation doit être gérée avec une attitude compréhensive et sans émettre de jugement. Il faut écouter les motifs qui ont amené le patient à sauter une ou plusieurs doses et collaborer avec le patient et sa famille en vue de garantir la poursuite du traitement.
- Le suivi médical des malades sera assuré mensuellement par les médecins des hôpitaux de district.

### **3.3.4. Suivi en maison d'accueil au CS Kinyinya.**

- Les malades présentant une situation sociale précaire (absence de domicile, de famille ou de ressources financières) ou ceux qui résident trop loin d'une FOSA pourront être admis en maison d'accueil, au CS Kinyinya.
- L'infirmier du CS sera responsable d'administrer le DOT tous les jours.
- Le suivi médical des malades sera assuré par le médecin point focal TB-MR de l'hôpital de Kibagabaga.

## **3.4. Thérapies adjuvantes au traitement de la TB-MR**

Certaines mesures adjuvantes sont appliquées pour diminuer les effets indésirables des médicaments et pour améliorer les résultats du traitement de la TB-MR.

### **3.4.1. Aide alimentaire**

Outre le fait qu'une TB-MR peut provoquer la malnutrition, un état nutritionnel déficient peut, par ailleurs, aggraver l'état clinique du malade.



De plus les anti-TB de 2<sup>ème</sup> ligne peuvent causer une diminution d'appétit et un apport alimentaire équilibré sera fourni aux patients en traitement, afin de maintenir un état nutritionnel satisfaisant.

### **3.4.2. Pyridoxine (Vitamine B6)**

- La Pyridoxine sera donnée à tous les patients recevant de la Cyclosérine pour prévenir les effets secondaires neurologiques indésirables. La posologie est de 50 mg par 250 mg de Cs, maximum 200 mg/jour.
- La prise éventuelle de multivitamines et minéraux (fer, calcium, zinc) doit se faire à distance de la prise de la Levofloxacin car ces suppléments peuvent modifier l'absorption des médicaments antituberculeux. Il faudra donc attendre au moins 3 heures après la prise des antituberculeux.

### **3.4.3. Corticostéroïdes**

- Chez les patients TB-MR, l'utilisation de corticostéroïdes serait bénéfique dans certaines situations comme l'insuffisance respiratoire sévère et l'atteinte du système nerveux central.
- La Prednisolone est utilisée, en commençant par approximativement 1 mg/kg et en diminuant graduellement la dose en fonction de la clinique du patient.

## **3.5. Traitement de la TB-MR dans certaines situations spéciales**

### **3.5.1. Chez la femme enceinte.**

Toutes les femmes en âge fertile feront un test de grossesse lors de l'évaluation initiale. Vu les risques d'effets tératogènes pour le fœtus, la prise de contraceptifs leur est fortement recommandée pendant toute la durée du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. L'injection trimestrielle de Dépo-provera est préférable aux contraceptifs oraux pour une bonne adhérence.

La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. En effet une TB active non traitée met fortement en danger la vie de la mère et du fœtus. Dans tous les cas il faut évaluer soigneusement les risques et bénéfices respectifs.

Recommandations pour le traitement de la TBMR pendant la grossesse :

- Vu les risques d'effets tératogènes, éviter le traitement pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (sauf si la vie de la mère est en danger).
- Initier le traitement au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse de façon à obtenir la négativation des frottis et culture avant l'accouchement.
- Éviter les aminoglycosides (Kanamycine, Amikacine) car ils sont particulièrement toxiques pour l'appareil auditif du fœtus.
- Utiliser la Capréomycine plus 3 ou 4 médicaments oraux.

- Les Fluoroquinolones, la Cyclosérine et le PAS n'ont pas d'effets nocifs documentés chez le fœtus.
- La Prothionamide peut augmenter les vomissements gravidiques et s'est révélée tératogène chez l'animal. Il est préférable de la remplacer par le PAS.

Les **nouveaux nés** dont la mère présente une TB-MR ont un risque élevé de développer une tuberculose disséminée. La meilleure prévention est l'administration de la chimiothérapie correcte à la mère. De plus certaines précautions seront prises. Si la mère a toujours des frottis positifs:

- Il est préférable de confier les soins du nourrisson à d'autres membres de la famille jusqu'à négativation des frottis.
- Alternativement la mère pourrait porter un masque spécial, mais leur efficacité pour l'enfant n'a pas été démontrée.
- Si possible, l'allaitement sera évité car les effets secondaires des antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne chez le nourrisson sont méconnus. Encore faut-il que les parents disposent des ressources nécessaires pour acheter le lait, bouillir l'eau et qu'ils reçoivent une formation à la préparation des laits artificiels pour nourrissons.

### 3.5.2. Chez les enfants

Les enfants atteints d'une TB-MR présentent généralement une résistance primaire transmise par un malade TB-MR, souvent un membre de la famille.

**Tableau 7. Posologies chez les enfants**

Médicament	Dose quotidienne mg/kg	Nb doses par jour	Dose quotidienne maximum	Effets secondaires courants
Kanamycine	15-30	1	1 g	Ototoxicité, toxicité rénale
Capréomycine	15-30	1	1 g	
Ofloxacine,	15-20	1	800 mg	Occasionnels: gastrointestinaux, céphalées, allergie
Levofloxacine,	15-20	1	750 mg	
Moxifloxacine	7,5-10	1	400 mg	
Cyclosérine	10-20	1 ou 2	1 g	Psychiatriques, neurologiques
Prothionamide	15-20	2	1 g	Vomissements, gastrointestinaux
PAS	150	2	12 g	
Pyrazinamide	30 à 40	1		Toxicité hépatique

- Bien que l'expérience rapportée de traitement de 2<sup>ème</sup> intention chez les enfants soit limitée, les médicaments sont en général bien tolérés.

- La posologie doit être déterminée en fonction du poids de l'enfant. Dans la mesure du possible il faut administrer tous les médicaments, y compris les fluoroquinolones, à la dose maximum recommandée pour le poids de l'enfant. En pratique, on calcule la dose haute et basse compte tenu du poids de l'enfant et on choisit la dose la plus élevée facile à administrer.
- **Exemple de posologie pour un enfant de 7kg**  
 Km : dose haute:  $30 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 210 \text{ mg}$ ; dose basse:  $15 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 105 \text{ mg}$   
 La dose la plus élevée facilement administrable = 200 mg en 1 injection/jour  
 Lfx: dose haute :  $20 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 140 \text{ mg}$ ; dose basse:  $15 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 105 \text{ mg}$   
 Posologie choisie: 125 mg par jour en 1 prise soit  $\frac{1}{2}$  cé par jour  
 Pto: dose haute  $20 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 140 \text{ mg}$  ; dose basse:  $15 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 105 \text{ mg}$   
 Posologie choisie: 125 mg par jour en 2 prises soit  $\frac{1}{4}$  de cé matin et soir  
 Cs: dose haute:  $20 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 140 \text{ mg}$ ; dose basse:  $10 \text{ mg} \times 7 \text{ kg} = 70 \text{ mg}$   
 Posologie choisie: 125 mg par jour en 2 prises soit  $\frac{1}{4}$  de cé matin et soir.
- Les posologies seront adaptées à mesure que l'enfant prend du poids. Celui-ci sera contrôlé chaque semaine en phase injectable puis chaque mois. Chez l'enfant, la perte de poids, ou une prise de poids insuffisante, est souvent le premier (voire le seul) signe d'échec au traitement. C'est une autre raison de surveiller avec soin le poids des enfants.

### 3.5.3. Insuffisance rénale

- Il faut être très prudent dans l'administration des médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La vérification des taux sanguins d'urée et créatinine est obligatoire avant le début du traitement et sera répétée régulièrement chez les patients à risque (VIH+, diabétiques, insuffisance rénale, patients âgés).
- En cas d'élévation de la créatinémie, on calculera la clearance de la créatinine et on ajustera la posologie selon le tableau suivant.

**Tableau 8. Posologie en cas d'insuffisance rénale**

Médicament	Changement?	Dose et fréquence recommandées si Clearance de la Créatinine < 30 ml/min
Km	Oui	12–15 mg/kg/dose 2 ou 3 fois par semaine (pas chaque jour, vu le risque accru d'oto- et de néphrotoxicité)
Z	Oui	25–35 mg/kg/dose 3 fois par semaine (pas chaque jour)
Lfx	Oui	750–1000 mg par dose 3 fois par semaine (pas chaque jour)
Cs	Oui	250 mg par jour, ou 500 mg/dose 3 fois par semaine
Pto	Non	250–500 mg/dose chaque jour
PAS	Non	4 g/dose, 2 fois par jour
Cfz	Non	200–300 mg par jour

**Calcul de la clairance de la créatinine** (taux de filtration glomérulaire):

$$= \frac{(140 - \text{age}) \times (\text{Poids idéal en kg})^*}{72 \times (\text{créatinine sérique, en mg/dl})}$$

Pour les femmes, multiplier la valeur obtenue par 0.85

**\*Formules pour calculer le poids idéal du patient:**

Homme: Poids idéal = 50 kg + 1kg par cm de taille au-dessus de 150 cm.

Femme. Poids idéal = 45 kg + 1kg par cm de taille au-dessus de 150 cm.

**Exemple :** *Quelle est la posologie de Km pour un homme / femme de 59 ans, mesurant 153 cm et ayant une créatinine sérique de 2,4 ?*

**Etape 1 : Calculer la clearance de la créatinine :**

Le poids idéal pour un homme de 153 cm est de 53 kg ; pour une femme : 48 kg.

$$\text{Clearance Créatinine} = \frac{(140-59) \times 53}{72 \times 2,4} = 24,8 \text{ ml/min}$$

S'il s'agit d'une femme:  $24,8 \text{ ml/min} \times 0,85 = 21,1 \text{ ml/min}$

**Etape 2 : Vu que la clearance de la créatinine est < 30 ml/min, il faut ajuster la dose de Km selon le tableau 8 :**

La dose minimale est de  $12 \text{ mg} \times 53 = 636 \text{ mg}$  et la dose maximale  $15 \text{ mg} \times 53 = 795 \text{ mg}$ . On choisira une dose intermédiaire facile à aspirer, soit 750 mg.

**Etape 3 :** *Contrôler la créatinine périodiquement, en général chaque semaine (ou plus souvent en cas d'insuffisance rénale sévère) et réajuster les doses si nécessaire.*

### 3.5.4. Troubles hépatiques

- Parmi les antituberculeux de première intention, la Pyrazinamide, l'Isoniazide et la Rifampicine présentent un risque d'hépatotoxicité, la Pyrazinamide étant le plus hépatotoxique.
- Parmi les antituberculeux de seconde intention, la Prothionamide/ Ethionamide et le PAS peuvent aussi être hépatotoxiques, dans une moindre mesure toutefois que les antituberculeux de première intention. Dans quelques cas rares, une hépatite peut apparaître sous Fluoroquinolone.
- Les patients présentant des antécédents d'affection hépatique peuvent recevoir le schéma de catégorie IV, sous réserve qu'ils ne présentent pas de preuve clinique d'hépatite chronique, de contamination par un virus de l'hépatite, d'antécédents d'hépatite aigüe ou de consommation excessive d'alcool. Cependant, les réactions hépatotoxiques dues aux antituberculeux sont plus fréquentes et doivent être rapidement détectées.

- En général, les malades atteints d'une affection hépatique chronique ne doivent pas recevoir de Pyrazinamide. Tous les autres antituberculeux peuvent être utilisés, mais il est conseillé de surveiller de près les transaminases. En cas d'aggravation notable, il faut arrêter la prise des médicaments responsables de cette aggravation.

### **3.5.5. TB-MR et diabète**

Pour que le traitement de la tuberculose se termine avec succès chez un patient diabétique, il faut que la glycémie soit maintenue dans les valeurs normales. De plus le diabète accroît les risques d'effets secondaires (surtout les neuropathies et la néphropathie). Il faudra donc suivre les recommandations suivantes :

- Le médecin responsable du traitement de la TB-MR fera aussi le suivi du diabète.
- La glycémie à jeun doit être maintenue entre 80 et 120 mg et doit être contrôlée régulièrement, en particulier si le patient est sous Insuline.
- Les hypoglycémiant oraux ne sont pas contre-indiqués pendant le traitement de la TB-MR mais il peut être nécessaire d'augmenter la dose administrée au malade.
- L'utilisation d'Ethionamide ou de Prothionamide peut rendre plus difficile le contrôle de la posologie d'insuline.
- Il convient de surveiller les taux de créatinine et de potassium au moins une fois par mois. Si la créatinine est augmentée, s'en référer au paragraphe 3.5.3.
- Enseigner aux malades l'importance du régime, contrôle du poids, exercices physiques, soin des pieds, signes d'hypo- et d'hyperglycémie.
- La pression artérielle sera contrôlée régulièrement et au besoin, un traitement hypotenseur sera instauré.

### **3.5.6. Antécédents de troubles convulsifs**

- Certains malades ayant besoin d'être traités pour une TB-MR présentent des antécédents ou souffrent actuellement de troubles convulsifs. La première étape dans l'évaluation de ces malades consiste à déterminer si ces troubles sont bien maîtrisés et si les malades prennent des anticonvulsivants. Dans la négative, il faudra initier ou ajuster une chimiothérapie anticonvulsive avant de débiter le traitement antituberculeux. En outre, toute autre pathologie ou cause de convulsions sous-jacente doit être corrigée.
- Il convient d'éviter la Cyclosérine chez les malades atteints de troubles convulsifs actifs mal maîtrisés par le traitement anticonvulsif.

### 3.5.7. Antécédents de troubles psychiques

- Il est conseillé de faire examiner les malades souffrant de troubles psychiques par un soignant formé en psychiatrie avant de débiter le traitement de la TB-MR. Cette évaluation initiale a pour but d'enregistrer toute pathologie psychiatrique préexistante et constitue une base de comparaison en cas d'apparition de symptômes psychiatriques en cours de traitement.
- Toute pathologie psychiatrique identifiée en début de traitement doit être complètement prise en charge (médication psychiatrique, conseils individuels et/ou thérapie de groupe).
- L'utilisation de la Cyclosérine n'est pas absolument contre-indiquée chez les malades ayant des troubles psychiques mais une surveillance étroite est recommandée vu les effets indésirables plus fréquents chez ce type de patients.

### 3.6. Traitement des tuberculoses mono- et polyrésistantes

- Des cas de monorésistance et de polyrésistance seront identifiés dans le cadre du dépistage de la TB-MR. Bien que la majorité des personnes infectées par des souches monorésistantes ou polyrésistantes sont guéries par les schémas standards de 1<sup>ère</sup> ligne, certains ajustements sont parfois nécessaires (voir tableaux 9 et 10).
- Les cas de TB monorésistante et polyrésistante resteront enregistrés dans le Registre TB classique. Ils ne sont pas classés parmi les traitements de catégorie IV, conçus pour les cas de TB-MR. Toutefois les "modifications" d'un traitement de catégorie I ou II doivent être consignés dans la partie « Commentaires » du registre et le traitement modifié doit être poursuivi pendant la durée indiquée.
- Ces modifications seront décidées en fonction des antécédents de traitement, du profil de pharmacosensibilité et de la possibilité que les souches de *M. tb* aient acquis une nouvelle résistance. En effet le résultat de DST incitant à modifier un traitement reflète la résistance au moment où l'échantillon a été collecté. Il est extrêmement important de déterminer quels médicaments étaient efficaces au moment où les échantillons pour DST ont été collectés et si une résistance à l'un quelconque de ces médicaments fonctionnels a pu se développer depuis. Par exemple si le malade a reçu un schéma dans lequel seuls H et Z étaient efficaces en phase initiale (en raison d'une résistance à R et E), une résistance à H a pu se développer après le prélèvement de l'échantillon pour le test de sensibilité.

- La sensibilité à la pyrazinamide n'est actuellement pas testée au Rwanda ; toutefois ce médicament est utilisé pour le traitement de la TB-MR car il est susceptible d'être bénéfique à une proportion notable des malades.

**Tableau 9. Schémas thérapeutiques pour les cas de monorésistance à la Rifampicine**

Type de cas lors du prélèvement de l'échantillon monorésistant à la RIFAMPICINE		Risque TB-MR	Schéma de traitement
NTPM+ en début primotraitement	Contact TB-MR	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Prison	Faible	3 KM-H-E-Z-Lfx / 9 H-E-Lfx
	Agent de santé	Faible	3 KM-H-E-Z-Lfx / 9 H-E-Lfx
NTPM+ en cours de traitement (C2/C3 positif)	Contact TB-MR	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Pas d'amélioration clinique	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Bonne évolution	Faible	3 KM-H-E-Z-Lfx / 9 H-E-Lfx
Echec au primotraitement		Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
Rechute	Contact TB-MR	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Survenant dans les 3 mois après le primotraitement (probable échec non diagnostiqué)	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Survenant plus de 3 mois après le primotraitement	Faible	3 KM-H-E-Z-Lfx / 9 H-E-Lfx
RP après abandon		Faible	3 KM-H-E-Z-Lfx / 9 H-E-Lfx
Contrôle positif en cours de retraitement	Cas d'échec au primotraitement	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Pas d'amélioration clinique	Elevé	Schéma standard 2 <sup>ème</sup> ligne
	Bonne évolution	Faible	3 KM-H-E-Z-Lfx / 9 H-E-Lfx

**Tableau 10. Schémas thérapeutiques pour les cas de mono ou de polyrésistance**

PROFIL DE RESISTANCE	SCHEMA THERAPEUTIQUE PROPOSE	DUREE MINIMALE (MOIS)	OBSERVATIONS
H (± S)	R, Z et E	6-9	Une fluoroquinolone peut renforcer le schéma dans les cas de tuberculose étendue.
H et Z	R, E et fluoroquinolones	9-12	Le traitement doit être appliqué plus longtemps aux malades atteints d'une tuberculose étendue.
H et E	R, Z et fluoroquinolones	9-12	Le traitement doit être appliqué plus longtemps aux malades atteints d'une tuberculose étendue.
R et E (± S)	H, Z, fluoroquinolones, plus un agent injectable pendant au moins les premiers 2-3 mois	18	Une cure plus longue (6 mois) d'agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des malades présentant une tuberculose étendue.
R et Z (± S)	H, E, fluoroquinolones, plus un agent injectable pendant les premiers 2 à 3 mois au moins	18	Une cure plus longue (6 mois) d'agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des malades présentant une tuberculose étendue.
H, E, Z (± S)	R, fluoroquinolones, plus un agent injectable de seconde intention pendant 2 à 3 mois	18	Une cure plus longue (6 mois) d'agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des malades présentant une tuberculose étendue.

### 3.7. Tuberculose XDR (TB ultrarésistante)

Les malades suspects de TB-XDR sont ceux qui ont une mauvaise évolution clinique et bactériologique (cultures de contrôle positives). Les cas suspects de TB-XDR et les malades confirmés TB-XDR doivent être isolés. Le traitement de la TB-XDR est plus compliqué que celui de la TB-MR et doit suivre les recommandations ci-dessous.

**Tableau 11. Directives de traitement de la TB-XDR**

Le schéma doit inclure :

1. Tous les médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne (groupe 1) susceptibles d'être efficaces\*
2. Un injectable auquel la souche est sensible ou non utilisé auparavant (le plus souvent la Capréomycine) pendant 12 mois ou si possible pendant tout le traitement \*\*
3. Une fluoroquinolone de dernière génération : Moxifloxacine
4. Tous les médicaments du groupe 4 non ou peu utilisés auparavant (PASER, Pto, Cs)
5. Deux ou plusieurs médicaments du groupe 5 (Clofazimine, Amoxi/clav, Clarithromycine).

Assurer des mesures strictes de contrôle de l'infection (isolement).

\* INH à forte dose (600 mg/jour) peut être efficace en cas de résistance à une faible concentration d'INH (300 mg)

\*\* Même si les souches sont résistantes à Km, Am et Cm, en pratique on n'a pas d'alternative et on donnera l'injectable non utilisé précédemment car il se peut qu'il soit actif in vivo même si la souche est résistante in vitro.



## CHAPITRE 4: TB-MR CHEZ LES PATIENTS VIH POSITIFS

La présence d'une infection par le VIH apporte des difficultés importantes à la prévention, au diagnostic et au traitement des TB-MR. Le risque de décès est élevé pour les patients VIH positifs atteints de TB et ne recevant aucun traitement antituberculeux ou un traitement inadéquat.

### 4.1. Activités collaboratives TB/VIH.

La politique TB/VIH du Rwanda a été récemment actualisée (mars 2011). Toutes les activités de la politique s'appliquent pour la coinfection TB-MR/VIH.

**Tableau 12. Cadre politique des activités collaboratives TB-VIH**

#### **A. Renforcer les mécanismes de collaboration**

- A.1 Renforcer le groupe de travail national chargé des activités conjointes TB/VIH
- A.2 Surveiller la prévalence du VIH chez les malades TB et la TB chez les PVV.
- A.3 Effectuer une planification conjointe en matière de la TB et du VIH
- A.4 Effectuer le monitoring et l'évaluation des activités collaboratives TB/VIH

#### **B. Réduire la morbidité et mortalité de la TB chez les PVV**

- B.1 Renforcer le dépistage intensif de la tuberculose
- B.2 Pourvoir le traitement préventif à l'INH aux personnes infectées par le VIH (IPT)
- B.3 Réduire le risque d'infection tuberculeuse dans les formations sanitaires et les établissements collectifs

#### **C. Réduire la morbidité et mortalité due au VIH chez les malades tuberculeux**

- C.1 Fournir des conseils et effectuer le dépistage du VIH
- C.2 Renforcer les mesures de prévention du VIH
- C.3 Assurer le traitement préventif par Cotrimoxazole (CPT)
- C.4 Augmenter la couverture de la thérapie antirétrovirale (ART)
- C.5 Assurer les soins et le soutien aux malades du VIH/SIDA

### 4.2. Détection précoce de la TB-MR chez les patients infectés par le VIH

Chez un patient infecté par le VIH, une TB-MR se manifeste de la même façon qu'une TB pharmacosensible. Toutefois le diagnostic est plus difficile et sa manifestation peut être confondue avec celle d'autres infections pulmonaires ou systémiques. De plus les formes extrapulmonaires ou à frottis négatifs sont plus fréquentes. Il peut en résulter une erreur ou un retard de diagnostic, qui se traduira à son tour par une morbidité ou une

mortalité plus élevée, d'où l'importance d'accélérer les investigations chez les PVV suspects (voir algorithme de diagnostic de la TB).

Les PVV ont un risque accru de TB et de TB-MR et si celle-ci n'est pas reconnue précocement, le risque de décès est très élevé. C'est pourquoi le programme recommande de faire le test rapide pour détecter la résistance à R et H dès le diagnostic de TB chez une personne infectée par le VIH.

### **4.3. Traitement de la TB-MR chez un patient VIH+**

#### **4.3.1. Le traitement de la TB-MR**

Le schéma de traitement anti-tuberculeux est le même que le patient soit infecté par le VIH ou non. Cependant, ce traitement est plus difficile et les effets indésirables sont plus fréquents. Les décès en cours de traitement, qu'ils soient dus à la TB ou à d'autres pathologies liées au VIH, s'observent plus souvent, notamment aux stades avancés de l'immunodéficience.

#### **4.3.2. Traitement antirétroviral**

- Le traitement ARV est recommandé pour tous les cas TB/VIH indépendamment du taux de CD4.
- Les ARV doivent être introduits dans les 2 à 8 semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux pour réduire la mortalité précoce chez ces malades.
- Les schémas sont les mêmes mais EFV remplace NVP qui est plus hépatotoxique.

#### **4.3.3. Les effets indésirables**

Ils sont plus fréquents chez les patients VIH+ car les antituberculeux et les ARV ont leurs toxicités propres et peuvent aussi avoir des toxicités cumulatives (voir tableau 13). Ces effets secondaires doivent être pris en charge précocement par une équipe bien formée et capable de fournir un appui psychologique aux patients, afin d'éviter les irrégularités au traitement.

**Tableau 13. Prise en charge des malades TB-VIH**

<b>Prise en charge des malades TB-VIH</b>			
<p><b>1. Le traitement de la Tuberculose est la priorité</b>                      Les régimes de traitement antituberculeux sont les mêmes que pour les patients VIH négatifs</p>			
<p><b>2. Tous les malades TB-VIH sont éligibles pour le traitement préventif au cotrimoxazole, indépendamment de leur taux de CD4</b>                      Posologie: Adultes: 960 mg par jour. Enfants: 5 mg/kg TPM+25mg SMX par kilo par jour.</p>			
<p><b>3. Tous les malades TB-VIH sont éligibles pour les ARVs, indépendamment de leur taux de CD4. Commencer les ARV dans les 2 à 8 semaines après le début des antituberculeux.</b>  <b>Schéma ARV chez les adultes: TDF+ 3TC/FTC+EFV</b> ou ABC+3TC+EFV                      • Femmes enceintes au cours du premier trimestre: TDF+3TC+Kaletra                      • Femmes enceintes à partir du deuxième trimestre: TDF+3TC+EFV                      • Malades déjà sous ARV au début du traitement antituberculeux: remplacer NVP par EFV 600mg  <b>Schéma ARV chez les enfants :</b>                      • Enfant de &lt; 18 mois exposé à la NVP: ABC/3TC/Kaletra (alternatif: AZT/3TC/Kaletra)                      • Enfant de &lt; 3ans ou &lt; 10kg : ABC/3TC/NVP+30% (alternative: AZT/3TC/NVP+30%)</p>			
<b>Toxicité</b>	<b>ARV</b>	<b>AntiTB</b>	<b>Conduite</b>
Neuropathie	D4T	INH, Cs	Pyridoxine (100 mg/j) ; prévention (25-50 mg/j)
Toxicité rénale/ troubles électrolytes	TDF	S, Km, Am, Cm	Surveiller la clearance de la créatinine et ajuster les posologies si nécessaire. Ou administrer l'injectable 3 fois par semaine.
Hépatotoxicité	NVP, EFV, IP	Z, H, R, Pto, PAS, Fluoroquinolones	Arrêt des antiTB jusqu'à résolution de l'hépatite. Ensuite réintroduction progressive un médicament à la fois.
Troubles psychiques/ Céphalées	EFV	Cs	Arrêt temporaire ou remplacement de Cs
Gastrite		Pto, PAS	Omeprazole, ranitidine, cimetidine. Eviter les antiacides
Réactions cutanées	ABC, NVP, EFV, D4T	H, R, Z, PAS, Fluoroquinolones	Réaction modérée: antihistaminique Réaction sévère : arrêt des antiTB et réintroduction progressive un médicament à la fois ; supprimer le médicament responsable.
Hypothyroïdie	D4T	Pto, PAS	Fréquent avec PAS et Pto, surtout si combinés. Réversible. Administrer thyroxine
Perte audition; troubles vestibulaires		S, Km, Am, Cm	Remplacer Km/Am par Cm. Ou réduire la posologie et/ou la fréquence de Km/Am (3x/sem).
<p><b>4. Prophylaxie à l'INH à la fin du traitement anti-TB</b>                      • Les patients TB/VIH qui terminent avec succès le traitement antituberculeux recevront INH en prévention secondaire pendant 6 mois.                      • Posologie: Adultes: 1 cé de 300 mg/jour. Enfants: 10 mg/kg par jour.</p>			
<p><b>5. Une prise en charge intégrée dans le « One-Stop TB-HIV service »</b> facilite la prise du traitement et réduit les risques d'exposition à la tuberculose dans les services VIH.</p>			

TDF=Tenofovir ; 3TC=Lamivudine; EFV=Efavirenz (600mg); NVP = Nevirapine ; ABC=Abacavir ; AZT=Zidovudine; D4T= Stavudine,

## CHAPITRE 5. CONTROLE DE L'INFECTION PAR BACILLES RESISTANTS

- Les délais dans l'identification de la TB-MR, la durée importante des périodes d'infection, le surpeuplement des chambres d'hôpital et le mélange des personnes porteuses du bacille tuberculeux et du VIH sont autant de facteurs contribuant aux transmissions nosocomiales et pouvant provoquer de flambées de TB-MR.
- La mise en œuvre de précautions appropriées permet de réduire notablement la transmission nosocomiale. Des mesures d'isolement dans des secteurs séparés, une ventilation adéquate et le port de masques par les malades peuvent s'avérer efficaces.
- Il existe 3 types de mesures, par ordre d'importance : les mesures administratives, les mesures environnementales et enfin les mesures de protection individuelle.

### 5.1. Les mesures administratives

**Les mesures administratives sont la première priorité et visent à réduire l'exposition aux bacilles tuberculeux. En priorité, il faut :**

- Désigner dans chaque établissement un responsable et un comité de lutte anti-infectieuse comprenant des représentants des principaux services. La mission initiale de ce comité est de formuler un plan complet de contrôle de l'infection tuberculeuse incluant un programme de formation de l'ensemble du personnel aux procédures de lutte anti-infectieuse.
- Faire le triage des touseurs dans les salles d'attente, d'hospitalisation et dans les services ARV et séparer physiquement les patients suspects ou atteints de TB ou de TB-MR des autres patients, en particulier des personnes immunodéprimées. En effet ces dernières sont fortement vulnérables aux infections intercurrentes et aux réinfections provenant d'autres malades, il faut donc éviter de les placer avec d'autres patients suspects ou atteints de TB ou de TB-MR.
- Assurer un diagnostic rapide pour tous les suspects de tuberculose pulmonaire et initier le traitement immédiatement pour tous les cas diagnostiqués, en particulier ceux qui ont des frottis positifs.
- Réduire la longueur des séjours à l'hôpital car ils s'accompagnent d'un risque accru de transmission nosocomiale.
- Enseigner aux malades tuberculeux les mesures essentielles d'hygiène de la toux:
  - Se couvrir le nez et la bouche pour tousser ou éternuer

- Utiliser un crachoir, le refermer après usage et éliminer le contenu chaque jour.
  - Porter un masque chirurgical en cas de visite ou de sortie.
- Dans les unités TB-MR, il faut placer dans des salles séparées les patients sous traitement empirique, les patients à microscopie positive, ceux qui ont déjà négativé, les patients suspects ou confirmés avec une TB-XDR. L'idéal est d'avoir un petit nombre de patients par salle.
  - Restreindre le libre déplacement des malades multirésistants à frottis positifs et les obliger à porter un masque pour toute sortie de l'isolement ou en cas de visite. Cette mesure est importante pour éviter la dispersion d'aérosols chargés de bacilles tuberculeux lorsque les malades toussent.

## **5.2. Les mesures environnementales**

**Les mesures environnementales visent à réduire la concentration des gouttelettes contagieuses dans l'air. A cet effet, il faut :**

- Assurer une bonne ventilation naturelle des salles d'hospitalisation, chambres d'isolement, laboratoire, urgences, salles d'attente (de préférence à l'extérieur), de radiologie et bronchoscopie.
- Récupérer les crachats à l'air libre.
- Administrer le traitement antituberculeux dans un endroit bien aéré.

## **5.3. Les mesures de protection du personnel**

- Le personnel de santé et d'entretien des unités TB-MR portera un masque respiratoire spécial (N 95) lorsqu'il est en contact avec les malades TB-MR. Cette mesure concerne principalement les unités où les malades ont encore des frottis positifs. Pour être efficace, le masque doit être appliqué de façon étanche sur le visage, ce que chaque utilisateur doit vérifier périodiquement en faisant un test au moyen d'un kit spécialement conçu à cet effet (« fit test »).
- Tout personnel soignant doit connaître son statut sérologique à VIH et en cas d'infection, il/elle doit être affecté dans un service à faible risque d'exposition à des malades TB ou à des suspects de TB.

## CHAPITRE 6: PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TB-MR

### 6.1. Education des malades.

- Le premier entretien avec le malade et sa famille est essentiel pour expliquer ce qu'est la TB-MR, le traitement, les effets indésirables potentiels, la nécessité d'observer strictement le traitement, l'hospitalisation, le problème de la contagion et l'importance de l'examen des contacts.
- Soyez aimable et encouragez votre patient. Utilisez un langage simple. Expliquez que le traitement est long et doit être régulier pour assurer la guérison.
- Expliquez aux membres de la famille l'importance du soutien à apporter au malade.
- Demandez-leur s'ils ont des questions et répondez-y le mieux possible. Souvent le malade se demande s'il va guérir. Il faut prendre du temps pour le convaincre car souvent il a perdu confiance suite à ses antécédents de plusieurs échecs thérapeutiques. Expliquez que la TB-MR est une situation grave mais qu'en respectant bien le traitement, il/elle peut guérir.
- La contagion fait très peur à la famille, demandez qui tousse dans la famille et expliquez l'importance de l'examen des contacts et que celui-ci peut se faire dans la FOSA la plus proche de leur domicile. Expliquez aussi que la maladie est surtout contagieuse avant le traitement.
- Ce premier entretien est fondamental pour établir un climat de confiance avec le malade et assurer son adhérence au traitement. Avant de commencer le traitement, le patient sera invité à signer le formulaire de d'engagement volontaire à prendre le traitement antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne et à respecter le règlement interne de l'unité TB-MR.
- Des séances éducatives seront organisées régulièrement en cours de traitement afin d'encourager l'adhérence des patients et d'insister sur les dangers de l'interruption du traitement.

### 6.2. Evaluation initiale

L'investigation clinique initiale précédant la mise en traitement comprend une anamnèse détaillée, un examen physique ainsi que les examens paracliniques (voir tableau 14). Elle a pour objectif d'établir une base de référence, d'identifier les patients qui ont un risque augmenté d'effets secondaires et qui ont besoin d'un suivi rapproché pour les détecter dès leur apparition.

### **Pathologies augmentant le risque d'effets secondaires du traitement :**

Infection par le VIH, diabète, insuffisance rénale, affection hépatique aiguë ou chronique, problème thyroïdien, troubles convulsifs, troubles psychiques, alcoolisme ou toxicomanie. (voir section 3.5 : traitement de la TBMR dans certaines situations spéciales).

- La grossesse, et l'allaitement sont aussi des situations spéciales qui requièrent une attention particulière. Les femmes en âge de procréer doivent recevoir des conseils les encourageant à utiliser une méthode contraceptive pendant toute la durée du traitement.

## **6.3. Suivi des progrès du traitement**

### **6.3.1. Suivi clinique :**

- Le principal moyen de suivre la réponse au traitement est de pratiquer régulièrement un interrogatoire et un examen physique du malade. Les symptômes classiques de la TB (toux, expectoration, fièvre, perte de poids) s'améliorent généralement au cours des premiers mois du traitement. Leur réapparition après la conversion des frottis peut être par exemple le premier signe d'un échec thérapeutique.
- Dans le cas des enfants, il convient de mesurer régulièrement la taille et le poids pour s'assurer qu'ils suivent une croissance normale. Après quelques mois de traitement efficace, la croissance devrait reprendre normalement.

### **6.3.2. Suivi bactériologique :**

- La preuve objective d'amélioration la plus importante est la négativité des frottis et cultures, ce qui survient d'habitude avec un certain décalage après les signes cliniques d'amélioration.
- Les frottis d'expectorations et les cultures doivent être suivis de près pendant l'ensemble du traitement. A l'hôpital, les frottis seront réalisés toutes les 2 semaines et en ambulatoire 1 fois par mois. Les cultures seront réalisées une fois par mois jusqu'à 6 mois et ensuite tous les 3 mois. Toutefois en cas de positivité persistante on continuera à faire des cultures mensuellement.
- Pour les contrôles, un seul échantillon matinal est suffisant et on veillera à ce qu'il soit de bonne qualité.
- La conversion des frottis demande plus de temps pour une TB-MR que pour une TB pharmacosensible. La conversion n'est pas synonyme de guérison. Certains malades peuvent présenter au départ une conversion des frottis, avec ultérieurement réapparition de frottis positifs.
- En présence d'une réponse clinique satisfaisante, l'obtention d'une culture positive peut être due à une contamination ou à une erreur de laboratoire. La négativité des cultures suivantes est en faveur de ces hypothèses.

- Des frottis positifs associés à des cultures négatives peuvent résulter de la présence de bacilles morts et donc ne pas signifier un échec thérapeutique.

**Tableau 14. Evaluation initiale et suivi du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne**

Examen	Fréquence recommandée
Evaluation par un médecin	Chaque jour si le patient est hospitalisé. Après sortie de l'hôpital, chaque 1 à 3 mois ; plus souvent en cas d'effets secondaires.
DOT	Journalier (chaque prise)
Poids	Au début du traitement, puis au moins tous les mois
Test de grossesse, NFS, glycémie	Lors de l'évaluation initiale; à répéter si indiqué.
Test de dépistage du VIH	Au début du traitement, si non fait, non documenté ou si test négatif réalisé depuis plus de 3 mois
Examen direct des crachats (frottis)	En hospitalisation, toutes les 2 semaines. En ambulatoire, tous les mois jusqu'à la fin du traitement.
Culture	Tous les mois jusqu'à 6 mois ensuite tous les 3 mois (à la fin des mois 9, 12, 15, 18 et 20 ou 18, 21,24 en cas de prolongation du traitement).
RX pulmonaire	Lors de l'évaluation initiale. Refaire tous les 6 mois. Plus souvent en cas de détérioration de l'état du patient.
Créatinine sérique Ionogramme (surtout potassium)	Au commencement du traitement; ensuite mensuellement pendant la phase injectable ; plus souvent chez les patients à risque (antécédents rénaux, diabète, VIH, âge > 40 ans). Potassium : surtout lors de la prise de Capréomycine
Tests hépatiques	Au début, puis tous les trois mois pendant la prise de Z; mensuellement si VIH+ ou si troubles hépatiques.
TSH (Hormone stimulant la thyroïde)	Au début et tous les 6 mois ; surtout pour les patients sous Pto et PAS. Surveillance régulière des signes d'hypothyroïdie (fatigue, somnolence, intolérance au froid, sécheresse de peau, constipation, parfois dépression)
Audiogramme	Au début chez les patients à risque (problème d'audition). Refaire en cas d'aggravation.



- Dans le cas des malades continuant de présenter des cultures et des frottis positifs tout au long du traitement ou pour lesquels on suspecte un échec thérapeutique, il faut faire (ou refaire) un DST aux médicaments de deuxième ligne (Km, Cm, Fluoroquinolone). Toutefois il est inutile de refaire un DST tant que la durée du traitement est inférieure à trois mois.

**6.3.3. La radiographie thoracique** sera effectuée tous les six mois ou en cas de détérioration de l'état du patient. L'image peut ne pas avoir évolué ou présenter seulement de faibles améliorations, notamment en présence de lésions pulmonaires chroniques.

#### **6.4. Surveillance des effets secondaires pendant le traitement**

- Bien qu'ils présentent rarement un danger vital, les effets indésirables des médicaments de seconde intention peuvent être débilitants pour les malades et augmentent le risque de non-observance du traitement. Une surveillance étroite du malade est indispensable pour garantir leur détection rapide et leur traitement précoce.

- Le personnel soignant recherchera activement les effets secondaires, par une anamnèse systématique et par l'observation du patient (voir tableau 15). Tout effet secondaire nouveau sera signalé au médecin. En effet des complications graves peuvent évoluer rapidement tels que l'insuffisance rénale, l'allergie médicamenteuse et la perte d'audition.

- La majorité des effets secondaires sont faciles à reconnaître, en particulier ceux qui touchent la peau, le système digestif, le psychisme et l'oreille. Ils sont plus fréquents au cours des 6 premiers mois de traitement et ils doivent être traités précocement.

- Les examens de laboratoire sont nécessaires pour confirmer l'insuffisance rénale, les troubles électrolytiques et hépatiques ainsi que l'hypothyroïdie. Le tableau 14 indique les examens minimum à faire lors de l'évaluation initiale et leur fréquence pour le suivi des patients TB-MR. Un dépistage plus fréquent est conseillé pour les patients à risque.

- La **néphrotoxicité** est une complication connue des injectables. Inaperçu au début, cet effet secondaire peut être fatal. Il peut être détecté précocement en surveillant le volume des urines, l'albuminurie et l'élévation du taux de créatinine. Celui-ci sera vérifié mensuellement chez les patients sous injectable, voire plus souvent en cas d'antécédents rénaux, VIH positifs, diabétiques et ceux qui ont plus de 40 ans. Une estimation du taux de filtration glomérulaire peut contribuer à préciser davantage le risque de néphrotoxicité (voir 3.5.3)

- Le **déficit électrolytique** est en général un effet tardif des injectables, plus fréquent avec la Capréomycine, se manifestant après plusieurs mois de traitement et réversible à l'arrêt du médicament. Vu que le déficit électrolytique passe souvent inaperçu au début et peut être facilement contrôlé par une thérapie de remplacement, le potassium sérique devrait être contrôlé au moins chaque mois chez les patients à risque et chez tous ceux prenant de la Capréomycine.

**Tableau 15. Recherche en routine des effets indésirables des médicaments**

	Posez les questions suivantes	Signes à rechercher
Peau	Sentez-vous des picotements, le besoin de vous gratter ? (prurit)	Eruption, urticaire, Oedèmes
Système digestif Foie	Avez-vous des nausées, vomissements, diarrhée ? Avez-vous bon appétit ? Sentez-vous une gêne ou une brûlure au creux de l'estomac ?	Apparition d'une couleur jaune au niveau des conjonctives
Psychisme	Comment vous sentez-vous ? Dormez-vous bien ? Etes-vous soucieux, anxieux ?	Comportement anormal: dépression, perte d'intérêt, anxiété, agitation, hallucinations, délire.
Rein	Urinez-vous normalement ? la même quantité que d'habitude ?	Si réduction de la diurèse, recherche une albuminurie et élévation de la créatinine sérique
Audition	Entendez-vous normalement ? Avez-vous des bourdonnements d'oreille ? Avez-vous des vertiges ?	Il faut parler plus fort pour que le malade entende
Douleurs	Ressentez-vous des douleurs telles que mal de tête, crampes, douleurs dans les articulations ou dans les extrémités ?	Élévation de la pression artérielle en cas de céphalées
Cœur / poumons	Avez-vous parfois des palpitations ? Avez-vous du mal à respirer ?	Pouls irrégulier Fréquence respiratoire > 24/min En cas de dyspnée, saturation

		de l'O <sub>2</sub> sanguin < 90%
--	--	-----------------------------------

- L'**hypothyroïdie** est un effet secondaire tardif potentiel du PAS et Prothionamide/Ethionamide, pouvant toucher jusqu'à 10% des patients recevant ces deux médicaments à la fois. Le diagnostic repose sur les signes physiques : fatigue, somnolence, intolérance au froid, sécheresse de peau, constipation, parfois dépression. L'hypothyroïdie est confirmée par l'augmentation du taux de TSH (>10 mU/L). Vu que les symptômes peuvent passer inaperçus, il est recommandé de faire un dosage de la TSH au début du traitement et ensuite tous les 6 mois, voire plus souvent en cas d'apparition des symptômes. En cas d'hypothyroïdie, le dosage du traitement substitutif par thyroxine sera guidé par le taux de TSH sérique.
- Les antituberculeux pouvant provoquer une **hépatite** sont Z, R, H, Prothionamide/Ethionamide et PAS. L'hépatite est caractérisée par des nausées, vomissements, ictère, anorexie, urines foncées, selles décolorées, élévation des transaminases et/ou de la bilirubine directe. C'est pourquoi il est important de faire les tests hépatiques en début de traitement et de les répéter chez les patients à risque. Si l'élévation des transaminases sériques atteint 3 à 4 fois leur valeur normale, tous les antituberculeux et autres médicaments hépatotoxiques seront immédiatement suspendus. Après normalisation des transaminases, le traitement sera repris en omettant le médicament le plus susceptible de provoquer l'hépatite (pyrazinamide est la plus hépatotoxique), et en introduisant les médicaments un à un tous les 3 ou 4 jours, tout en surveillant les tests hépatiques (voir tableau 17). L'agent responsable sera éliminé du traitement ou administré à plus faible dose.

### 6.5. Stratégies de prise en charge des effets secondaires

- La prise en charge des effets secondaires commence par l'éducation du patient. Avant même de commencer le traitement, le malade doit être informé des effets indésirables possibles et il doit apprendre quand les notifier à l'agent de santé. L'apparition d'un effet indésirable peut susciter de l'anxiété si le patient ne comprend pas ce qui lui arrive. L'anxiété peut à son tour augmenter la sévérité de cet effet, comme en cas de nausées et vomissements. Des périodes prolongées sans évaluation médicale peuvent aussi favoriser un sentiment d'isolement et d'abandon par le système de santé.
- L'appui psychosocial est une composante essentielle de la prise en charge des effets secondaires. C'est un des rôles les plus importants joués par le

personnel soignant qui doit encourager les malades à continuer leur traitement malgré ces effets secondaires.

- Si l'effet secondaire est modéré et non dangereux, la meilleure option est de continuer le traitement avec l'aide de médicaments symptomatiques si nécessaire (voir tableau 16). En effet, il n'est généralement pas possible de remplacer le médicament incriminé. Certains effets secondaires peuvent disparaître avec le temps et les patients, s'ils sont encouragés, peuvent accepter de continuer à prendre le médicament en cause.
- Les effets secondaires d'un certain nombre de médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne dépendent fortement de la dose. Réduire la posologie du médicament responsable à la dose minimale requise selon le poids du malade est un autre moyen de contrôler les effets secondaires. Avec la Cyclosérine et Prothionamide, par exemple, un patient peut être intolérant à une dose et tolérant à une dose légèrement inférieure. Vu que la marge thérapeutique de ces médicaments est étroite, il faut éviter de diminuer la dose de plus d'une catégorie de poids (voir tableau 6).
- Il convient d'administrer de la pyridoxine (vitamine B6) à tous les malades recevant de la Cyclosérine en prévention des effets indésirables neurologiques. La dose recommandée est de 50 mg pour 250 mg de Cyclosérine prescrite, maximum 200 mg par jour.
- Dans certains cas, il est nécessaire d'arrêter le médicament suspecté, par exemple la Cs en cas de convulsions, de troubles psychiques, dépression ou encore la Km en cas de perte d'audition ou de toxicité rénale. On essaiera de ne pas compromettre l'efficacité du traitement, si possible en remplaçant le médicament suspecté par un autre d'efficacité similaire.
- Il peut être nécessaire d'interrompre tous les médicaments (ictère, allergie grave) jusqu'à résolution des symptômes et ils seront réintroduits progressivement en excluant le médicament responsable (voir tableau 17).
- Des protocoles pour la prise en charge des effets indésirables courants sont présentés dans l'annexe 2. En cas d'effets indésirables ne pouvant être pris en charge au niveau du centre de santé, le médecin de l'hôpital de district évaluera la prise en charge adéquate.

**Tableau 16. Médicaments adjuvants courants***(Liste des médicaments essentiels du MOH)*

Indication	Médicaments en cause*	Médicaments adjuvants
Nausée, vomissement,	<b>Eto/Pto, PAS</b> H, E, Z, Cfz	Métoclopramide (pimpéran°) Chlorphéniramine, prométhazine,
Pyrosis, brûlure d'estomac, ulcère gastrique	<b>PAS</b> <b>Eto/Pto</b>	Ranitidine, Cimétidine ou Oméprazole. Les Antiacides (hydroxyde d'aluminium, etc) sont déconseillés car ils peuvent diminuer l'absorption des FQ (Lfx).
Diarrhée	FQ	Lopéramide (Imodium°)
Dépression	<b>Cs, FQ</b> H, Eto/Pto	Amitriptyline
Anxiété sévère, insomnie	<b>Cs, FQ</b>	Lorazepam, Diazepam, Méprobamate
Psychose	<b>Cs, H, FQ,</b> Eto/Pto	Halopéridol + biperidène pour prévenir les effets secondaires extrapyramidaux. Largactyl
Convulsions	<b>Cs</b> H, FQ	Phénobarbital, Diazepam, Phénytoïne Carbamazépine, Acide valproïque
Neuropathie périphérique	<b>Cs, H, FQ, S,</b> Km, Am, Cm, E, Eto/Pto	Paracétamol, Amitriptyline Pyridoxine (VIT B6) : 100-200 mg/j; prévention : 50 mg par 250 mg de Cs /j
Symptômes vestibulaires, vertiges	<b>Km, Eto/Pto,</b> FQ	Chlorphéniramine, prométhazine
Arthralgies	<b>Z, FQ</b>	Ibuprofène, paracétamol, codéine
Céphalées	<b>Cs</b> Eto/Pto	Acétaminophène, ibuprofène, aspirine, etc. (contre-indiqué si hémoptysie ou gastrite sévère). Amitriptyline si pas d'amélioration avec les précédents
Rash cutanée, prurit	<b>Cs, Eto/Pto,</b> Km, FQ, PAS	Crème à l'Hydrocortisone, calamine, antihistaminiques per os
Réaction systémique d'hypersensibilité	<b>Cs, Eto/Pto,</b> Km, FQ, PAS	Prédnisolone, Dexaméthasone, Adrénaline/ épinéphrine, Chlorphéniramine
Bronchospasme		Salbutamol, Beclomethasone spray, Prednisolone ou dexaméthasone IV,
Hypothyroïdie	<b>PAS, Eto/Pto</b>	Levothyroxine.
Déperdition électrolytique	<b>Cm, Km, Am</b>	Chlorure de Potassium, magnésium (ne pas administrer en même temps que Lfx)

\* Les médicaments en gras sont plus fortement associés aux effets secondaires que les autres.

## 6.6. Anaphylaxie et réactions allergiques.

- Bien que très rare, l'anaphylaxie est une des manifestations les plus sévères d'allergie médicamenteuse qui apparaît dans les minutes suivant la prise du médicament responsable. Elle se présente par des signes de dyspnée (stridor, sifflement, gonflement de la langue, voix rauque) et peut s'accompagner de signes de choc, prurit, urticaire, œdème, nausées, vomissements, crampes, diarrhée. Un support immédiat des fonctions vitales doit être assuré afin de maintenir la respiration et la circulation (voir Protocole N° 1)
- D'autres types de réaction sévère peuvent apparaître dans les jours ou semaines après le début du traitement anti-TB, par exemple une éruption, de la fièvre, une hépatite.
- Un syndrome de Stevens-Johnson peut être provoqué par plusieurs antituberculeux (Cycloserine, Ethambutol, Streptomycine). Il se caractérise par des lésions cutanées (macules, papules, bulles, voire même un décollement épidermique) et des lésions des muqueuses.
- Quand une réaction sévère apparaît, tous les médicaments antituberculeux doivent être arrêtés. Le traitement des réactions inclut l'épinéphrine (adrénaline), les corticostéroïdes et les antihistaminiques.
- Il est essentiel de déterminer le médicament qui a provoqué la réaction pour ne plus jamais l'utiliser chez ce patient. Après amélioration, on réintroduira les autres médicaments, un par un, à faible dose et en augmentant progressivement la posologie jusqu'à atteindre la dose complète (voir tableau 17).

**Tableau 17. Exemple de réintroduction progressive du traitement TB-MR**

Jour/ médica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Lfx 250mg	125 mg (1/2 cé)	250 mg (1 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)	750 mg (3 cé)
Pto 250mg				75 mg (1/4 cé)	250 mg (1/2 cé matin et soir)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)
Cs 250mg							75 mg (1/4 cé)	250 mg (1/2 cé matin et soir)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)	dose complète (en 2 doses)
Z										200 mg (1/2 cé)	800 mg (2 cé)	dose complète	dose complète	dose complète	dose complète
Km													0,125 g	0,5 g	dose complète

## 6.7. Résultats du traitement

Les définitions suivantes sont mutuellement exclusives et reposent sur l'utilisation de la culture comme outil de suivi. Elles seront appliquées à tous les patients TB-MR ou suspects de TB-MR, à la fin du traitement de catégorie IV.

**Tableau 18. Définitions des issues de traitement TB-MR**

<b>Guérison</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malade de catégorie IV ayant terminé le traitement conformément au protocole national et qui a eu au moins 5 cultures consécutives négatives durant les 12 derniers mois de traitement, à partir d'échantillons collectés avec 1 mois d'intervalle au moins.</li><li>- Si seulement 1 culture positive est reportée pendant cette période et s'il n'y a pas de détérioration clinique évidente, le patient peut toutefois être considéré comme guéri, pourvu que la culture positive soit suivie d'au moins 3 cultures consécutives négatives, avec au moins 1 mois d'intervalle entre chaque culture.</li></ul>
<b>Traitement terminé</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malade de catégorie IV qui a terminé le traitement selon le protocole national mais qui ne satisfait pas aux critères de guérison par manque de résultats bactériologiques.</li></ul>
<b>Décès</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malade qui décède en cours de traitement TB-MR, quelle qu'en soit la cause.</li></ul>
<b>Echec au traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malade pour qui 2 ou plus parmi les 5 cultures réalisées pendant les 12 derniers mois de traitement sont positives, ou si une des 3 dernières cultures est positive.</li><li>- Malade pour qui le médecin décide d'arrêter le traitement précocement en raison d'une réponse insatisfaisante ou d'effets secondaires (à spécifier lors du rapport).</li></ul>
<b>Perdu de vue</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malade de catégorie IV dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus, quelle qu'en soit la raison.</li></ul>
<b>Non évalué</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malade TBMR de catégorie IV pour lequel aucun résultat n'est enregistré (transféré, résultat inconnu, toujours sous traitement).</li></ul>

## 6.8. Echec du traitement standard de 2<sup>ème</sup> ligne

- Les malades ne manifestant aucun signe d'amélioration après quatre mois de traitement ou présentant des indices cliniques, radiographiques ou bactériologiques d'une tuberculose active en progression doivent être considérés comme courant un risque d'échec thérapeutique. Il convient de s'assurer de la bonne prise du traitement (vérification sur les fiches, interrogatoire du patient et du personnel infirmier), exclure la possibilité d'une autre maladie susceptible de réduire l'absorption des médicaments (diarrhée chronique par exemple) ou d'entraîner une suppression de la réponse immunitaire (VIH) et prélever un échantillon de crachat pour test de sensibilité aux médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Si le schéma appliqué est jugé inadéquat, il faut éviter d'ajouter 1 ou 2 médicaments. Dans la mesure du possible, il convient de mettre au point un nouveau schéma de 2<sup>ème</sup> ligne avec au moins 4 médicaments auxquels la souche est sensible. Il faudra au moins 3 à 4 mois pour évaluer si ce changement de schéma est bénéfique. Si l'état du patient continue de se détériorer, il faut envisager un échec thérapeutique.
- L'échec sera déclaré en présence des signes suivants :
  - Positivité persistante des frottis et cultures après 8 à 10 mois de traitement.
  - Clichés radiographiques montrant l'extension progressive des lésions et une atteinte pulmonaire bilatérale.
  - Détérioration générale de l'état clinique avec perte de poids et insuffisance respiratoire.
  - Impossibilité de composer un nouveau schéma vu les multiples résistances.
- La décision clinique de suspendre la chimiothérapie sera prise par le Comité médical lorsque toutes les options cliniques envisageables ont été épuisées et que la guérison du malade est considérée comme hautement improbable.
- Deux points importants sont à prendre en compte lors de cette décision. Le premier est la qualité de vie du patient : les médicaments utilisés pour traiter les TB-MR ont des effets indésirables importants et poursuivre leur administration alors que le traitement échoue peut être à l'origine de souffrances supplémentaires. Le second est une préoccupation de santé publique: poursuivre le traitement sans succès peut augmenter les résistances des souches et ces bacilles devenus "super-résistants" peuvent ensuite contaminer d'autres personnes.



- Le malade sera informé avec délicatesse. Des médicaments adjuvants et des mesures palliatives lui seront fournies.

### **6.9. Soutien socio-psychologique au cours du traitement**

- Le fait qu'un patient soit atteint d'une TB-MR peut être vécu comme une expérience psychologiquement négative par lui et sa famille. Cette maladie suscite une très forte stigmatisation qui peut influencer sur le respect du traitement. En outre, la durée prolongée des traitements de deuxième ligne, ainsi que leurs effets indésirables peuvent contribuer à déprimer ou angoisser le patient et à rendre plus difficile l'observance du traitement. Un soutien psychologique peut être fourni par des groupes de soutien ou de manière individualisée par des conseillers convenablement formés. Le respect de la confidentialité stricte concernant la maladie du patient devra être respecté.

### **6.10. Suivi post-traitement**

- Après la fin du traitement, les patients seront suivis par le médecin de l'hôpital de district tous les 6 mois pendant 2 ans afin de détecter toute rechute.
- En plus de l'examen clinique, le malade aura une RX thorax, et dans la mesure du possible il fournira un échantillon de crachat qui sera envoyé au LNR pour bacilloscopie et culture.

## CHAPITRE 7 : EXAMEN DES CONTACTS D'UN PATIENT TB-MR

Les contacts domiciliaires d'un malade TB-MR ont un risque élevé de s'infecter et de développer une TB-MR. Dès qu'un cas TB-MR est diagnostiqué, le point focal du programme avertira la FOSA d'origine du patient afin que celle-ci effectue l'examen des contacts domiciliaires à la recherche d'une TB active. Une fiche familiale sera remplie.

### 7.1. Contacts adultes.

Les contacts adultes qui présentent des signes de suspicion de la tuberculose seront investigués selon l'algorithme de diagnostic de la TB :

- Pour tout contact atteint de tuberculose pulmonaire (TPM+ ou TPM-), on enverra immédiatement le crachat au LNR pour culture et test de sensibilité. Si le malade a des crachats positifs, il faut insister pour obtenir les résultats du test rapide endéans les 3 jours.
- Si les résultats ne sont pas disponibles dans ce délai, le malade sera présenté au Comité de Sélection et sera mis immédiatement sous traitement de 2<sup>ème</sup> ligne.
- Si ultérieurement, le résultat de sensibilité indique que le malade est sensible à R et H, le schéma de 2<sup>ème</sup> ligne sera arrêté et le malade commencera le schéma de Cat I ou II selon qu'il s'agissait d'un nouveau cas ou d'un cas de retraitement.

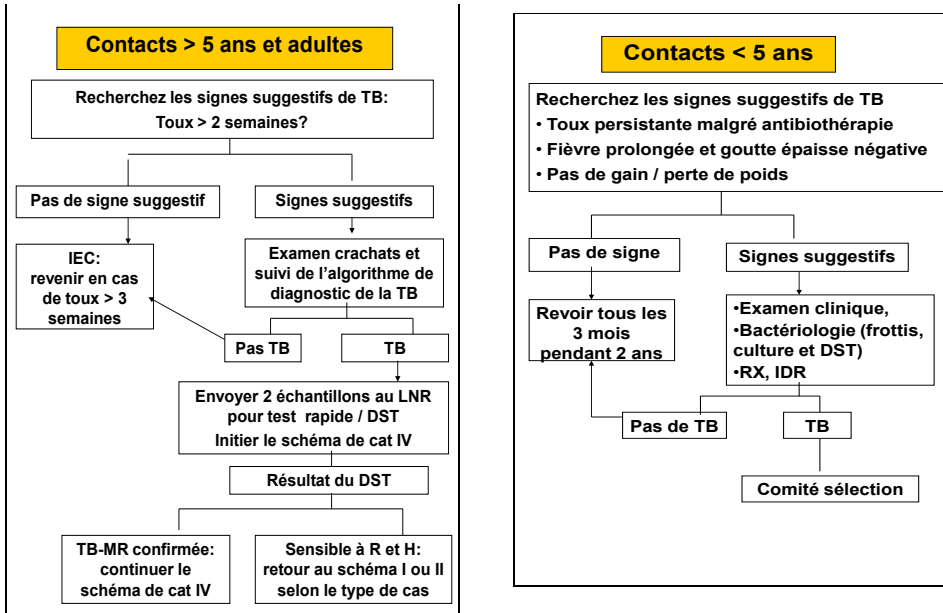
### 7.2. Contacts enfants.

Les enfants ayant été en contact étroit avec un malade TB-MR et qui présentent des signes de suspicion de TB (toux chronique, troubles de la croissance, fièvre récurrente) doivent bénéficier de:

- une évaluation complète par un médecin (anamnèse et examen physique).
- si possible une intradermoréaction,
- une radiographie du thorax
- un examen bactériologique (frottis, culture, test rapide/DST) des expectorations ou du liquide d'aspiration gastrique, s'il s'agit d'enfants de moins de 5 ans ou d'enfants plus grands incapables d'expectorer.

Même si tout est fait pour établir un diagnostic bactériologique, dans la pratique les cas pédiatriques de TB-MR ne sont souvent pas confirmés sur le plan bactériologique. Les contacts de moins de 5 ans des cas TB-MR avec diagnostic de TB active seront présentés au Comité de Sélection pour décision.

Figure 5: Algorithme d'examen des contacts d'un cas TBMR



- Il convient aussi de suspecter une TB-MR chez un enfant présentant une TB active et ayant été en contact avec un malade tuberculeux décédé en cours de traitement.
- Les contacts proches de personnes atteintes de TB-MR devraient bénéficier d'un suivi clinique attentif pendant au moins deux ans, idéalement tous les 3 mois pour les enfants de moins de 5 ans ou même plus tôt en cas d'apparition de symptômes.
- Comme par définition, la TB-MR est résistante à R et H, le traitement préventif à l'INH ne semble pas utile pour les enfants de moins de 5 ans ayant été en contact proche de malades TB-MR et chez qui on a exclu une tuberculose active.

## CHAPITRE 8 : LES SUPPORTS D'INFORMATION TB-MR

Ce chapitre décrit les outils d'enregistrement et de rapportage utilisés au Rwanda afin d'assurer un suivi adéquat des malades TB-MR, ainsi que les indicateurs permettant d'évaluer les performances du programme et les résultats des traitements de catégorie IV.

### 8.1. Outils d'enregistrement

#### 8.1.1. Fiche de traitement de Catégorie IV.

Cette fiche contient l'information essentielle concernant le malade. Chaque jour on y cochera la prise des médicaments et périodiquement on rapportera les résultats bactériologiques. La fiche est la source d'information pour l'actualisation périodique du registre des cas TBMR. Si le patient est transféré, une copie de la fiche l'accompagnera. La fiche contient les sections suivantes :

##### Couverture :

- Données générales du patient: nom, âge, sexe, adresse, etc.
- Numéro d'enregistrement unique pour chaque cas de Cat.IV, repris dans le registre TB-MR.

##### Page 1:

- **Date d'enregistrement :** date à laquelle le patient est enregistré comme cas TB-MR (date du résultat du test de sensibilité confirmant une TB-MR ou date du comité de sélection qui décide de mettre le patient sous Cat IV).
- **Date de début de traitement :** date exacte à laquelle le malade commence le traitement de catégorie IV.
- **Type de cas:** c'est le type de cas à la date du prélèvement qui a confirmé la TB-MR. Pour les cas TB-MR non confirmés, c'est le type de cas lors de la décision du Comité de Sélection de mettre le patient sous catégorie IV. (voir définitions des cas au tableau 4)
- **Tableau des traitements antituberculeux antérieurs:** pour chaque traitement antérieur, indiquez les dates de début et de fin de traitement, le schéma utilisé et le résultat du traitement. Commencez du traitement le plus ancien (numéro 1) au plus récent.
- **Utilisation antérieure d'anti-TB de 2<sup>ème</sup> ligne ?** Indiquez « Oui » si le patient a reçu des antituberculeux de 2<sup>ème</sup> ligne pendant au moins 1 mois.
- **Informations concernant les co-morbidités.** La priorité revient à l'infection par le VIH mais il faut aussi rechercher les autres pathologies

qui rendent le traitement plus difficile ou augmentent le risque d'effets secondaires.

- **Décision du Comité de Sélection** : indiquez la date à laquelle le malade a été élu par le Comité de sélection. Ultérieurement on notera également tout changement important décidé par le Comité de sélection.

Page 2: Sert au rapportage de l'anamnèse et de l'examen clinique initial.

Page 3: Sert à rapporter les résultats des examens de laboratoire (date, numéro de l'échantillon, résultats des frottis et cultures, tests biologiques).

- Résultat antérieur : correspond à l'échantillon qui a confirmé la TBMR et sur base duquel le malade est enregistré sous traitement de Catégorie IV.
- Le mois « 0 » correspond à l'échantillon prélevé au maximum 30 jours avant le début du traitement de catégorie IV et maximum 7 jours après.

Page 4 :

- Indiquez les résultats du/des tests de sensibilité dans le premier tableau.
- Le régime de traitement initial est enregistré dans le deuxième tableau. Tout changement ultérieur sera noté sur une nouvelle ligne en spécifiant la date et le changement effectué (posologie, fréquence, médicament, etc)

Page 5 :

- Enregistrement de la prise des médicaments : chaque ligne correspond à 1 mois et chaque case à un jour.
- Chaque prise est enregistrée dans la case correspondante comme « X » si administrée sous observation directe, « - » si prise non supervisée, « 0 » en cas d'absence.
- Peser et indiquer le poids au moins une fois par mois.
- Résultat du traitement : voir les définitions du tableau 18

Les trois pages suivantes sont disponibles pour le suivi clinique et le rapportage des effets indésirables.

Fiche familiale d'examen des contacts

- Cette fiche doit être remplie pour tout nouveau cas TB-MR en veillant à ce que les suspects de TB fassent les examens nécessaires.
- L'examen des contacts doit être fait par le centre de santé d'origine du patient et transcrit sur la fiche TB-MR.

NB : Lorsque le malade passe en ambulatoire, il sera transféré avec sa fiche et une copie restera à l'Unité spécialisée TB-MR.

### **8.1.2. Registre TB-MR ou registre de catégorie IV**

- Le registre de catégorie IV est un instrument clé pour suivre les progrès des patients et pour permettre l'évaluation rapide du programme TB-MR.

- Tous les patients confirmés TBMR et ceux qui sont sélectionnés par le Comité de sélection doivent être immédiatement inscrits dans le registre de Cat. IV. La date d'enregistrement est donc la date du résultat qui confirme la multirésistance ou la date du comité de sélection pour les cas empiriques. Les patients seront enregistrés consécutivement selon cette date.
- Un registre de Catégorie IV sera utilisé dans les différentes unités de traitement des cas TB-MR et au niveau central.
- Le registre de catégorie IV sera rempli sur base de l'information des fiches de traitement. Les premières colonnes du registre sont remplies lors de l'enregistrement. Les résultats des frottis et cultures ainsi que le résultat final seront complétés périodiquement.
- Pour les malades traités empiriquement, si le résultat du test de sensibilité indique qu'il est sensible aux médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne, on indiquera la date d'arrêt dans la colonne date de fin de traitement et « retour sous Cat 1 ou Cat 2 » dans la colonne du résultat de traitement. Ces patients ne seront pas inclus pour les évaluations de la conversion et des résultats de traitement.
- L'information suivante est enregistrée dans le registre de Cat.IV
  - N° d'enregistrement sous Catégorie IV. C'est un numéro annuel unique pour chaque patient enregistré. Laisser une ligne entre les trimestres pour faciliter l'élaboration des rapports.
  - Date d'arrivée au service
  - Nom, sexe, âge, date de naissance, adresse.
  - Site de la maladie : pulmonaire ou EP
  - Classe d'enregistrement: voir les définitions reprises au tableau 4.
  - Statut VIH, si positif : régime ARV, unité de traitement et N° de dossier.
  - Indiquez s'il s'agit d'un cas TB-MR confirmé par DST (numéro de l'échantillon et résultat) ou suspecté.
  - Indiquez l'Unité TB-MR où le malade a démarré le traitement (Kabutare, Kibagabaga ou Kibungo) et la date de début de traitement.
  - Régime de Catégorie IV. Utilisez les abréviations des médicaments.
  - Suivi des résultats des frottis et cultures de contrôle : indiquez la date et le résultat selon l'échelle de codification. Si plusieurs frottis ou cultures ont été faits pendant le mois, rapportez le résultat positif le plus récent.
  - Résultat final: Indiquez la date et le résultat (voir tableau 18).
  - Observations : indiquez toute information additionnelle.

### **8.1.3. Carte d'identification TB-MR.**

Cette carte est donnée au patient

### **8.1.4. Demande d'examen de laboratoire**

- Doit être rempli complètement, en particulier les informations du patient, la date de prélèvement et le motif (diagnostic de la TB-MR ou suivi de traitement de Catégorie IV).
- Indiquez aussi le type de cas, la date de début du traitement actuel et la catégorie de traitement, le numéro du malade dans le registre TB ou registre de Cat.IV.

### **8.1.5. Registre de Laboratoire pour culture et test de sensibilité**

- Un registre différent du registre de microscopie est utilisé pour les résultats de culture et tests de sensibilité.

## **8.2. Outils de rapportage**

### **8.2.1. Rapport trimestriel de dépistage et d'enregistrement**

Le rapport trimestriel est préparé sur base du registre de Cat.IV et comprend:

- Pour chaque catégorie à risque TB-MR, le nombre ayant eu une culture, le nombre de cas avec résultat d'un test de sensibilité à la fois à H et R, et parmi ceux-ci le nombre de cas TB-MR confirmés.
- Le nombre total de cas TB-MR enregistrés au cours du trimestre rapporté, ce qui inclut les cas confirmés par test de sensibilité et les cas enregistrés sur base de suspicion clinique. Ces cas sont également distribués par catégorie de cas: nouveaux, rechutes, reprise après abandon, échec au primo- ou au retraitement, transférés, autres (définitions voir tableau 4).
- Le nombre de patients qui ont commencé le traitement de catégorie IV.
- Le délai moyen entre la confirmation et le début du traitement (ainsi que délais maximum et minimum).

### **8.2.2. Formulaire d'évaluation préliminaire à 6 mois**

- Vu que l'évaluation des résultats de traitement ne peut se faire qu'après 2 ou 3 ans, ce rapport présente une évaluation préliminaire de chaque cohorte trimestrielle après 6 mois de traitement.
- Ce rapport est préparé sur base du registre de catégorie IV.
- L'évaluation des résultats de frottis et cultures à la fin du 6<sup>ème</sup> mois de traitement se fera 9 mois après le dernier jour du trimestre évalué, pour permettre d'obtenir les résultats des cultures. Par ex, en janvier on fera l'évaluation préliminaire à 6 mois des patients enregistrés du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars de l'année antérieure.

### **8.2.3. Rapport annuel des résultats de traitement de catégorie IV**

- Ce rapport présente les résultats finaux de traitement, pour tous les cas mis en traitement pendant une année déterminée. Les résultats sont ensuite évalués spécifiquement pour les cas confirmés et pour les cas VIH+.
- Ce formulaire sera rempli 24 mois après l'année d'enregistrement de la cohorte évaluée. La plupart des patients finissent le traitement dans les 24 mois, ce qui permet une évaluation préliminaire des taux de guérison. Mais quelques patients peuvent être en traitement pendant plus de 24 mois et le formulaire sera à nouveau complété après 36 mois, ce qui sera considéré comme l'évaluation finale des résultats de la cohorte.
- NB : ne pas inclure les patients enregistrés dans le registre de Cat.IV mais « retournés » sous traitement de première ligne car sensibles.

### **8.3. Analyse des indicateurs du programme**

#### **8.3.1. Indicateurs de dépistage**

- Couverture du DST dans les groupes à risque de TB-MR :
  - Numérateur : cas TB ayant un résultat de sensibilité à H et R
  - Dénominateur : nombre de cas TB enregistrés
  - A calculer dans chaque catégorie à risque de TB-MR au cours de la période évaluée (échecs au primotraitement, échecs de retraitement, rechutes, reprise après abandon, les cas avec C2+, les cas TB parmi les contacts TB-MR, NTPM+ dans les prisons, etc).  
Ex : % des cas d'échecs au primotraitement pour lesquels on a un résultat de DST/test rapide pour H et R.
- Pourcentage des cas TBMR confirmés dans les différents groupes à risque :
  - Numérateur : Nb de cas TB-MR confirmés
  - Dénominateur : Nb de cas ayant un résultat de sensibilité à H et R
  - A calculer pour chaque groupe à risque au cours de la période évaluée.  
Ex : % de cas TBMR parmi les cas d'échecs au primotraitement ayant un résultat de DST/test rapide.
- Proportion des cas TBMR confirmés ayant fait l'objet d'un test de sensibilité à la fluoroquinolone et à un injectable de deuxième ligne.
- Délai de diagnostic de la TBMR = nombre de jours entre la date à laquelle un patient TB a été considéré comme appartenant à une catégorie à risque et la date du résultat du test de sensibilité à H et R (selon le registre de laboratoire).
  - Le calcul est fait pour tous les cas pour lesquels les résultats des tests de pharmacosensibilité à H et R (sensibles ou résistants) ont



été notés dans le registre de laboratoire au cours de la période d'évaluation.

- L'indicateur est la moyenne arithmétique du nombre de jours ; on précise aussi les intervalles minimum et maximum pour l'ensemble des patients ayant un résultat ainsi que le nombre des patients inclus dans le calcul.

### **8.3.2. Indicateurs d'enregistrement**

Ces indicateurs reflètent l'efficacité du programme à traiter les cas TB-MR identifiés :

- Proportion des cas TBMR (suspectés ou confirmés) ayant commencé le traitement TBMR parmi tous les cas TBMR identifiés au cours de la période d'évaluation (cas confirmés + cas suspects sélectionnés par le Comité de Sélection).
- Proportion des cas TBMR confirmés ayant commencé le traitement TBMR parmi tous les cas TBMR confirmés au cours de la période d'évaluation. Cet indicateur est calculé pour : i) tous les cas, ii) les cas VIH-positifs sous ARV, et iii) les cas VIH-positifs non sous ARV.
- Délai de traitement de la TBMR = nombre de jours entre la date de la confirmation de la TBMR et la date de début de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (selon le registre de laboratoire et le registre de traitement TBMR).
  - Le calcul est fait pour tous les cas confirmés TBMR enregistrés dans le registre TBMR au cours de la période évaluée. Si le traitement a commencé avant la confirmation, le nombre de jours sera alors de zéro.
  - L'indicateur est exprimé par la moyenne arithmétique du nombre de jours et les intervalles minimum et maximum pour l'ensemble des patients étant inclus dans le calcul. Le nombre de patients inclus dans le calcul doit être indiqué.

### **8.3.3. Indicateurs d'évaluation préliminaire à 6 mois**

- Le taux de conversion à 6 mois est le pourcentage des cas TBMR dont les cultures sont négatives à six mois parmi tous les cas TBMR confirmés ayant commencé le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne au cours du trimestre évalué (9 à 12 mois auparavant).
- De la même façon on évaluera la proportion des cas décédés et des cas perdus de vue avant la fin du 6<sup>ème</sup> mois.
- On évaluera aussi la proportion des patients ayant commencé un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne au cours de la période d'évaluation et qui finalement n'ont pas une TBMR.

### **8.3.4. Indicateurs d'évaluation finale**

- L'analyse de cohorte des résultats de traitement se fera pour les patients confirmés TBMR ayant débuté le traitement de catégorie IV pendant une année déterminée. Cette analyse sera réalisée à 24 mois et répétée à 36 mois après l'enregistrement du dernier patient
- On calculera les taux de guérison, succès, décès, échec, abandon, cas TBMR pour lesquels aucun résultat n'est enregistré (transférés, toujours sous traitement ou résultat inconnu). Pour chacun de ces taux, le numérateur est le nombre de cas confirmés TB-MR ayant l'issue calculée et le dénominateur est le nombre total de cas TBMR confirmés ayant commencé le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne au cours de l'année évaluée.

NB : - Le résultat « guérison » est limité aux cas pulmonaires uniquement.

- Ces indicateurs sont aussi calculés séparément pour les cas VIH positifs.

#### *Références :*

- *WHO/HTM/TB 2011.6: Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. 2001 update.*
- *WHO/HTM/TB 2008.402: Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes.*
- *WHO/HTM/TB 2008.402: Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Emergency update.*
- *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Partner in Health, 2003*
- *WHO Policy framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics.*

## ANNEXE 1. FICHES D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS

**AMIKACINE (Am).** CLASSE MEDICAMENTEUSE: AMINOGLYCOSIDE

**Activité anti-TB: bactéricide:** les aminoglycosides (Amikacine, Kanamycine, Streptomycine) inhibent la synthèse des protéines. Ne sont pas métabolisés par le foie mais excrétés par les reins.

**Préparation et posologie:** Sulfate d'Amikacine; solution incolore; 250 mg/ml (ampoules de 2 ou 4 ml) et 50 mg/ml (ampoules de 2 ml). La dose optimale est de 15-20 mg/kg, soit habituellement 750 mg à 1 g par jour ou 5 à 6 jours par semaine, en injection intramusculaire profonde. La rotation des sites d'injection permet d'éviter une gêne locale. En cas de nécessité, il est possible d'administrer la même dose totale de ce médicament 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase de continuation, en surveillant de près l'apparition d'éventuels effets indésirables.

**Conservation:** La solution est stable à température ambiante (15 à 25°). La solution diluée est stable à température ambiante pendant au moins 3 jours ou au réfrigérateur pendant 60 jours au moins.

**Absorption orale:** L'absorption par voie orale est quasi-inexistante. L'absorption intramusculaire peut être retardée si on utilise le même site d'injection en continu.

**Pénétration dans le LCR:** Pénètre dans les méninges uniquement en cas d'inflammation.

**Grossesse / allaitement:** classe de sécurité D. Il n'y a pas de lien rapporté entre l'utilisation d'Amikacine et des anomalies congénitales. Aucun effet ototoxique signalé résultant d'une exposition in utero à l'Amikacine. Cependant la toxicité sur le nerf auditif VIII est bien connue chez le fœtus exposé à d'autres aminoglycosides (kanamycine et streptomycine) et pourrait éventuellement aussi être associé à l'amikacine. L'amikacine n'a été retrouvée qu'à l'état de traces chez certains nourrissons nourris au sein. Vu la faible absorption des aminoglycosides, il ne devrait pas y avoir de toxicité systémique chez les nourrissons au sein mais une altération de la flore intestinale peut survenir.

**Affection rénale:** Utiliser avec précaution. Chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, il convient de surveiller la concentration du produit. Ajuster l'Intervalle (12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine) si la clearance de la créatinine est <30 ml/minute ou si le patient est sous hémodialyse.

**Affection hépatique:** La concentration du médicament n'est pas modifiée par les affections hépatiques (sauf en cas de cirrhose alcoolique avec ascite où le volume de distribution est plus important); utiliser avec précaution en cas de trouble hépatique sévère, certains patients pouvant progresser rapidement vers un syndrome hépatorénal.

**Effets secondaires fréquents:** douleur au point d'injection, protéinurie, troubles électrolytiques notamment hypokaliémie et hypomagnésémie.

**Effets secondaires occasionnels:**

- Ototoxicité (perte auditive, relation dose/effet liée à l'accumulation des doses et aux pics de concentration, risque accru en cas d'insuffisance rénale, potentiellement irréversible)
- Toxicité rénale (effet cumulatif lié aux doses cumulées et aux pics de concentration, risque accru en cas d'insuffisance rénale, souvent irréversible)
- Atteinte vestibulaire (nausées, vomissements, vertiges, ataxie, nystagmus).
- Neuropathie périphérique, éruption cutanée, éosinophilie.

**Interactions médicamenteuses:**

- La coadministration d'aminoglycosides et de diurétiques de l'anse (bumétanide, furosémide, acide étacrynique, torasémide) est susceptible d'avoir un effet toxique additif ou synergique sur l'audition. Eviter l'usage concomitant ou ajuster avec précautions la posologie chez les patients avec insuffisance rénale; surveiller de près la toxicité auditive.

- Myorelaxants non-dépolarisants atracurium, pancuronium, tubocurarine, triéthiodure de gallamine) : risque d'amplification de l'action des myorelaxants non-dépolarisants pouvant entraîner une dépression respiratoire..
- Agents néphrotoxiques (amphotéricine B, foscarnet, cidofovir): néphrotoxicité additive.
- Pénicillines: inactivation in vitro (possible). Ne pas mélanger ensemble avant administration.

#### **Contre-Indications :**

- Grossesse (surdité congénitale vue avec Streptomycine et Kanamycine)
- Hypersensibilité aux aminoglycosides.
- Prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de troubles vestibulaires ou auditifs.

#### **Surveillance:**

- Dosage mensuel de la créatinémie et du potassium sérique chez les patients à faible risque (jeunes sans comorbidité), plus fréquemment chez les patients à haut risque (patients âgés, diabétiques, VIH-positifs, insuffisance rénale).
- Si le taux de potassium est bas, contrôler le taux de magnésium et de calcium.
- Faire une audiométrie de référence en début de traitement et à une surveillance mensuelle chez les patients à risque. En cas de problème, envisager d'augmenter l'intervalle entre les doses.

#### **Signes d'alarme :**

- Problèmes d'audition, vertiges, troubles de l'équilibre
- Eruption cutanée ou gonflement du visage
- Dyspnée, oligurie
- Gonflement, douleur, rougeur au point d'injection.
- Faiblesse musculaire ou contractions musculaires.

#### **CAPREOMYCINE (Cm). CLASSE MEDICAMENTEUSE: POLYPEPTIDE**

**Activité anti-TB: bactéricide:** la capréomycine possède une structure chimique différente des aminoglycosides mais le mécanisme d'activité antibactérienne est semblable. Pas de résistance croisée avec les aminoglycosides. La capréomycine est excrétée à raison de 50 à 60 % par filtration glomérulaire et en faible quantité par voie biliaire.

**Préparation et posologie:** Le sulfate de capréomycine est fourni sous forme de poudre blanche stérile pour injection IM dans un flacon sellé contenant 1 gr de capréomycine base. Le contenu de l'ampoule doit être dilué dans 2 ml de NaCl à 0,9% ; attendre 2 à 3 minutes jusqu'à dissolution complète.

Posologie : 15-20 mg/kg/jour, soit habituellement une dose de 1 g par jour. Si nécessaire, il est possible de donner la même dose totale 2 ou 3 fois par semaine en phase de continuation, en surveillant de près l'apparition d'éventuels effets indésirables.

**Conservation:** La solution de capréomycine diluée peut être conservée au réfrigérateur pendant 24 h au plus avant usage.

**Absorption orale :** quasi-inexistante. L'absorption intramusculaire peut être retardée si on utilise régulièrement le même site d'injection.

**Pénétration dans le LCR:** pénètre uniquement les méninges en présence d'inflammation.

**Grossesse / allaitement:** La toxicité auditive serait plus faible pour la capréomycine que pour les aminoglycosides mais on ne sait pas si ces données peuvent être extrapolées à l'oreille fœtale en développement. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de Catégorie C avec effet tératogène. Eviter pendant la grossesse. Concentration inconnue dans le lait maternel.

**Affection rénale:** Utiliser avec prudence. Ajuster l'intervalle (12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine) si la clearance de la créatinine est <30 ml/minute ou si le patient est sous hémodialyse.

**Effets secondaires fréquents:** toxicité rénale (20-25% des cas), dysfonctionnement tubulaire rénal, azotémie, protéinurie, urticaire ou éruption maculo-papulaire.

**Effets secondaires occasionnels:**

- Ototoxicité (vestibulaire>auditive) ; troubles électrolytiques (diminution des taux sanguins de calcium, magnésium, et potassium) ; douleur, induration et abcès stérile au point d'injection.

**Interactions médicamenteuses:**

- Eviter l'administration concomitante de myorelaxants non dépolarisants. Si l'administration concomitante est vraiment nécessaire, ajuster très progressivement la posologie de l'agent myorelaxant en surveillant étroitement la fonction neuromusculaire. Eviter la coadministration d'autres agents néphrotoxiques ou ototoxiques en raison du risque d'effet additif.

**Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la capréomycine.  
- Très grande prudence en cas d'insuffisance rénale ou de déficit auditif préexistant.

**Surveillance:**

- Dosage mensuel de la créatinémie et du potassium sérique chez les patients à faible risque (jeunes sans comorbidité) ; plus fréquemment chez les patients à haut risque (patients âgés, diabétiques, VIH-positifs, insuffisance rénale).  
- Si le taux de potassium est bas, contrôler également les taux de magnésium et calcium. Les troubles électrolytiques sont plus fréquents avec la capréomycine qu'avec les autres agents injectables.  
- Audiométrie de référence en début de traitement et surveillance mensuelle chez les patients à haut risque. En cas de trouble de l'équilibre, envisager d'augmenter l'intervalle entre les doses.

**Signes d'alarme :**

- Eruption cutanée  
- Oligurie  
- Fièvre, frissons, dyspnée,  
- Saignements ou hématomes  
- Faiblesse musculaire.  
- Problèmes d'audition, vertiges ou troubles de l'équilibre  
- Douleur, tuméfaction ou nodule au site d'injection intramusculaire.

**CLOFAZIMINE (Cfz).** CLASSE THERAPEUTIQUE: DERIVE DE LA PHENAZINE

**Activité anti-TB:** bactériostatique contre *M. leprae*, actif in vitro contre *M.tuberculosis* ; l'efficacité clinique contre *M.tuberculosis* n'est pas bien établie. La Clofazimine se lie préférentiellement à l'ADN des mycobactéries et inhibe leur réplication et développement.

**Préparation et posologie:** comprimés à 50 et 100 mg. Dose: 200-300 mg par jour.

**Conservation:** en-dessous de 30 °C, dans un récipient étanche à l'air.

**Absorption orale:** de 20-70% au niveau du tractus gastro-intestinal.

**Distribution:** Large distribution dans les tissus adipeux, le système réticuloendothélial et les macrophages. Fortes concentrations dans les ganglions mésentériques, le tissu adipeux, les glandes surrénales, le foie, les poumons, la vésicule biliaire, la bile et la rate.

**Circonstances spéciales:** Médicament de classe de sécurité C. Des études chez l'animal ont démontré une tératogénicité (retard d'ossification du crâne fœtal). Traverse le placenta et est sécrété dans le lait maternel. N'est pas recommandé pendant la grossesse.

**Affection rénale:** dose habituelle.

**Affection hépatique:** il convient d'envisager un ajustement de la posologie chez les patients avec insuffisance hépatique grave.

**Effets secondaires fréquents:** ichtyose et sécheresse cutanée; coloration rose à brun-noir de la peau, de la cornée, de la rétine et des urines; anorexie et douleurs abdominales.

**Interactions médicamenteuses:** Susceptible de diminuer l'absorption de la rifampicine. La prise concomitante d'isoniazide fait augmenter la concentration de clofazimine dans le sérum et les urines et diminue la concentration de ce médicament dans la peau. L'ingestion de clofazimine avec du jus d'orange entraîne une légère réduction de sa biodisponibilité.

**Contre-indications:** grossesse, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité à la clofazimine.

**Surveillance:** pas de suivi par des examens biologiques.

**Signes d'alarme:**

- Nausées et vomissements
- Douleurs ou sensations pénible au niveau de l'abdomen (provoquées par des dépôts cristallins et susceptibles de se manifester par un abdomen aigu)

**CYCLOSERINE (CS).** CLASSE MEDICAMENTEUSE: analogue de la D-ALANINE

**Activité anti-TB: bactériostatique.**

Aucune résistance croisée avec d'autres antituberculeux. De 60 à 70 % de la cyclosérine sont excrétés sans modification dans les urines par filtration glomérulaire; de petites quantités de ce médicament sont excrétées dans les selles et métabolisées.

**Préparation et posologie:** Gélules (250 mg). Posologie: 10–15 mg/kg par jour (max. 1000 mg), habituellement 500–750 mg par jour administrés en 2 doses.

**Conservation:** A température ambiante (15–25 °C), dans un récipient étanche à l'air.

**Absorption orale:** Légèrement diminuée par l'ingestion concomitante d'aliments (le mieux étant de prendre la cyclosérine à jeun); proportion absorbée : 70 à 90 %.

**Large distribution** dans les tissus et fluides corporels tels que poumons, bile, LCR, liquides ascitiques, pleural et synovial, la lymphe et les expectorations. Très bonne pénétration dans le LCR (80–100% de la concentration sérique, plus élevée en cas d'inflammation des méninges)

**Grossesse / allaitement:** catégorie C. En cas d'allaitement donner de la Vit B6 au nourrisson.

**Affection rénale:** les doses de cyclosérine doivent être réduites en cas de troubles graves de la fonction rénale. Quand la clearance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute, la posologie recommandée est de 250 mg par jour ou 500 mg/dose 3 fois par semaine. Surveiller soigneusement les signes éventuels de neurotoxicité.

**Effets secondaires fréquents:** troubles neurologiques et psychiatriques, notamment céphalées, irritabilité, troubles du sommeil, agressivité et tremblements, inflammation des gencives, pâleur, dépression, confusion, vertiges, agitation, anxiété, cauchemars, céphalées sévères, somnolence.

**Effets secondaires occasionnels:** modifications de la vue, éruption cutanée, engourdissement, fourmillement ou sensation de brûlure au niveau des doigts et des pieds, ictère, douleurs oculaires.

**Effets secondaires rares:** convulsions, idées suicidaires.

**Interactions médicamenteuses:**

- Ethionamide: effets secondaires additifs sur le système nerveux
- Isoniazide: effets secondaires additifs sur le système nerveux
- Phénytoïne: possibilité d'élévation des concentrations de phénytoïne.
- Toxicité augmentée si ingestion d'alcool, risque accru de convulsions

- La Vitamine B6 réduit l'effet sur le système nerveux central.

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité à la Cyclosérine.
- Epilepsie.
- Dépression, anxiété ou psychose sévère
- Insuffisance rénale sévère.
- Consommation concomitante excessive d'alcool.

### **Signes d'alarme:**

- Convulsions
- Agitation ou trouble de la parole
- Dépression ou pensées autodestructrices
- Anxiété, confusion ou perte de mémoire

Changement de personnalité, tels qu'apparition de comportement agressif

- éruption cutanée ou urticaire
- Céphalées.

**ETHIONAMIDE (Eto) / PROTHIONAMIDE (Pto)**, CLASSE MEDICAMENTEUSE: Groupe des CARBOTHIONAMIDES, dérivés de l'acide isonicotinique

**Activité anti-TB: bactériostatique.** Résistance croisée totale entre l'éthionamide et le prothionamide. En grande partie métabolisé au niveau du foie.

**Préparation et posologie:** comprimés contenant 125 mg ou 250 mg de l'ingrédient actif. La dose maximum est 15-20 mg/kg/jour (max. 1 g/jour), habituellement 500-750 mg.

**Conservation.** A température ambiante (15-25°C), dans un récipient étanche à l'air.

**Absorption orale:** L'absorption est de 100 %, sauf occasionnellement sous l'effet de troubles gastro-intestinaux associés à ce médicament.

**Distribution:** Large distribution dans les tissus et fluides corporels, les concentrations dans le plasma et les différents organes étant approximativement égales. Egalement présent dans le LCR à des concentrations notables.

**Grossesse / allaitement:** catégorie C. Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'éthionamide. Les nouveau-nés allaités par des mères sous éthionamide doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

**Affection rénale:** les doses de thionamides doivent être légèrement modifiées chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute, la dose recommandée est de 250-500 mg par jour.

**Affection hépatique:** ne pas utiliser les thionamides en cas d'affection hépatique grave.

**Porphyrie:** dangereux pour les patients atteints de porphyrie, car il a été montré chez l'animal et dans des systèmes *in vitro* que ces médicaments pouvaient être porphyrinogènes.

**Effets secondaires fréquents:** intolérance gastro-intestinale sévère (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hypersalivation, goût métallique, stomatite, anorexie et perte de poids). **Les effets secondaires gastro-intestinaux** semblent corrélés à la dose, 50% des patients environs ne pouvant tolérer 1 g en dose unique. Ils peuvent être minimisés par une réduction de la posologie, une modification du moment de l'administration ou par l'administration concomitante d'un antiémétique.

**Effets secondaires occasionnels:** réactions allergiques; troubles psychotiques (notamment dépression), somnolence, vertiges, agitation, céphalées et hypotension posturale. Neurotoxicité (l'administration de pyridoxine est recommandée pour prévenir ou soulager les effets neurotoxiques); augmentation transitoire de la bilirubine sérique, hépatite réversible (2%) avec ictère (1-3%); gynécomastie; irrégularité menstruelle, arthralgies, leucopénie, hypothyroïdie spécialement en association avec le PAS.

**Effets secondaires rares:** cas rapportés de névrite périphérique, névrite optique, diplopie, vision floue, et un syndrome de type pellagre, des réactions telles qu'éruption cutanée, photosensibilité, thrombocytopénie et purpura.

**Interactions médicamenteuses:**

- **Cyclosérine:** risque d'augmentation de l'incidence des effets médicamenteux neurotoxiques.
- **Éthionamide :** il a été constaté que sa prise pouvait faire augmenter temporairement les concentrations sériques d'isoniazide. Les thionamides sont susceptibles de potentialiser les effets indésirables des autres antituberculeux administrés en même temps. Dans des cas de coadministration d'éthionamide et de cyclosérine, on a signalé en particulier l'apparition de convulsions. Il faut éviter une ingestion excessive d'éthanol en raison du risque d'effets psychotiques.
- **PAS :** possibilité d'augmentation de l'hépatotoxicité, surveiller les enzymes hépatiques, risque d'hypothyroïdie en cas de coadministration.

**Contre-indications**

- Insuffisance hépatique sévère et hypersensibilité à ces médicaments.

**Surveillance:**

- Un examen ophtalmologique devrait être réalisé avant et régulièrement pendant le traitement.
- Une surveillance périodique de la glycémie et de la fonction thyroïdienne est souhaitable. Les patients diabétiques doivent être tout particulièrement avertis du risque d'épisodes d'hypoglycémie.
- Les tests hépatiques doivent être contrôlés avant et pendant le traitement avec éthionamide.

**Signes d'alarme:**

- Tout problème oculaire: douleur, vision trouble, troubles de la vision ou de la vision des couleurs
- Sensation d'endormissement, engourdissement, fourmillements, ou douleurs dans les mains et pieds
- Contusions ou saignements inhabituels
- Changement de personnalité tel que dépression, confusion ou agressivité
- Couleur jaune de la peau, urines plus foncées, nausées et vomissements; vertiges.

**GATIFLOXACINE (Gfx). CLASSE MEDICAMENTEUSE: FLUOROQUINOLONES**

**Activité anti-TB: bactéricide.** Excrétion en grande partie sous forme inchangée dans les urines.

**Préparation et posologie :** Comprimés (200 ou 400 mg). Posologie habituelle : 400 mg/j.

**Conservation:** A température ambiante (15–25 °C), dans un récipient étanche et à l'abri de la lumière.

**Absorption orale:** La gatifloxacine est absorbée directement à partir du tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue de 96 %. Elle ne doit pas être administrée dans les 4 h suivant la prise de médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, zinc, vitamines, didanosine, sucralfate). Aucune interaction avec le lait ou le calcium.

**Distribution :** Large distribution dans les fluides corporels, y compris le LCR. Traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel.

**Grossesse/allaitement:** classe de sécurité C. Les fluoroquinolones ne sont pas recommandées pendant l'allaitement en raison du risque d'arthropathie. Des études sur l'animal ont mis en évidence l'apparition d'une arthropathie chez des jeunes, avec érosion du cartilage articulaire.



**Affection rénale:** Les doses de gatifloxacine doivent être réduites chez les malades présentant des troubles de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la posologie recommandée est de 400 mg 3 fois par semaine.

**Effets indésirables :** Généralement bien tolérée.

**Occasionnels:** intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité, augmentation des tests hépatiques, rupture tendineuse (incidence accrue chez des hommes âgés recevant en même temps des corticostéroïdes).

#### **Interactions médicamenteuses**

- La gatifloxacine étant susceptible d'allonger le temps de systole ventriculaire (intervalle QT), elle ne doit pas être administrée à des patients recevant des anti-arythmiques classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol). En outre, la prudence est conseillée lorsqu'on utilise la gatifloxacine en concomitance avec d'autres médicaments connus pour exercer un effet de ce type (p. ex., les antihistaminiques astémizole et terfénaire, le cisapride, l'érythromycine, la pentamidine, les phénothiazines ou les antidépresseurs tricycliques).
- **Sucralfate** : diminution de l'absorption des fluoroquinolones du fait de la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.
- **Antiacides** (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine) : l'antiacide se lie aux antituberculeux de type fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique.
- **Probenécide:** ce médicament interfère avec la sécrétion tubulaire rénale de la gatifloxacine, ce qui peut entraîner une augmentation de 50 % de la concentration sérique de ce médicament.
- **Vitamines et minéraux** contenant des cations divalents ou trivalents tels que les ions du fer ou du zinc; la formation de complexes fluoroquinolone-ion provoque une diminution de l'absorption des fluoroquinolones.
- **Mexilétine** : les fluoroquinolones peuvent inhiber le cytochrome P450 1A2, d'où une augmentation de la concentration de mexilétine.
- **Warfarine** : cas signalés d'amplification de l'effet anticoagulant de la warfarine par la gatifloxacine.

**Contre-indications:** Grossesse, intolérance aux fluoroquinolones.

**Surveillance:** Pas d'exigences en matière d'examens biologiques.

#### **Symptômes d'alerte:**

- douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.
- éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires
- diarrhée
- jaunissement de la peau ou des yeux
- anxiété, confusion ou vertiges

#### **KANAMYCINE (Km). CLASSE MEDICAMENTEUSE: AMINOGLYCOSIDES**

**Activité anti-TB: bactéricide:** les aminoglycosides (Amikacine, Kanamycine, Streptomycine) inhibent la synthèse des protéines. Ils ne sont pas métabolisés par le foie et sont excrétés sans modification dans les urines.

**Distribution:** Distribution dans les fluides extracellulaires, les abcès, les liquides d'ascite, pleural, péritonéal, péricardique, synovial et lymphatique. Faible distribution dans la bile, les sécrétions bronchiques, expectorations et LCR (pénètre uniquement les méninges en cas d'inflammation).

**Préparation et dose:** Sulfate de kanamycine, poudre stérile pour injection intramusculaire en ampoules scellées. La poudre doit être dissoute dans l'eau destinée à

l'injection avant usage. La dose optimale est de 15 mg/kg, soit habituellement 750 mg à 1 g par jour ou 5–6 jours par semaine, en injection intramusculaire profonde. La rotation des sites d'injection évite l'apparition d'une gêne locale. En cas de nécessité, il est possible de donner la même dose totale en 2 ou 3 fois par semaine en phase de continuation, avec surveillance étroite pour détecter les éventuels effets indésirables.

**Conservation:** La poudre est stable à température ambiante, la solution diluée doit être utilisée le même jour.

**Grossesse / allaitement:** Médicament de classe D. Des lésions du huitième nerf crânien ont été rapportées après exposition in utero à la kanamycine. Ce médicament est excrété dans le lait maternel mais compatible avec l'allaitement (selon l'American Academy of Paediatrics).

**Affection rénale:** Utiliser avec prudence. Ajuster l'intervalle (12–15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine) si clairance de la créatinine est <30 ml/minute ou si le patient est sous hémodialyse.

**Affection hépatique:** Les concentrations du médicament ne sont pas affectées par les affections hépatiques (sauf en cas de cirrhose alcoolique avec ascite en raison d'un plus large volume de distribution) ; utiliser avec prudence en cas de pathologie hépatique sévère, certains patients pouvant évoluer rapidement vers un syndrome hépatorénal.

**Effets secondaires fréquents:** douleur au point d'injection, insuffisance rénale (habituellement réversible).

**Effets secondaires occasionnels:**

- Dommages vestibulaires et auditifs, habituellement irréversibles; prédisposition génétique possible (vérifier antécédents familiaux d'ototoxicité liée aux aminoglycosides),
- Néphrotoxicité (corrélation entre la dose et les concentrations cumulées ou de pointe, augmentation du risque d'insuffisance rénale, souvent irréversible),
- Neuropathie périphérique, éruption cutanée.
- L'ototoxicité est potentialisée par certains diurétiques (en particulier les diurétiques de l'anse), un âge avancé et un usage prolongé.

**Interactions médicamenteuses:**

- Les diurétiques de l'anse (bumétanide, furosémide, acide étacrynique, torasémide) peuvent avoir un effet une ototoxicité additive ou synergique. L'effet ototoxique semble dose-dépendant et peut être majoré par un trouble de la fonction rénale. Des effets ototoxiques irréversibles ont été rapportés. L'administration concomitante de ces médicaments est à éviter. S'ils sont utilisés simultanément, un ajustement prudent de la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale et une surveillance étroite de l'ototoxicité s'impose.
- Myorelaxants non-dépolarisants (atracurium, pancuronium, tubocurarine, triéthiodure de gallamine) : possibilité d'une amplification de l'effet de ces agents susceptible de déboucher sur une dépression respiratoire. Éviter la coadministration; si une administration concomitante est vraiment nécessaire, augmenter légèrement la posologie de l'agent myorelaxant non dépolarisant et suivre de près la fonction neuromusculaire.
- Agents néphrotoxiques (amphotéricine B, foscarnet, cidofovir): néphrotoxicité additive. Éviter l'administration concomitante; si utilisés ensemble, suivre étroitement la fonction rénale et poursuivre le traitement si celle-ci est correcte.
- Pénicillines: possibilité d'inactivation *in vitro*. Ne pas mélanger avant l'administration.

**Contre-indications :**

- Grossesse (observation de cas de surdité congénitale chez l'enfant dont la mère a reçu de la streptomycine ou kanamycine pendant la grossesse).
- Hypersensibilité aux aminoglycosides.
- Prudence en cas de lésion rénale, hépatique, atteinte vestibulaire ou auditive.

**Surveillance:**

- Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (sans comorbidité), plus fréquemment chez les patients à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH -positives ou atteintes d'une insuffisance rénale).
- Si le taux de potassium est bas, contrôler les taux de magnésium et de calcium.
- Procéder à un examen audiométrique de référence et à un suivi mensuel chez les patients à haut risque. En cas de troubles de l'équilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.

#### **Signes d'alarme :**

- Problèmes d'audition, vertiges
- Eruption cutanée
- Difficultés respiratoires
- Diminution de la quantité d'urines
- Gonflement, douleur, rougeur au site d'injection.
- Faiblesse musculaire.

#### **LEVOFLOXACINE (Lfx). CLASSE MEDICAMENTEUSE: FLUOROQUINOLONES**

**Activité anti-TB: bactéricide.** Généralement considéré comme 2 fois plus active que l'Ofloxacin. Métabolisme hépatique minimal : 87 % de la dose excrétée sans modification dans les urines en l'espace de 48 h par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

**Présentation et dosage:** Tablettes (250, 500 et 750 mg). Il existe une forme injectable.

Dose habituelle: 750 mg par jour.

**Conservation.** A température ambiante (15–25 °C), dans un récipient hermétique et protégé de la lumière.

**Absorption orale:** Rapide et complète. Administrer au moins 4 heures après la prise de médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, zinc, vitamines, didanosine et sucralfate). Aucune interaction avec le lait ou le calcium.

**Distribution:** Bonne distribution dans les fluides, les poumons, reins, vésicule biliaire, foie, prostate, organes génitaux, l'urine, les expectorations et la bile: 30 à 40% de la concentration sérique se retrouve dans le LCR en cas d'inflammation des méninges.

**Grossesse/allaitement:** Classe de sécurité C. Pour ce médicament, on ne dispose d'aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte. La lévofloxacine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel de son emploi justifie le risque qu'il peut comporter pour le fœtus. Des études sur l'animal ont mis en évidence l'apparition d'une arthropathie chez des jeunes, avec érosion du cartilage articulaire. En raison du risque de déclenchement d'effets indésirables graves par la lévofloxacine chez les enfants nourris au sein, il faut choisir entre interrompre l'allaitement ou suspendre la prise de ce médicament par la mère, en fonction de son importance pour elle.

**Affection rénale:** les doses de Levofloxacine devraient être réduites chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Quand la clearance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la dose recommandée est de 750–1000 mg 3 fois par semaine.

**Effets secondaires:** Généralement bien tolérée.

**Occasionnels:** intolérance gastro-intestinale; céphalées, migraines, malaise, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques; diarrhée, photosensibilité;

**Rare :** allongement de l'intervalle QT à l'ECG; rupture tendineuse; neuropathie périphérique.

#### **Interactions médicamenteuses:**

- Ne pas administrer aux patients qui reçoivent un antiarythmique de classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone ou le sotalol).
- Sucralfate (utilisé pour les ulcères gastriques et duodénaux) : diminution de l'absorption des fluoroquinolones due à la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.

- Antiacides (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine DDI): l'antiacide se lie aux fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique.
- Le Probenécide interfère avec la sécrétion tubulaire rénale des fluoroquinolones ce qui peut entraîner une augmentation de 50% de la concentration sérique de la levofloxacin.
- Les vitamines et minéraux contenant des cations divalents ou trivalents (zinc et fer) forment un complexe avec les fluoroquinolones et réduisent leur absorption.
- Mexiléline (antiarythmique): les fluoroquinolones peuvent inhiber le cytochrome P450 1A2, d'où une baisse des concentrations de mexiléline.
- Warfarine: cas rapportés d'amplification par la gatifloxacin de l'effet anticoagulant de la warfarine.

**Contre-indications:** Grossesse, hypersensibilité aux fluoroquinolones, prolongation de l'intervalle QT

**Surveillance:** Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.

#### **Signes d'alarme :**

- Douleur, gonflement, ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.
- Eruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules,
- Difficultés respiratoires,
- Diarrhée
- Ictère
- Anxiété, confusion, vertiges.

#### **MOXIFLOXACINE (Lfx). CLASSE MEDICAMENTEUSE: FLUOROQUINOLONES**

**Activité anti-TB: bactéricide.** Le cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme de la Moxifloxacin. Environ 45% d'une dose orale ou intraveineuse est excrétée sans modification (environ 20% dans l'urine et 25% dans les selles).

**Présentation et dosage:** Comprimé de 400 mg ou injection intraveineuse de 200 ou 400 ml d'une solution saline à 8 %. Posologie habituelle : 400 mg par jour.

**Conservation.** A température ambiante (15–25 °C), dans un récipient étanche à l'abri de la lumière.

**Absorption orale:** Bien absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité est approximativement de 90%. L'ingestion concomitante d'un repas très gras (p. ex., 500 calories d'origine lipidique) n'influe pas sur son absorption.

**Distribution et pénétration dans le LCR:** après administration de 400mg par voie orale ou IV, la Moxifloxacin a été détectée dans la salive, les sécrétions nasales et bronchiques, les mucoosités des sinus, le liquide des vésicules cutanées et les tissus sous-cutanés ainsi que dans les muscles squelettiques.

**Grossesse/allaitement:** Classe de sécurité C. Vu qu' on ne dispose d'aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte, la moxifloxacin ne devrait être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques pour le fœtus. Vu les risques potentiels d'effets secondaires graves chez le nourrisson nourri au sein par une mère prenant de la moxifloxacin, il faut choisir entre interrompre l'allaitement ou suspendre l'administration de ce médicament à la mère, en fonction de son importance pour elle.

**Affection rénale:** aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, y compris ceux sous hémodialyse ou dialyse péritonéale continue en ambulatoire.

**Affection hépatique** : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

**Effets secondaires**: Généralement bien toléré.

**Occasionnels**: intolérance gastro-intestinale; céphalées, migraines, malaise, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques; diarrhée; photosensibilité. On a observé dans quelques cas isolés un allongement de l'intervalle QT dû à la moxifloxacine.

**Interactions médicamenteuses**:

- Ne pas administrer la moxifloxacine aux patients recevant un antiarythmique de classe Ia (tels que la quinidine ou la procaïnamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol).
- Sucralfate (utilisé pour les ulcères gastriques et duodénaux) diminution de l'absorption des fluoroquinolones du fait de la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.
- Les antiacides (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg contenu dans la didanosine) se fixent aux fluoroquinolones d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique.
- Les vitamines et minéraux contenant des cations divalents ou trivalents (zinc et fer) : la formation de complexes fluoroquinolone-ion provoque une diminution de l'absorption des fluoroquinolones.

**Contre-indications**: Grossesse, hypersensibilité aux fluoroquinolones, prolongation de l'intervalle QT

**Surveillance**: Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.

**Signes d'alarme** :

- Douleur, gonflement, ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.
- Eruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules,
- Difficultés respiratoires, diarrhée, ictère, anxiété, confusion, vertiges.

**OFLOXACINE (Ofx)**. CLASSE MÉDICAMENTEUSE: FLUOROQUINOLONES

**Activité anti-TB: bactéricide**. Il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres agents antituberculeux, mais il y a résistance croisée totale entre l'ofloxacine et la ciprofloxacine.

L'élimination de l'ofloxacine s'effectue principalement au niveau rénal, par sécrétion tubulaire ou filtration glomérulaire, et de 65 à 80 % d'une dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines sur plus de 24-48 h, ce qui entraîne de fortes concentrations urinaires de ce médicament.

**Présentation et posologie**: Comprimés (200, 300 or 400 mg). Dose habituelle: 400 mg deux fois par jour.

**Conservation**. A température ambiante (15-25 °C), dans un récipient étanche à l'air et à l'abri de la lumière..

**Absorption orale**: Absorption orale de 90 à 98 %.

**Distribution**: Ofloxacine est largement distribuée dans les fluides du corps, y compris le LCR et pénètre bien dans les tissus. Traverse le placenta, se retrouve dans le lait maternel ainsi que dans la bile.

**Grossesse/allaitement**: habituellement compatible avec l'allaitement.

**Affection rénale**: il convient de réduire les doses d'ofloxacine chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la posologie recommandée est de 600 à 800 mg 3 fois par semaine.

**Effets secondaires**: Généralement bien tolérée.

**Occasionnels**: intolérance gastro-intestinale, migraine, céphalée, malaise, insomnie, agitation et vertiges.

**Rare:** réaction allergique; diarrhée; photosensibilité; augmentation des résultats des tests hépatiques; rupture tendineuse; neuropathie périphérique.

**Interactions médicamenteuses:**

- Les Fluoroquinolones sont connues pour inhiber le métabolisme hépatique de certains médicaments et peuvent interférer avec la clairance de médicaments tels que la théophylline ou la caféine qui sont métabolisés par le foie.
- Des cations (aluminium, magnésium, fer) réduisent l'absorption de l'ofloxacine et des médicaments apparentés lorsqu'ils sont ingérés de manière concomitante.
- Des changements dans la pharmacocinétique des fluoroquinolones ont été signalés lors d'administration concomitante avec les antagonistes de l'histamine H2, probablement provoqués par les variations du pH gastrique, mais ne semblent pas avoir une grande importance clinique.
- L'excrétion urinaire de l'ofloxacine et de certaines autres fluoroquinolones est réduite par le probénécide, qui n'implique pas forcément une augmentation des concentrations plasmatiques.

**Contre-indications:** Grossesse, intolérance aux fluoroquinolones.

**Surveillance:** Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.

**Signes d'alarme :**

- Douleur, gonflement, ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.
- éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules,
- difficultés respiratoires
- Diarrhée
- Ictère
- Anxiété, confusion, vertiges.

**ACIDE PARA AMINOSALICYLIQUE (PAS).** CLASSE THERAPEUTIQUE: ACIDE SALICYIQUE, ANTI-FOLIQUE

**Activité anti-TB:** bactériostatique, interfère avec le métabolisme de l'acide folique. Acétylé en acide N-acétyl-p-aminosalicylique et acide p-aminosalicylique qui sont excrétés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

**Présentation et dose:** Comprimés à enrobage sucré et contenant 0,5g de sel sodique de p-aminosalicylate. Granules de PAS à enrobage résistant aux acides gastriques, se dissolvant rapidement en PH neutre. 4 gr par paquet.

**Dose quotidienne:** 150 mg/kg ou 10 à 12 g par jour, sous forme fractionnée en 2 doses.

**Enfants:** 200–300 mg/kg par jour , sous forme fractionnée en 2 à 4 doses.

**Conservation:** les paquets de granules doivent être conservés au frigo. D'autres formes galéniques peuvent ne pas exiger de réfrigération (voir recommandations du fabricant).

**Absorption** orale incomplète (habituellement 60 à 65%): une augmentation de la posologie est parfois nécessaire pour obtenir des concentrations thérapeutiques.

**Distribution:** distribué dans les liquides péritonéal, pleural et synovial. Faible distribution dans le LCR (10 à 15%) et dans la bile.

**Grossesse/allaitement:** Médicament de classe de sécurité C. Des malformations congénitales ont été rapportées chez des nourrissons ayant subi une exposition au PAS pendant le premier trimestre de grossesse. Le PAS est sécrété dans le lait maternel (1/70e de la concentration plasmatique maternelle).

**Affection rénale :** aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. Cependant, le PAS peut aggraver l'acidose associée à une insuffisance rénale et son administration doit

être si possible évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave due à une cristallurie. Il faut également éviter d'utiliser le PAS sous forme de sel de sodium chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

**Effets secondaires fréquents:** intolérance gastro-intestinale (anorexie, diarrhée); hypothyroïdie (risque accru si administration concomitante de Ethionamide).

**Effets secondaires occasionnels:** hépatite (0,3 à 0,5%), réactions allergiques; élargissement de la thyroïde, syndrome de malabsorption; augmentation du temps de prothrombine; fièvre. A utiliser avec prudence chez les patients ayant une déficience de la G6PD. (glucose-6-phosphate déshydrogénase)

**Interactions médicamenteuses :**

- Digoxine: possible diminution de l'absorption de digoxine. Suivre la concentration de digoxine, dont la posologie peut devoir être augmentée..
- Ethionamide: possible augmentation de la toxicité hépatique (surveiller les enzymes hépatiques); hypothyroïdie en cas de coadministration.
- Isoniazide: diminution de l'acétylation de l'isoniazide entraînant une augmentation des concentrations de l'isoniazide. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie.

**Contre-indications:** Allergie à l'aspirine; insuffisance rénale grave; hypersensibilité au médicament.

**Surveiller** la TSH, les électrolytes, la formule sanguine et les tests hépatiques.

**Signes d'alarme :**

- Eruption cutanée, prurit sévère ou urticaire,
- Douleurs abdominales sévères, nausées, vomissements
- Fatigue anormale, anorexie
- Melena

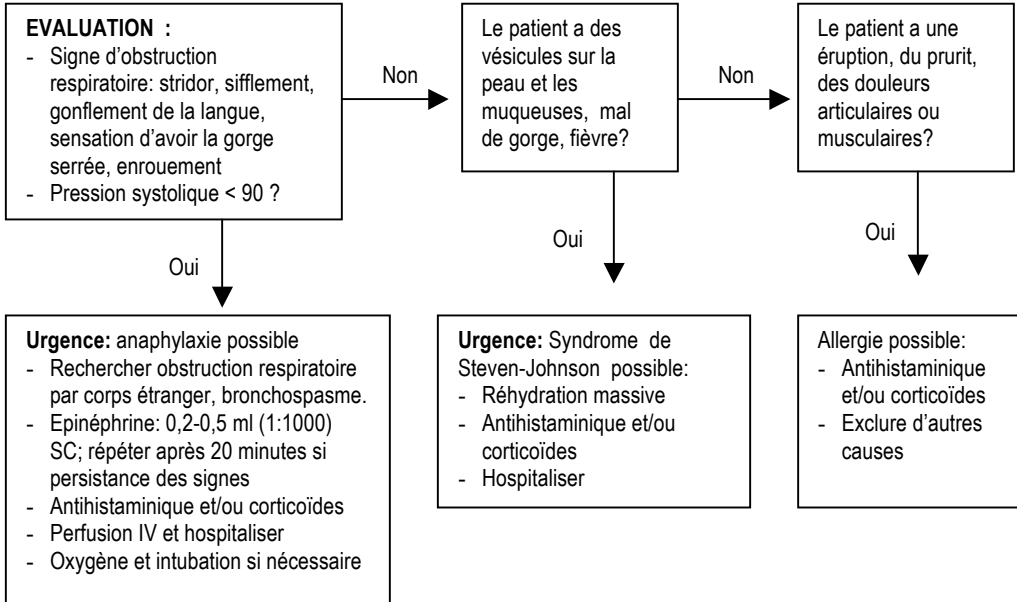
## **ANNEXE 2 : PROTOCOLES DE TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS**

- Protocole 1 : Réactions allergiques et anaphylaxie
- Protocole 2 : Nausées et vomissements
- Protocole 3 : Gastrites
- Protocole 4 : Ictère-hépatite
- Protocole 5 : Céphalées
- Protocole 6 : Dépressions
- Protocole 7 : Psychoses
- Protocole 8 : Hypothyroïdie
- Protocole 9 : Neuropathies périphériques
- Protocole 10 : Convulsions
- Protocole 11 : Néphrotoxicité
- Protocole 12 : Hypokaliémie
- Protocole 13 : Perte d'audition
- Protocole 14 : Surveillance nutritionnelle
- Protocole 15 : Hémoptysie
- Protocole 16 : Insuffisance respiratoire
- Protocole 17 : Oxygénothérapie
- Algorithme de « Diagnostic de la TB pulmonaire » dans les sites avec machine GeneXpert.



## PROTOCOLE 1: REACTIONS ALLERGIQUE ET ANAPHYLAXIE

Il existe de nombreuses réactions allergiques mais il est important de pouvoir reconnaître rapidement une réaction anaphylactique qui apparaît dans les minutes suivant la prise du médicament responsable et peut entraîner le décès du patient. Signes: dyspnée, choc, prurit, urticaire (avec ou sans angio-œdème), nausées, vomissements, crampes, diarrhée. Parfois fièvre, douleurs articulaires ou musculaires.

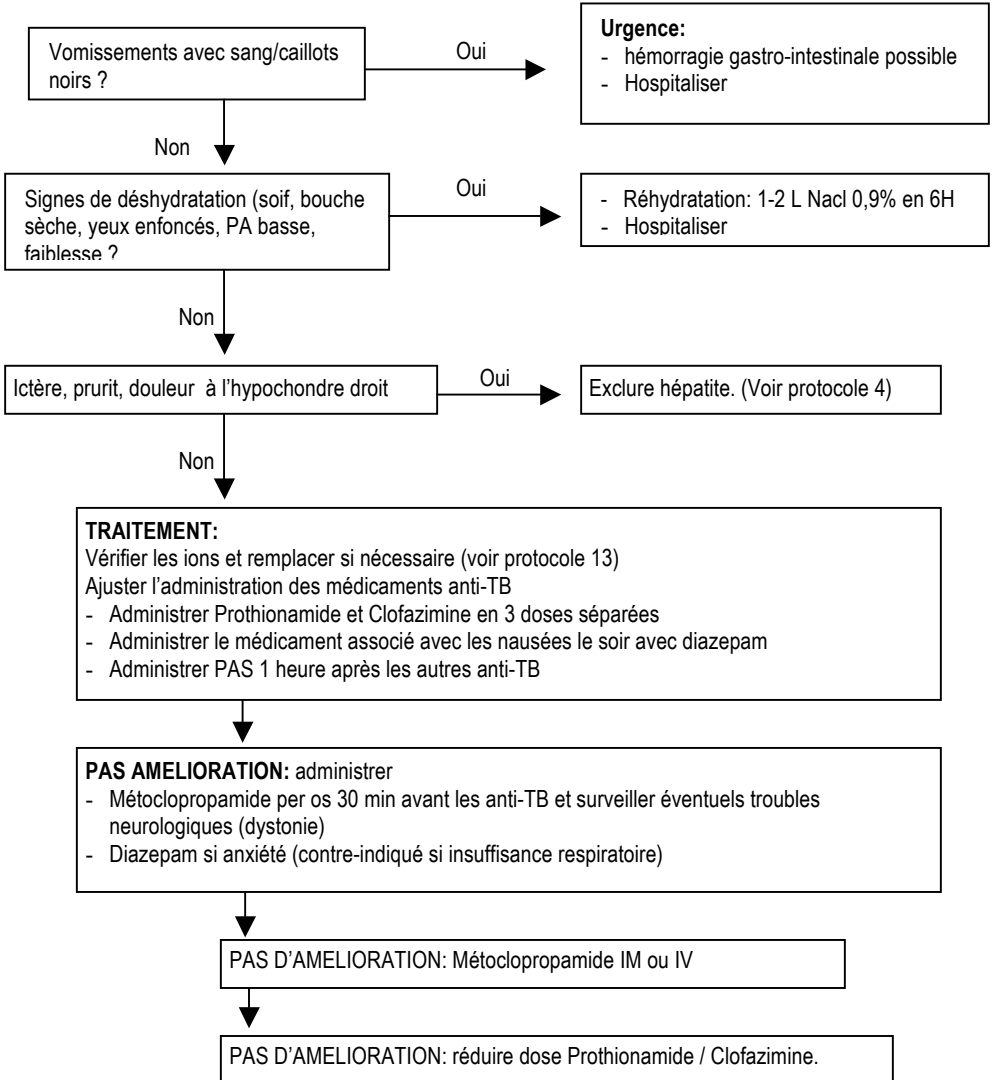


- Déterminer l'agent responsable (aliment, nouveau médicament, allergie préalable, pique d'insecte)
- L'anaphylaxie apparaît généralement dans les minutes/heures après la prise du médicament responsable. Documenter le moment et la durée de l'épisode, les symptômes précis et les signes vitaux au moment de l'épisode allergique.
- Si un médicament anti-TB est hautement suspect d'avoir provoqué une réaction menaçant la vie du patient, arrêter ce médicament et le remplacer par un autre anti-TB de même efficacité.

## PROTOCOLE 2: NAUSEES – VOMISSEMENTS

### Médicaments responsables : Eto/Pto, PAS, H, E, Z

La majorité des malades sous Cat IV ont des nausées et/ou vomissements. En général ceux-ci s'atténuent avec le temps et un traitement symptomatique. Toute dose perdue des anti-TB doit être remplacée. Si les vomissements sont abondants, veiller à la réhydratation. Si les nausées et/ou vomissements persistent, rechercher la cause, y compris la possibilité d'hépatite.



NB : Des douleurs abdominales sévères avec abdomen aigu ont été rapportées avec la Clofazimine (rare, arrêter la Clofazimine).

## PROTOCOLE 3: GASTRITES

### Médicaments responsables : PAS, Eto/Pto

La gastrite se réfère à l'inflammation de l'estomac. Des causes multiples (infection, alcool, alimentation, AINS et anti-TB) doivent être envisagées. Non traitée, la gastrite peut progresser vers l'ulcère et les saignements gastro-intestinaux (hématomèse, méléna, vomissements ayant l'aspect de mare de café). L'horaire d'administration des antiacides est important afin de ne pas interférer avec l'absorption des médicaments anti-tuberculeux. La gastrite est réversible après arrêt du ou des agents responsables.

#### EVALUATION

- Vomissements de sang ou « mare de café » ?
- Selles noires ?

Oui

#### Urgence:

- hémorragie gastro-intestinale possible
- Hospitaliser

Non

- Douleur abdominale ou sensation de brûlure?
- Goût amer en bouche?
- Moins de douleur après repas?

Non

Observer

Oui

#### TRAITEMENT

- Administrer les anti-TB avec un peu de nourriture ou après le repas
- Eviter caféine (café, thé, soda), cigarettes
- Si les symptômes surviennent tôt le matin, manger avant d'aller dormir et dormir avec la tête relevée.

#### SI PAS D'AMELIORATION : Administrer :

- H2-bloquants ( Cimetidine, Ranitidine)
- Inhibiteurs de la pompe à protons ( Omeprazole)

#### SI PAS D'AMELIORATION : Administrer un antacide. Ceux-ci comprennent:

- Carbonate de calcium pour les patients qui ont besoin d'un supplément de calcium
- Hydroxide d'aluminium, à prescrire en cas de diarrhée associée
- Hydroxide de magnésium, à prescrire en cas de constipation
- Prendre les antituberculeux 3 heures avant ou après les antiacides car ceux-ci peuvent réduire l'absorption des fluoroquinolones.

#### SI PAS D'AMELIORATION

- Si le patient prend Ethionamide ou Clofazimine, envisager de réduire la dose

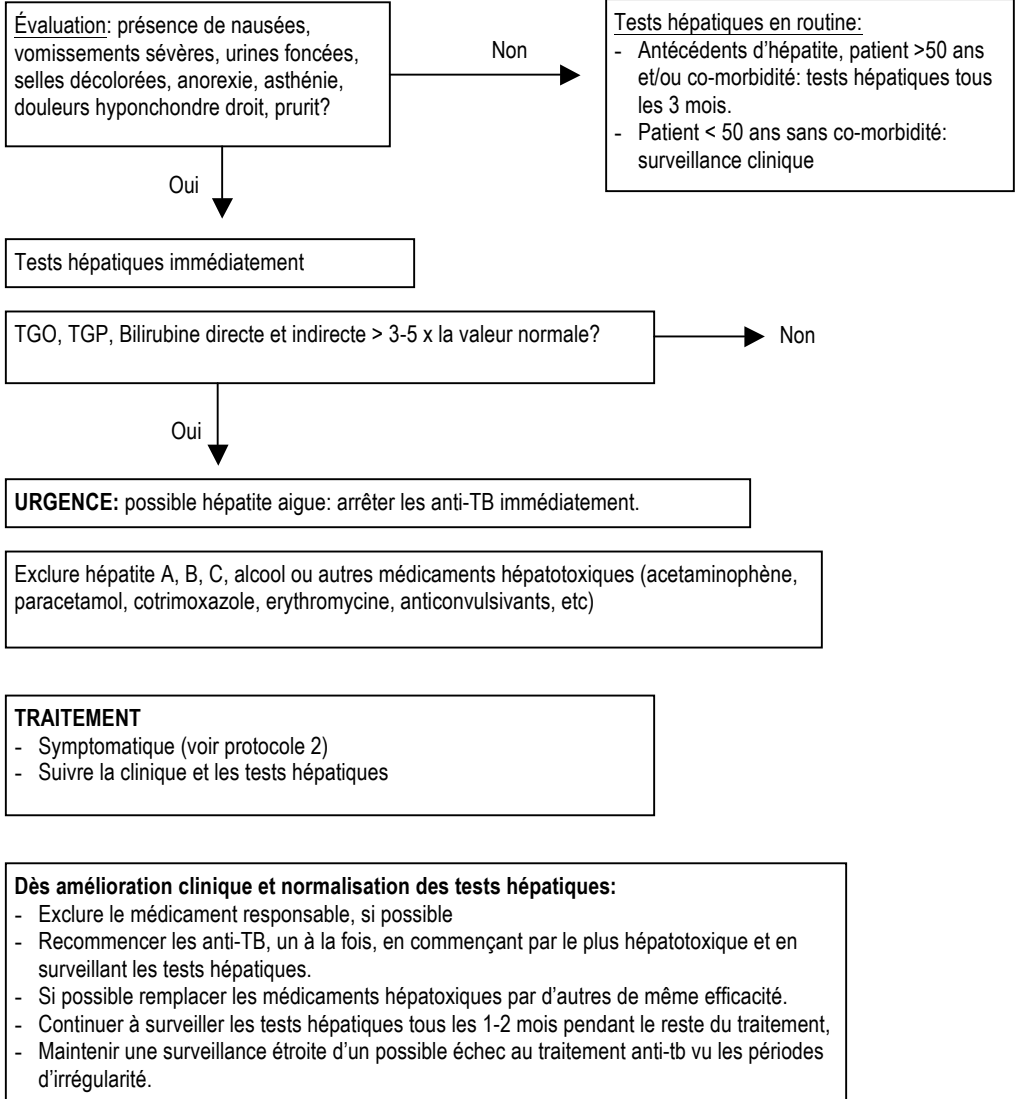
#### SI REFRACTAIRE ET SYMPTOMES SEVERES

- Envisager le traitement pour *Helicobacter pylori*
- Consultation spécialisée en gastro-entérologie.

## PROTOCOLE 4 : ICTERE-HEPATITE

### Médicaments responsables : Z, H, R, Prothionamide, PAS, E, FQ.

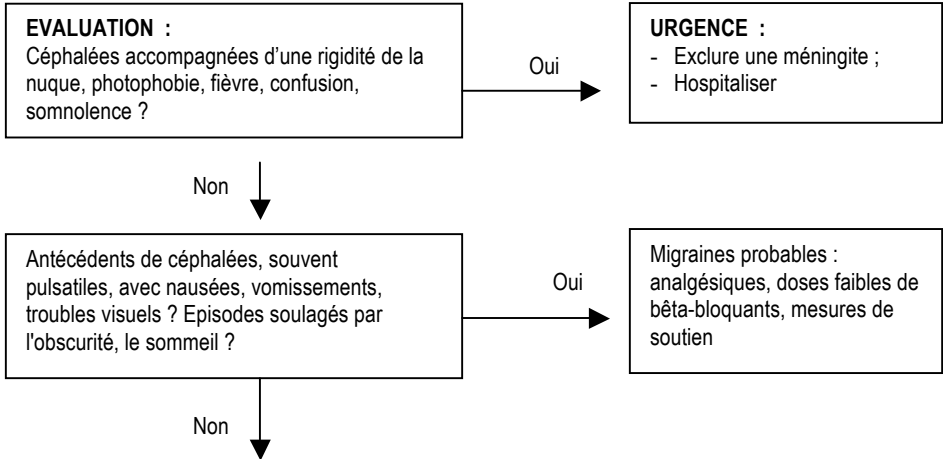
Les causes d'hépatites sont multiples et incluent les médicaments anti-tb. Pour cette raison il est important d'avoir des tests hépatiques en début de traitement et périodiquement pendant le traitement chez les patients à risque. Tout signe d'hépatite justifie l'évaluation immédiate des tests hépatiques.



## PROTOCOLE 5 : PRISE EN CHARGE DES CEPHALEES

**Médicaments responsables : CS, Eto/Pto.**

Bien que les céphalées soient un effet secondaire fréquent du traitement antituberculeux, il est important d'exclure les autres causes de céphalées, notamment la méningite et les migraines.



### **TRAITEMENT:**

- Analgésiques : acétaminophène, ibuprofène, aspirine, etc. (éviter les AINS chez les patients qui présentent une hémoptysie ou une gastrite sévère) ; en l'absence de réponse à un médicament, essayer un autre
- Soutien psychosocial pour soulager le stress à l'origine des céphalées de tension
- Encourager une prise adéquate de liquides
- Vérifier que les doses de Pyridoxine sont correctes.

### **PAS D'AMELIORATION:**

- Amitriptyline 50-150 mg le soir
- Envisager un analgésique avec opiacé léger (acétaminophène avec codéine)

### **CEPHALEE SEVERE:**

- Réduire la dose de la Cyclosérine
- Envisager une consultation neurologique

## PROTOCOLE 6 : PRISE EN CHARGE DES DEPRESSIONS

**Médicaments responsables** : CS, FQ, H, Eto/Pto. Situation socio-économique, maladie chronique,

Bien que le mot "déprimé" soit souvent utilisé pour décrire de la tristesse, la dépression clinique se réfère à un diagnostic psychiatrique précis. Les symptômes de la dépression majeure peuvent comprendre des modifications de la structure du sommeil, une perte d'intérêt vis-à-vis des activités habituelles, des sentiments de culpabilité, une perte de concentration, une perte d'appétit, un ralentissement psychomoteur (mouvements et pensées ralentis) et des idées de suicide. La dépression peut être considérée comme une réaction normale chez un patient atteint d'une maladie chronique telle que la tuberculose; de plus, des facteurs additionnels peuvent aggraver cet état (y compris les effets secondaires des anti-TB et les difficultés socioéconomiques associées à la maladie). Lorsqu'un patient présente des changements importants de comportement ou d'humeur affectant ses activités quotidiennes, il ou elle devra être évalué(e) pour savoir s'il s'agit d'une dépression.

### EVALUATION :

Présence depuis plus de deux semaines d'une tristesse persistante, perte d'intérêt, perte d'appétit, modification du poids, insomnie, fatigue, perte de concentration, perte totale de l'estime de soi ou sentiment de culpabilité, pensées orientées vers la mort ?

Non

Observation

Oui

Idées suicidaires ou homicides ?

Oui

### URGENCE:

- Envisager l'hospitalisation ;
- Surveillance étroite pour garantir la sécurité du patient et d'autrui

Non

Délires, hallucinations,, pensées ou discours incohérents. comportement inadapté ?

Oui

Exclure une psychose

- TSH élevée ?
- Constipation, intolérance au froid, crampes musculaires, prise de poids, règles abondantes, thyroïde hypertrophiée, peau sèche, cheveux rêches?

Oui

Exclure hypothyroïdie

Non

- Exclure les effets secondaires des médicaments (antituberculeux et autres), y compris la cyclosérine, l'association amoxicilline-acide clavulanique, la pénicilline, les benzodiazépines
- Reconsidérer la nécessité de chaque médicament et apporter des changements en fonction de la sévérité des symptômes.

### TRAITEMENT :

- Psychothérapie intensive
- Conseil au patient et à la famille ;
- Soutien émotionnel de la part de la famille et du dispensateur de soins dans le but de diminuer les causes de stress ;
- Thérapie de groupe ou groupes de soutien informels.

### PAS D'AMELIORATION:

- Consultation psychiatrique
- Instaurer un traitement antidépresseur (amitriptyline, nortriptyline, fluoxétine, etc.)
- (à utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives)
- Envisager des anti-psychotiques et/ou des benzodiazépines selon l'état du patient.

## PROTOCOLE 7 : PRISE EN CHARGE DES PSYCHOSES

### Médicaments responsables : CS, H, FQ, Eto/Pto

Les symptômes psychotiques renvoient à une pléiade de symptômes qui indiquent une désintégration de la personnalité ou une perte du contact avec la réalité. Les patients tendent à présenter des hallucinations ou des délires. Les causes des symptômes psychotiques chez les patients atteints de TB-MR peuvent être liées à une pathologie psychiatrique sous-jacente, aux médicaments antitb (en particulier à la Cyclosérine) ou autres, aux difficultés socio-économiques, et à la prise de drogues.

- discours inintelligibles ?

#### EVALUATION :

- Le patient voit-il ou entend-il des choses que les autres ne perçoivent pas ?
- Présente-t-il des pensées ou discours inintelligibles ?
- Fait-il preuve d'un comportement bizarre ?

Non →

- Mise en observation ;
- En présence d'autres anomalies comportementales, envisager la dépression.

Oui ↓

Le patient présente-t-il un danger pour lui-même ou pour autrui ? (dées suicidaires ou homicides)

Oui →

#### URGENCE:

- Envisager l'hospitalisation ;
- Surveillance étroite pour garantir la sécurité du patient et d'autrui
- Arrêter la Cyclosérine.

Non ↓

Exclure d'autres causes de psychose, dont la dépression, les drogues illicites, les médicaments (antidépresseurs, benzodiazépines, narcotiques), les crises convulsives, le sevrage alcoolique, etc. :

#### TRAITEMENT :

- Arrêter la Cyclosérine.
- Administrer de 1 à 5 mg d'halopéridol *per os* ou en IM, à répéter toutes les heures ou selon le besoin
- Rechercher les agents de stress déclenchants
- Vérifier que le patient prend la dose adéquate de Pyridoxine.

#### PAS D'AMELIORATION:

- Maintenir l'arrêt de la Cyclosérine. Si possible, remplacer par un autre antitb d'efficacité similaire.
- Recourir aux benzodiazépines en présence d'une anxiété importante (à utiliser avec prudence en présence d'un bilan respiratoire diminué). Un effet paradoxal d'aggravation de la psychose peut être également observé lors de l'utilisation des benzodiazépines, en particulier chez les personnes âgées
- Consultation psychiatrique.

#### APRES RESOLUTION DE LA CRISE :

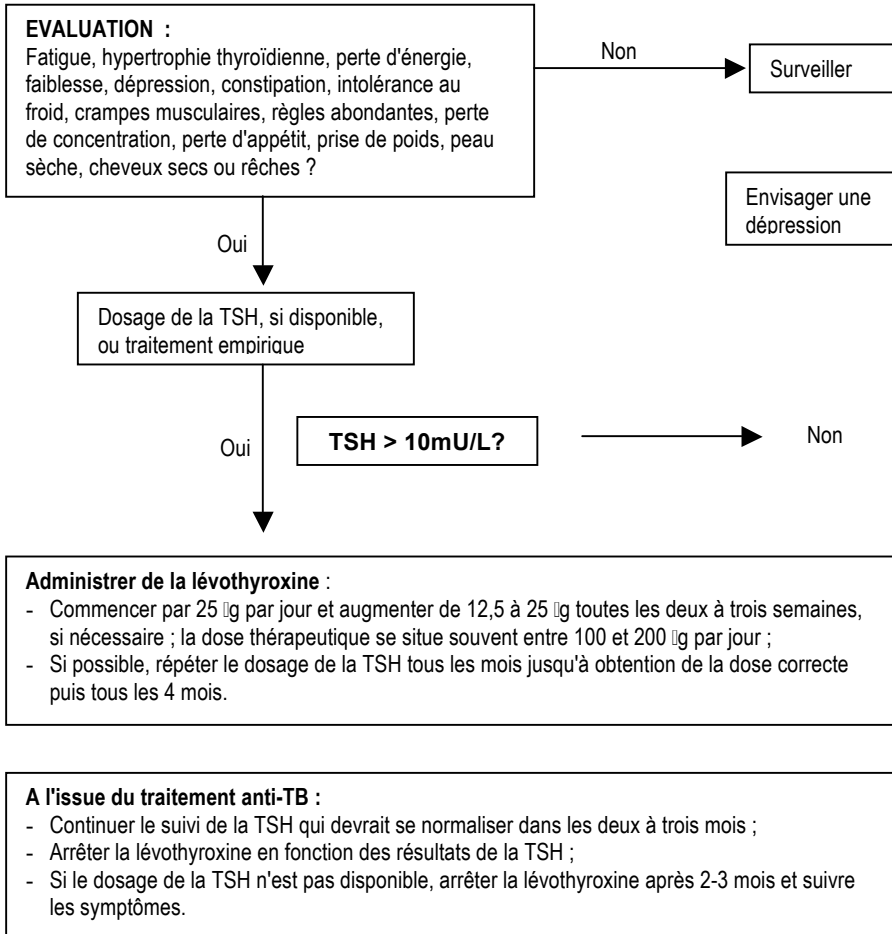
- Reprendre la Cyclosérine, si le médicament est essentiel pour le schéma.
- Les antipsychotiques neivent souvent être arrêtés après plusieurs semaines

**SI RECURRENCE:** Maintenir les antipsychotiques jusqu'à la fin du traitement de la TB-MR

## PROTOCOLE 8 : PRISE EN CHARGE DE L'HYPOTHYROIDIE

### Médicaments responsables : PAS, Eto/Pto

L'hypothyroïdie est une baisse de la fonction de la glande thyroïde associée à une élévation de l'hormone thyroïdienne (TSH) au-dessus de 10mU/L. La principale cause d'hypothyroïdie chez les patients atteints de TB-MR est l'éthionamide/prothionamide et le PAS. La combinaison d'Eto/Pto avec PAS est plus souvent associée avec l'hypothyroïdie que l'utilisation individuelle de chaque médicament. L'hypothyroïdie est complètement réversible après arrêt de ces médicaments.





## PROTOCOLE 9 : NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

**Médicaments responsables : CS, H, FQ, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto**

Le terme de neuropathie périphérique fait référence à un processus dégénératif, infectieux ou inflammatoire qui atteint les nerfs situés en dehors du système nerveux central. Chez un patient qui présente des symptômes de neuropathie périphérique, il est important de songer à des causes autres que les antituberculeux (par ex. alcoolisme, diabète, autres médicaments, etc.).

### EVALUATION :

- Sensations de brûlures, "picotements" ?
- Engourdissement des deux pieds, aggravé la nuit ou à la marche ?
- Faiblesse des jambes pendant la marche ?
- Crampes ou douleur aux jambes ?

Non

Surveiller

Oui

Exclure les autres causes (diabète, alcoolisme, carence en vitamines. VIH. hypothyroïdie. urémie. autres médicaments).

Non

### TRAITEMENT:

- Vérifier si le patient reçoit une dose adéquate de pyridoxine (max 200 mg)
- En cas de douleur sévère: administrer amytriptyline : commencer par 25 mg au coucher ; augmenter de 10 à 25 mg tous les trois à sept jours jusqu'à 150 mg par jour (la majorité répond à 75 mg par jour)
- Diminuer la dose du médicament le plus probablement responsable (CS, Km, Eto) et revenir à la dose normale une fois la douleur contrôlée
- En cas de douleurs modérées : paracetamol, AINS

### PAS D'AMELIORATION

- Envisager le remplacement du/des médicaments le plus probablement responsables
- Envisager la carbamazépine (commencer par 200 mg deux fois par jour ; augmenter jusqu'à 600 mg deux fois par jour)

## PROTOCOLE 10 : PRISE EN CHARGE DES CONVULSIONS

**Médicaments responsables : CS, H, FQ**

L'identification rapide d'une crise convulsive est indispensable pour une prise en charge rapide. Cependant, l'éventail des tableaux cliniques est varié et parfois discret. En parallèle avec d'autres étiologies, certains antituberculeux ont été associés à ce type de crises, tout comme la tuberculose du système nerveux central.

### **EVALUATION :**

- Mouvements récurrents d'une partie du corps (par ex. doigt, main, visage, etc.) avec ou sans perte de conscience ?
- Perte de conscience suivie par des contractions musculaires rythmiques?
- Morsure de la langue ? incontinence urinaire ou fécale ?
- Céphalées, confusion, somnolence, ou amnésie immédiate après cet événement ?
- Troubles sensoriels (engourdissement, étourdissements, hallucinations auditives ou visuelles) ?
- Psychose, hallucinations, sensation de peur ou de colère, etc.) ?

### **Exclure les autres causes de crise convulsive :**

- Méningite, encéphalite (antécédents de fièvre, de modification de l'état mental, de céphalées) ;
- Troubles métaboliques (hypoglycémie, hyper- ou hyponatrémie, hyper- ou hypocalcémie) ;
- Accident ischémique transitoire, AVC, tumeur du cerveau ou autre lésion compressive.
- Syncope, migraines

Rechercher les **facteurs déclenchant** aggravants. Par exemple, des concentrations infrathérapeutiques d'anticonvulsivants, la privation de sommeil et l'ingestion récente d'alcool

### **TRAITEMENT DE LA CRISE :**

- Protéger tête, les voies aériennes et la langue et surveiller jusqu'à l'arrêt de la crise
- Suspendre Cs (et INH si le patient en reçoit)
- Phénytoïne : 20 mg/kg lentement en IV (pas dans le dextrose à 5 %, en raison de la précipitation) – surveiller hypotension
- Ou Diazépam : 5-10 mg en IV (administrer avec prudence chez les patients ayant une fonction respiratoire diminuée).

- Administrer le traitement anti-épileptique pendant toute la durée du traitement de la TB-MR
  - Phénytoïne (3 à 5 mg/kg/jour)
  - Carbamazépine (600 à 1200 mg/jour)
  - Phénobarbital (60 à 120 mg/jour)
- Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/jour)

### **PAS D'AMELIORATION**

Diminuer la dose de fluoroquinolone

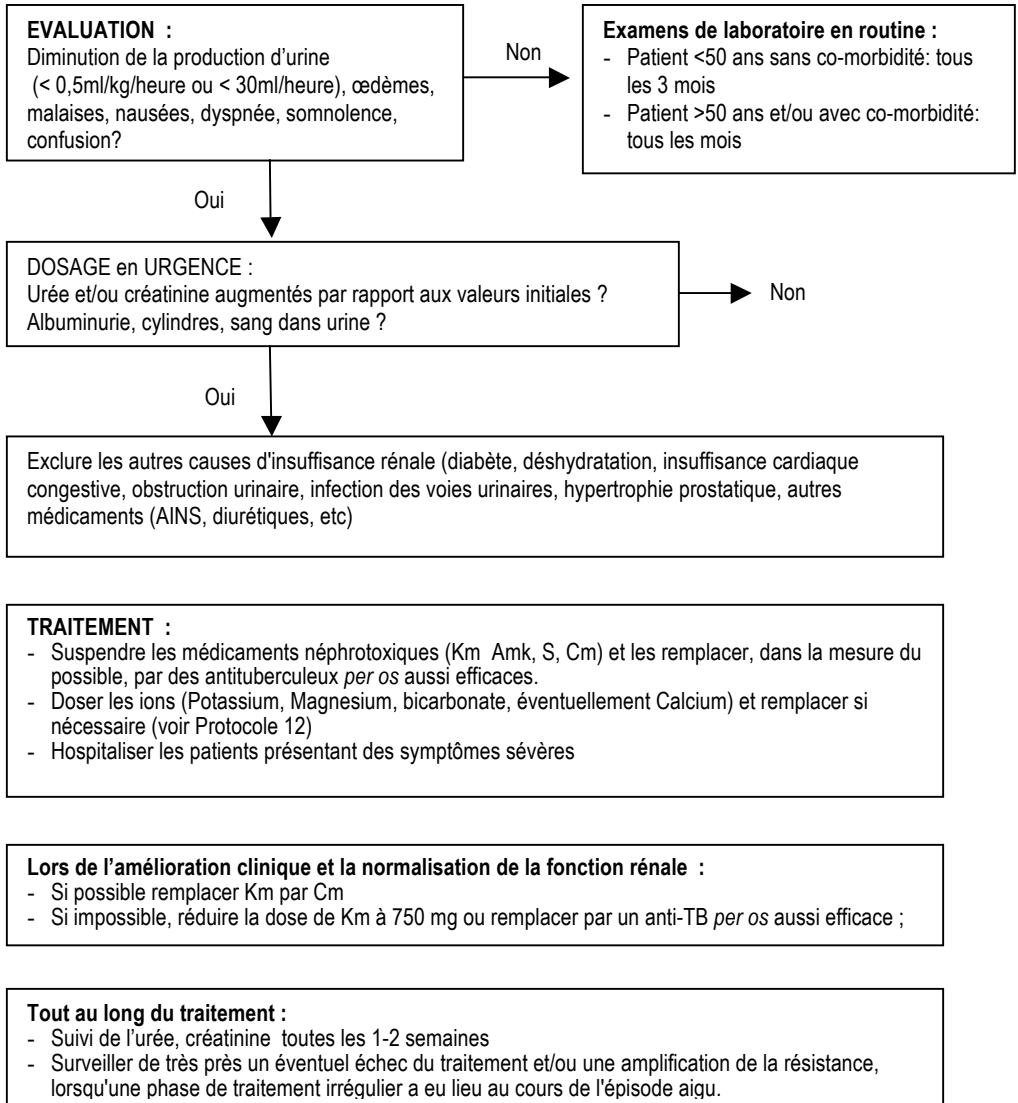
### **AMELIORATION**

Réintroduire Cs à faible dose

## PROTOCOLE 11 : PRISE EN CHARGE DE LA NEPHROTOXICITE

**Médicaments responsables** : injectables (Km Amk, S, Cm)

Le dosage de l'urée et de la créatinine doit être documenté en début du traitement. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement tout au long de ce dernier.



## PROTOCOLE 12 : PRISE EN CHARGE DE L'HYPOKALIEMIE

### Médicaments responsables : Km, Am, Cm

L'hypokaliémie correspond à une faible concentration de potassium dans le sang (<3.5 meq/L). Elle peut s'accompagner d'autres anomalies électrolytiques, comme l'hypomagnésémie. Une diarrhée ou des vomissements persistants sont les causes les plus probables de l'hypokaliémie. Certains antituberculeux, en particulier les aminosides et Cm, entraînent des fuites de potassium et de magnésium au niveau des tubules rénaux. Vu que l'hypokaliémie peut survenir sans signe ou symptôme clinique et représente un risque vital, il est recommandé de vérifier les concentrations de potassium régulièrement pendant la phase injectable et lorsque le patient présente une diarrhée ou des vomissements sévères.

#### EVALUATION :

- vomissements ou diarrhée sévères ?
- fatigue excessive ou crampes musculaires ?
- faiblesse ou paralysie ?

Non

**Dosage du Potassium** tous les mois pendant la phase injectable

Oui

Potassium sérique < 3,5 meq/L ?

Non

Oui

#### Traitement :

- Recharger potassium per os ou en IV (voir tableau ci-dessous), refaire dosage pour déterminer quand arrêter la recharge
- Traiter les symptômes associés comme les vomissements ou la diarrhée ;
- Administration empirique de magnésium ou selon les résultats du dosage
- Eventuellement dosage du calcium et remplacement si nécessaire
- Stopper tout médicament causant de l'arythmie (digoxine, amytriptiline, halopéridol)

#### Pas d'amélioration :

- Augmenter la recharge en K et Mg
- Amiloride : 5-10 mg/jour ou Spironolactone 25mg/j

#### Si hypokaliémie sévère :

- Hospitaliser et arrêter l'injectable.
- Envisager de remplacer l'injectable par un anti-tb oral aussi efficace.

### RECHARGE EN POTASSIUM

Potassium Valeur Normale (3.5-5.0 meq/L)	Quantité de KCl
> 3,7	Aucune
3.4 – 3.6	40 meq
3.0 – 3.3	60 meq
2.7 – 2.9	80 meq
2.4 – 2.6	80-120 meq
2.0 – 2.3	60 meq IV et 80 meq per os
< 2.0	60 meq IV et 100 meq per os

### RECHARGE EN MAGNESIUM

Magnésium Valeur normale (1.5-2.5 meq/L)	Quantité de Magnésium (Dose Totale par jour)
> 1.5	Aucune
1.1 – 1.4	1000 mg – 1200 mg
0.8 – 1.0	2000 mg (envisager IM)
<0.8	3000 – 6000 mg (IV ou IM)

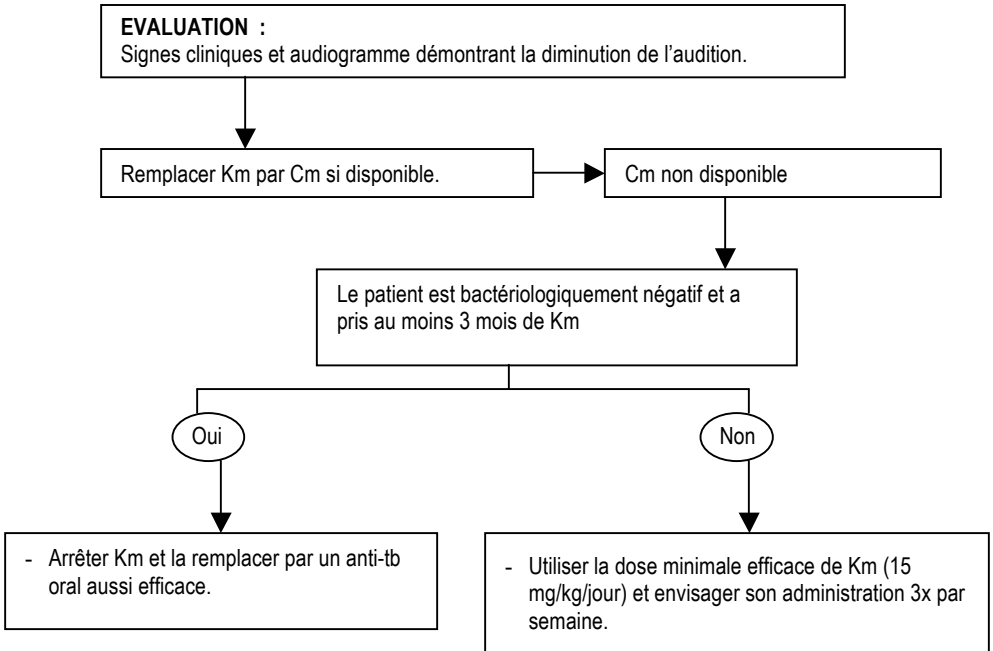
#### KCL IV:

- Ne pas dépasser 20 meq / heure de KCl.
- La préparation normale est de 40 meq dans 1 litre de NaCl 0.9%, maximum 60 meq/L.

## PROTOCOLE 13 : PERTE D'AUDITION

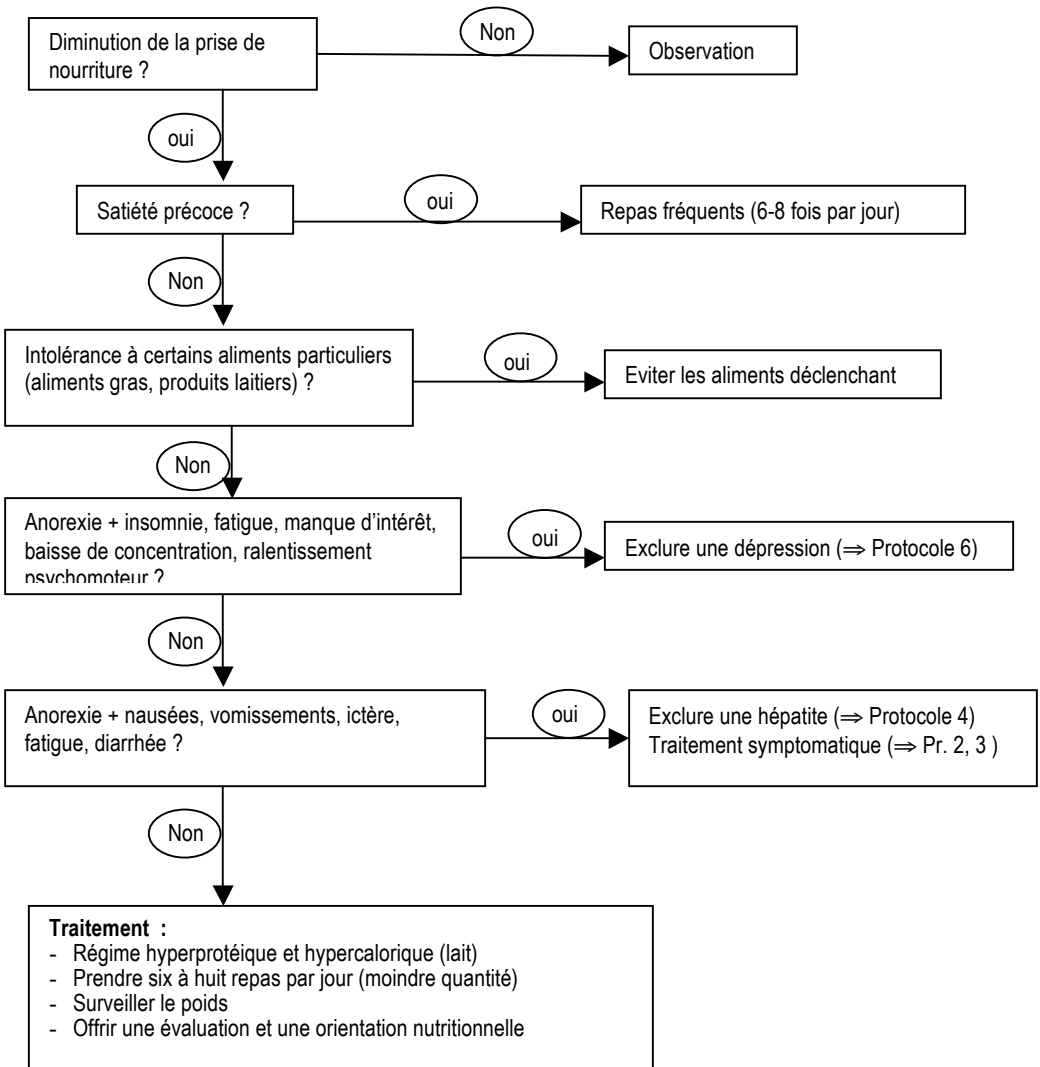
### Médicaments responsables : S, Km, Am, Cm

Les patients ayant pris précédemment des aminoglycosides (Streptomycine) peuvent avoir une perte de capacité auditive. Une audiométrie à l'introduction du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est utile comme mesure de référence. La perte de capacité auditive n'est généralement pas réversible. Le risque d'aggravation de la perte auditive doit être évalué en rapport avec les risques d'arrêter l'injectable pour l'efficacité du schéma.



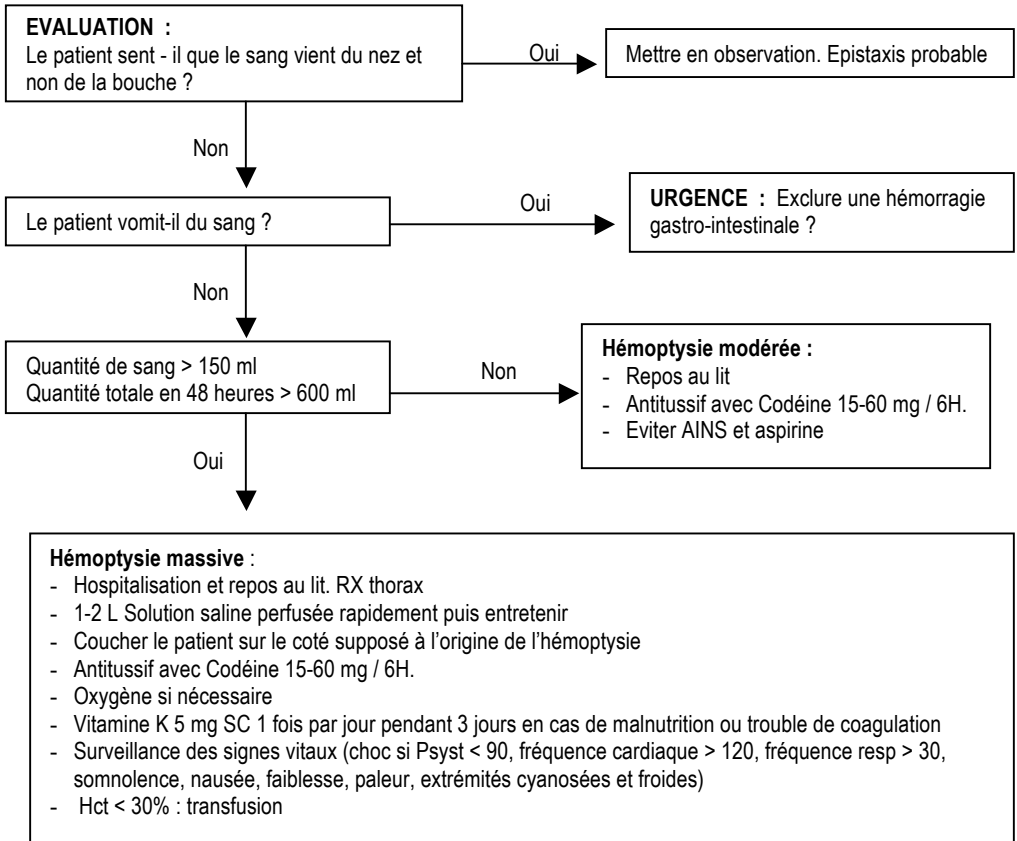
## PROTOCOLE 14 : SURVEILLANCE NUTRITIONNELLE

L'anorexie est définie comme l'absence d'appétit ou la perte de l'envie de manger. Il est important d'évaluer la durée de l'anorexie, l'ampleur et le rythme de la perte de poids, ainsi que tous les symptômes qui peuvent suggérer une étiologie (par ex. des nausées, vomissements, diarrhée, ictère). La pesée mensuelle fournit l'un des indicateurs les plus sensibles de la réponse à une thérapie antituberculeuse. Bien que beaucoup de patients perdent du poids pendant les quelques premières semaines d'un traitement par les antituberculeux de seconde intention, l'absence de reprise de poids ou une perte de poids continue au cours du traitement sont à considérer comme des urgences à traiter selon les indications du protocole

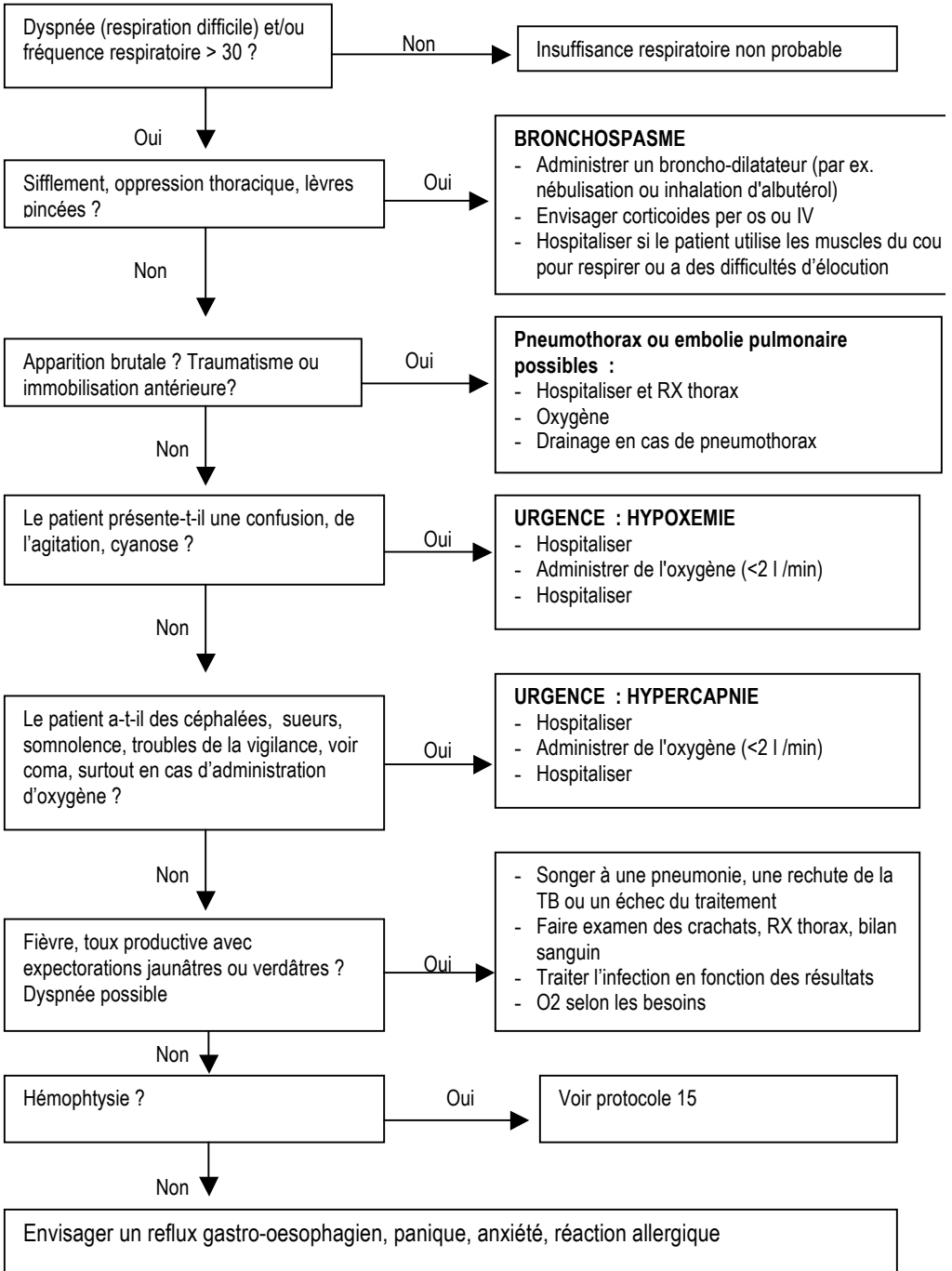


## PROTCOLE 15 : HEMOPTYSIE

L'hémoptysie est l'expectoration de sang provenant du larynx, de la trachée, des bronches ou des poumons. Parce que l'hémoptysie peut aller d'un crachat strié de sang à la perte d'une importante quantité de sang, il est essentiel de préciser l'importance quantitative de la perte de sang et le laps de temps pendant lequel elle s'est produite. Au cours d'un épisode d'hémoptysie, il convient d'établir rapidement et de noter la pression artérielle et les fréquences cardiaque et respiratoire. Tous les patients ayant des antécédents d'hémoptysie devront faire l'objet d'un groupage sanguin au début du traitement, une transfusion sanguine pouvant être nécessaire.



# PROTOCOLE 16: INSUFFISANCE RESPIRATOIRE





## PROTOCOLE 17: OXYGENOTHERAPIE

### Indications

- Traitement symptomatique de l'Insuffisance cardiaque ou respiratoire aigue
- Toute cause de détresse respiratoire aigue (fréquence respiratoire > 25, cyanose périphérique, Sa O<sub>2</sub> < 90%, pouls > 120)
- Traitement d'appoint symptomatique dans toutes les causes de choc (cardiogénique, allergique, septique...) et dans toutes les causes d'acidose métabolique (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 18 mmol/l)

### Comment utiliser l'O<sub>2</sub> ?

- Commencer si SaO<sub>2</sub> < 90% ou dans les situations de choc décrites ci-dessus, même si la SaO<sub>2</sub> > 90 %
- Vérifier la SaO<sub>2</sub> sous oxygène, augmenter ou réduire le débit progressivement, en essayant de maintenir une SaO<sub>2</sub> > 90%

### Administration de l'O<sub>2</sub>

- Lunettes nasales pour des débits de 1 à 6 litres par minute
- Masque à haute concentration si des débits supérieurs à 6 litres sont nécessaires.
- Changer ou nettoyer le dispositif d'oxygénothérapie tous les jours.

NB : Lorsque de hauts débits sont nécessaires, il est possible d'utiliser deux extracteurs en même temps, montés en Y

### Quand arrêter l'O<sub>2</sub> ?

- Quand la SaO<sub>2</sub> > 92% avec respiration en air ambiant
- Disparition des signes d'hypoxie tissulaire :
  - Tension normale
  - Bon pouls périphérique
  - Restauration de l'équilibre acide-base.
  - Disparition des signes de choc

### Dangers de l'oxygénothérapie :

1. Le plus sérieux : se méfier de trop forts débits d'O<sub>2</sub> en cas d'insuffisance respiratoire aigue ou chronique avec hypercapnie (élévation de la Pco<sub>2</sub> dans le sang artériel et acidose respiratoire). En cas d'insuffisance respiratoire, les signes d'hypercapnie sont :

- troubles de la vigilance, voir coma,
- sueurs
- encombrement bronchique avec toux absente ou inefficace.

Dans ce cas il faut maintenir un débit d'O<sub>2</sub> juste nécessaire pour une SaO<sub>2</sub> > à 90%, stimuler le patient et l'aspirer pour le désencombrer.

2. Toxicité pulmonaire en cas de trop forte concentration (ceci est surtout vrai en cas de ventilation mécanique par intubation trachéale)

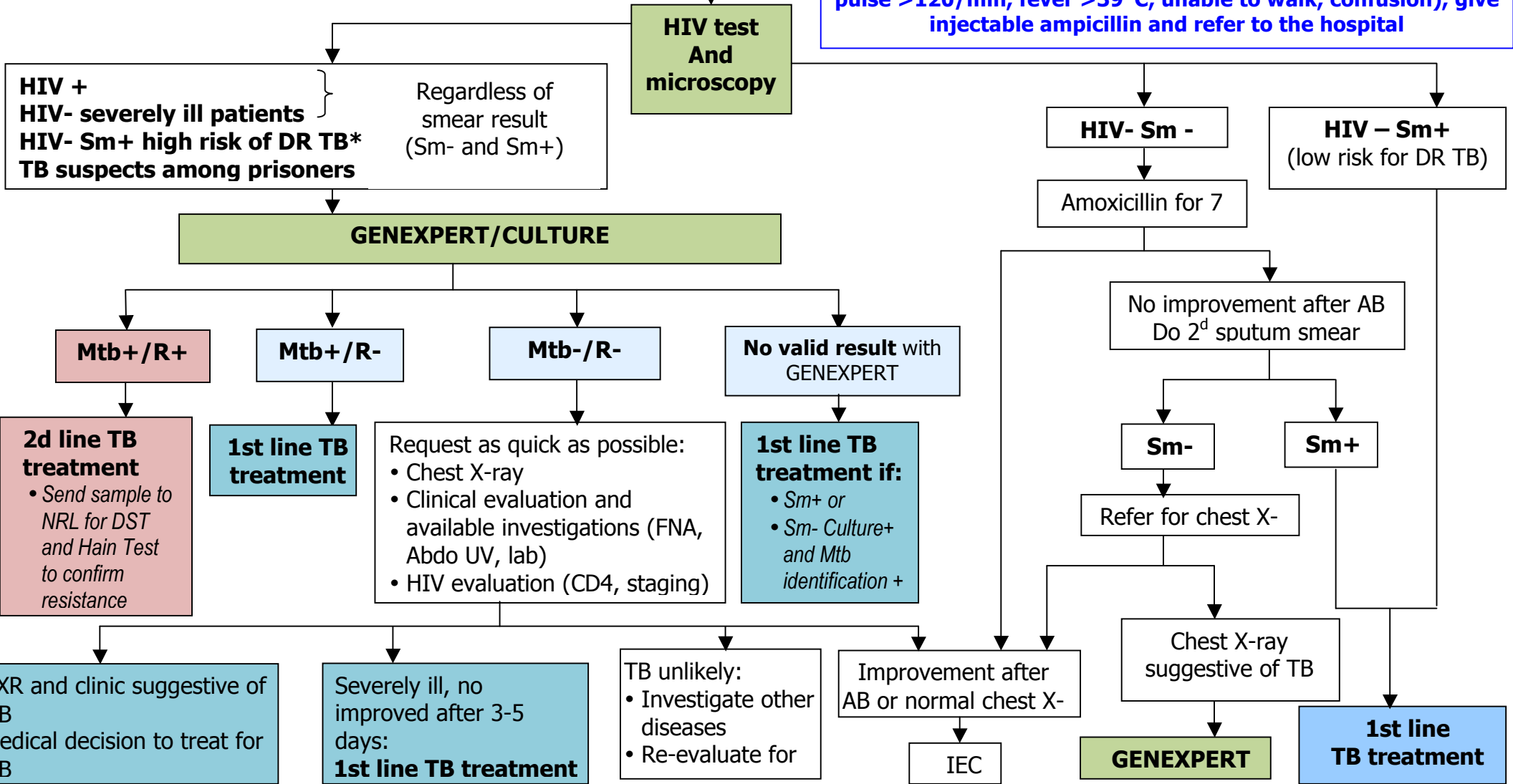
**Conclusion :** L' O<sub>2</sub> peut sauver la vie du patient en permettant de passer un cap aigu. Elle requiert une surveillance soigneuse clinique (état de conscience, pouls, rythme respiratoire, coloration des téguments, tension artérielle), et une surveillance régulière de la SaO<sub>2</sub> grâce à un saturimètre de pouls. (Ne pas oublier qu'en cas de vasoconstriction périphérique comme dans certains chocs septiques, le saturimètre ne peut donner une valeur fiable de la SaO<sub>2</sub>). Enfin, il faut toujours traiter la cause sous jacente de l'hypoxémie.

# DIAGNOSIS OF PULMONARY TB

**COUGH > 2 weeks**

**HIV+: Fever or night sweats > 3wks, weight loss > 3kg within the last 4 wks, contact with a known TB case**

**If danger signs (respiratory frequency >30 per minute, pulse >120/min, fever >39°C, unable to walk, confusion), give injectable ampicillin and refer to the hospital**



**\*High risk of DR TB: contacts of DR-TB cases, Sm+ among prisoners or health care workers, relapse or return after treatment interruption. GENEXPERT can only be used if the patient has not received TB therapy in the last 60 days**

