

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose

Module 4 : Traitement

**Traitement de la tuberculose
pharmacorésistante**



Organisation
mondiale de la Santé

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]

ISBN 978-92-4-001617-0 (version électronique)

ISBN 978-92-4-001618-7 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2020

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

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

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Citation suggérée. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

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

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

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

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

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

Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose

Module 4 : Traitement

**Traitement de la tuberculose
pharmacorésistante**

Table des matières

Remerciements	iv
Abréviations et acronymes	vii
Définitions	ix
Résumé d'orientation	xii
Introduction	1
Recommandations	4
Section 1. Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide.....	4
Section 2. Schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine.....	13
Section 3. Schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine.....	23
Section 4. Schéma thérapeutique bédaquiline, prétomanide et linézolide (BPaL) pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones.....	45
Section 5. Suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR par la culture.....	59
Section 6. Début du traitement antirétroviral chez les patients sous antituberculeux de deuxième intention.....	64
Section 7. Chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR.....	66
Section 8. Soins et soutien des patients atteints de tuberculose MR-RR.....	68
Lacunes de la recherche	80
Références bibliographiques	85
Tableau supplémentaire	100

Annexes en ligne (en anglais)

Annex 1: Methods and expert panels

Annex 2: Declarations of interest

Annex 3: GRADE evidence summary tables

Annex 4: GRADE evidence to decision tables

Annex 5: Summaries of unpublished data

Annex 6: Statistical analysis plans

Remerciements

Les recommandations et remarques figurant dans le présent module sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante sont le fruit d'efforts de collaboration de spécialistes de divers horizons ayant une grande expérience et une solide expertise dans les domaines de la politique de santé publique, de la gestion des programmes de lutte contre la tuberculose, ainsi que des soins et de la prise en charge des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante. Les recommandations ci-après ont été formulées à l'issue de plusieurs réunions du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) puis ont été regroupées dans le présent module. L'OMS exprime sa gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à ces efforts pour le temps qu'elles ont consacré et le soutien qu'elles ont apporté.

Recommandations pour la prise en charge et les soins de la tuberculose pharmacorésistante, mise à jour 2020

L'élaboration des lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose : le traitement de la tuberculose pharmacorésistante a été coordonnée et effectuée par Fuad Mirzayev avec le soutien de Medea Gegia, Lice Y. González-Angulo, Linh Nguyen et Kerri Viney, sous la supervision de Karin Weyer, Matteo Zignol et la direction générale de Tereza Kasaeva, Directrice du Programme mondial de l'OMS de lutte contre la tuberculose. Le Programme mondial de l'OMS de lutte contre la tuberculose remercie vivement tous les experts ayant contribué à l'élaboration de ces lignes directrices.

Groupe d'élaboration des lignes directrices

Le Groupe d'élaboration des lignes directrices était présidé par Holger J. Schünemann (président, spécialiste de la méthodologie GRADE : Cochrane Canada & McMaster University, Canada) et Rafael Laniado-Laborin (coprésident, clinicien, programme national de lutte contre la tuberculose, utilisateur final : Programme national de lutte contre la tuberculose et Comité Feu vert régional (rGLC) Mexique). Le GDG comptait parmi ses membres les experts suivants : Susan Abdel-Rahman (Pharmacologie, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique : Children's Mercy Kansas City, États-Unis d'Amérique) ; Erlina Burhan (clinicienne, utilisateur final : Department of Respiratory and Pulmonology, Persahabatan Hospital, Indonésie) ; Daniela Cirillo (spécialiste de laboratoire : Laboratoire de référence supranational de San Raffaele, Italie) ; Charles Daley (pneumologue, expert en tuberculose multirésistante : National Jewish Health, États-Unis d'Amérique) ; Geraint Gerry Rhys Davies (spécialiste des essais, pharmacologue : Université de Liverpool, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) ; Fernanda Dockhorn Costa Johansen (Programme national de lutte contre la tuberculose, utilisateur final, clinicienne : Centre de recours sur la tuberculose multirésistante du Ministère de la santé, Brésil) ; Kelly Dooley (pharmacologue clinique, chercheuse : Johns Hopkins University School of Medicine, États-Unis d'Amérique) ; Bernard Fourie (spécialiste en essais cliniques : Université de Pretoria, Afrique du Sud) ; Agnes Gebhard (agence technique, utilisateur final, clinicienne : KNCV Tuberculosis Foundation, Pays-Bas) ; Elmira Gurbanova (rGLC, clinicienne, utilisateur final : Centre de pneumologie, Université de Tartu, Estonie, CCOMS sur la tuberculose dans les prisons, Azerbaïdjan) ; Muhammad Amir Khan (représentant de la société civile ; Association for Social Development, Pakistan) ; Yuhong Liu (clinicien ; utilisateur final : Centre clinique sur la tuberculose, Centre chinois pour le contrôle et la prévention des maladies, Hôpital thoracique de Beijing, Centre collaborateur de l'OMS sur la recherche

et la formation en matière de tuberculose, Chine); Marian Loveday (scientifique spécialisée, santé maternelle : South African Medical Research Council, Afrique du Sud) ; Mahshid Nasehi (directeur de programme, utilisateur final : Programme national de lutte contre la tuberculose et la lèpre, Iran) ; Barend (Ben) Marais (pédiatre : The University of Sydney School of Medicine ; Australie) ; Iqbal Master (clinicien, médecin de la tuberculose multirésistante, utilisateur final : King George V Hospital ; Afrique du Sud) ; Alberto Mendoza (clinicien, utilisateur final : Programme national de lutte contre la tuberculose, Pérou) ; Beatrice Mutayoba (directrice de programme, utilisateur final : Programme national de lutte contre la tuberculose et la lèpre, Tanzanie) ; Payam Nahid (clinicien, expert en essais cliniques : University of California San Francisco - American Thoracic Society (ATS), États-Unis d'Amérique) ; Alberto Piubello (clinicien, médecin de la tuberculose multirésistante, utilisateur final : Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Niger) ; Maria Rodríguez (clinicienne, Programme national de lutte contre la tuberculose, utilisateur final : Centre de recours de la tuberculose multirésistante du Ministère de la santé, République dominicaine) ; Rohit Sarin (Agence technique, utilisateur final: National Institute of TB & Respiratory Disease (NITRD) ; Inde) ; Ingrid Schoeman (ancienne patiente atteinte de la tuberculose multirésistante : TB PROOF ; Afrique du Sud) ; Alena Skrahina (Programme national de lutte contre la tuberculose, médecin de la tuberculose multirésistante, utilisateur final : Centre républicain de recherche et de pratique pour la pneumologie et la tuberculose, Bélarus) ; Carrie Tudor (spécialiste des soins infirmiers, agence technique, utilisateur final : Conseil international des infirmières, Afrique du Sud) ; Debrah Vambe (Programme national de lutte contre la tuberculose, utilisateur final : Programme national de lutte contre la tuberculose, Eswatini) ; Andrew Vernon (expert en essais,, agence technique, utilisateur final : Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique, États-Unis d'Amérique) ; et Nguyen Viet Nhung (Programme national de lutte contre la tuberculose, utilisateur final : Programme national de lutte contre la tuberculose, Ministère de la santé, Vietnam).

Groupe d'examen externe

Nous remercions les membres suivants du Groupe d'examen externe : Edwin H. Herrera-Flores (clinicien, utilisateur final : Centre de recours pour la tuberculose multirésistante de Hospital Nacional, Arzobispo Loayza, Lima, Pérou) ; Lawrence Mbuagbaw (épidémiologiste, biostatisticien : Université McMaster, Canada) ; Mildred Fernando-Pancho (société civile, ancien patient de la tuberculose multirésistante : Philippines) ; Anna Marie Celine Garfin (utilisateur final, clinicienne : Programme national de lutte contre la tuberculose, Philippines) ; Giovanni Battista-Migliori (clinicien, chercheur : Société européenne des maladies respiratoires (ERS) Agent de liaison / ERS Centre collaborateur pour la tuberculose ; Institut Maugeri, Italie) ; Thato Mosidi (société civile, ancien patient de la tuberculose multirésistante : Afrique du Sud) ; Welile Sikhondze (clinicienne, chercheuse : Programme national de lutte contre la tuberculose, Eswatini) ; Ivan Solovic (clinicien, utilisateur final : Institut national de la tuberculose, les maladies pulmonaires et la chirurgie thoracique, Slovaquie) ; Carlos Torres (agence technique ; utilisateur final ; clinicien : Latin American Thoracic Society ; Colombie) ; Guy Marks (agence technique, utilisateur final, clinicien, chercheur : Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Australie) ; Bhabana Shrestha (clinicienne, utilisateur final : Nepal Anti TB Association, Népal) ; Zarir Udawadia (clinicien, utilisateur final : Hinduja Hospital MDR-TB referral centre, Breach Candy Hospital et Parsee General Hospitals, Mumbai, Inde) ; Amanullah Farhana (pédiatre, néphrologue pédiatrique : Institute for Research and Development (IRD), Pakistan) ; Mathilde Jachym (clinicienne, pneumologue : Sanatorium, France) ; Lliisa Chen (chercheuse : Curry International Tuberculosis Center, États-Unis d'Amérique) ; Heather Alexander (agence fédérale, partenaire technique : International Laboratory Branch, Division of Global HIV and Tuberculosis, US CDC, États-Unis d'Amérique) ; Sarabjit Singh Chadha (agence technique : Global Drug Initiative (GDI) Working Group ; Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Inde) ; Anuj K. Bhatnagar (clinicien, chercheur : Rajan Babu Institute for Pulmonary Medicine and Tuberculosis, Inde) ; Andrei Maryandyshev (clinicien : Université médicale d'Etat du Nord, Arkhangelsk, Fédération de Russie).

Examineurs chargés d'évaluer les données

L'OMS tient également à souligner le travail effectué par les examinateurs de données suivants : Richard Menzies (examineur principal des données : Faculté de médecine de l'Université McGill, Canada) ; Jonathon R. Campbell (épidémiologiste, économiste de la santé : Faculté de médecine de l'Université McGill, Canada) ; Nicholas Winters (assistant de recherche : Faculté de médecine de l'Université McGill, Canada) ; Emily Ann Kendall (professeure assistante de médecine : Johns Hopkins University School of Medicine ; États-Unis d'Amérique) ; Amrita Daftary (scientifique en santé comportementale : Dahdaleh Institute for Global Health Research, Université de York, Canada) ; Gabriela Gomez (économiste de la santé : London School of Hygiene and Tropical Medicine ; Royaume-Uni) ; Stephanie Law (spécialiste en recherche qualitative : Université McGill, Canada) ; et Rada Savic (spécialiste en bio-ingénierie et pharmacocinétique/ pharmacodynamique : University of California San Francisco, États-Unis d'Amérique).

Observateurs et partenaires externes

Draurio Barreira Cravo Neto (directeur technique, Tuberculose : Unitaïd, Suisse) ; YaDiul Mukadi (conseiller technique : Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), États-Unis d'Amérique) ; Mohammed Yassin (conseiller principal sur les maladies, tuberculose : Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Suisse) ; Brian Kaiser (fonctionnaire technique : Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments du Partenariat Halte à la tuberculose, Suisse) ; Kitty Van Weezenbeek (directrice exécutive : KNCV TB Foundation ; Pays-Bas) ; Francis Varaine (chef de projet, Projet EndTB : Médecins Sans Frontières, France) ; Eugene Sun (responsable de la recherche et du développement : Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux, États-Unis d'Amérique) ; Norbert Ndjeka (directeur, Drug-Resistant TB, TB & HIV: Department of Health of the Republic of South Africa, Afrique du Sud) ; Blessi Kumar (représentant de la société civile : Global Coalition of TB Activists, Inde) ; Tamara Lotfi (spécialiste de la méthode GRADE: Université américaine de Beyrouth, Liban) ; et Anisa Hajizadeh (stagiaire en méthode GRADE : Université McMaster ; Canada).

Comité d'orientation de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices

Le Comité d'orientation de l'OMS pour l'élaboration des présentes lignes directrices était composé des personnes suivantes : Fuad Mirzayev (directeur), Dennis Falzon, Medea Gegia, Lice González-Angulo, Ernesto Jaramillo, Alexei Korobitsyn, Linh Nhat Nguyen, Kerri Viney, Karin Weyer, Matteo Zignol du Programme mondial de l'OMS de lutte contre la tuberculose ; Corinne Simone Collette Merle du Programme spécial de l'OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) ; Lorenzo Moja de l'unité Sélection des médicaments, propriété intellectuelle et accessibilité / Médicaments essentiels de l'OMS ; Andreas Alois Reis de Ethique de la santé et gouvernance de l'OMS ; et Satvinder (Vindi) Singh des programmes mondiaux de l'OMS de lutte contre le VIH, l'hépatite et les infections sexuellement transmissibles / Traitement, soins et prestation de services. Le texte du présent module sur la prise en charge et les soins de la tuberculose pharmacorésistante a été rédigé par Lice González-Angulo et Kerri Viney.

Financement

L'OMS remercie l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), la Facilité internationale d'achat de médicaments (UNITAID) et la Fédération de Russie pour leur soutien financier au processus d'élaboration des lignes directrices.

Abréviations et acronymes

aDSM	système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux
DIPa	données individuelles des patients adultes
EI	événement indésirable
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
ORa	odds ratio ajusté
DRa	différence de risques ajustée
TAR	traitement antirétroviral
ASAT	aspartate aminotransférase
ATS	American Thoracic Society
BPaL	Bédaquiline, prêtomanide et linézolide
CDC	Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique
LC	limites de confiance (95 %)
SNC	système nerveux central
DALY	années de vie ajustées sur l'incapacité
DI	déclaration d'intérêts de l'OMS
DOT	traitement directement observé
DST	test de sensibilité aux médicaments
GEE	Groupe d'examen externe
ADF	Association (de médicaments) à dose fixe
GDF	Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRC	Comité d'examen des directives de l'OMS
GTB	Programme mondial de l'OMS de lutte contre la tuberculose
HALT	Étude sur l'hépatite et l'infection tuberculeuse latente
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
(H)REZ	(isoniazide)–rifampicine–éthambutol–pyrazinamide
Tuberculose Hr	tuberculose confirmée résistante à l'isoniazide, sensible à la rifampicine
DIP	données individuelles des patients
MA-DIP	méta-analyse des données individuelles des patients
IQR	intervalle interquartile
ITT	intention de traiter
LPA	hybridation inverse sur bandelette (line probe assay en anglais)
ITL	infection tuberculeuse latente

Tuberculose MR	tuberculose multirésistante
Tuberculose MR-RR	Tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine
OR	odds ratio
PICO	Population, intervention, comparaison, résultat (<i>population, intervention, comparator and outcomes</i> en anglais)
PK/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamique
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
ECR	essai contrôlé randomisé
Tuberculose RR	Tuberculose résistante à la rifampicine
EIG	évènement indésirable grave
SAT	traitement auto-administré ou traitement non surveillé
ASAT	aspartate aminotransférase
SMS	service de minimessages (message texte de téléphone mobile)
Union	Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
USAID	Agence des États-Unis pour le développement international
US NIH(NIAID)	United States National Institutes of Health (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)
VOT	Traitement sous observation vidéo
OMS	Organisation mondiale de la Santé
Tuberculose UR	Tuberculose ultrarésistante

Abréviations des médicaments antituberculeux

Am	amikacine	Lfx	lévofloxacine
Amx-Clv	amoxicilline - acide clavulanique	Lzd	linézolide
Bdq	bédaquiline	Mfx	moxifloxacine
Cfz	clofazimine	Mpm	méropénème
Cm	capréomycine	Pa	prétomanide
Cs	cyclosérine	PAS	acide para-aminosalicylique
Dlm	délamanide	Pto	prothionamide
E	éthambutol	R	rifampicine
Eto	éthionamide	S	streptomycine
Gfx	gatifloxacine	T	thioacétazone
Hh	isoniazide à forte dose	Trd	térizidone
Imp-Cln	imipénème-cilastatine	Z	pyrazinamide
Km	kanamycine		

Définitions

Les **tests de sensibilité aux médicaments** (DST) font référence à des tests *in vitro* utilisant des méthodes génotypiques moléculaires pour déterminer la sensibilité ou des techniques phénotypiques pour détecter les mutations conférant la résistance à un médicament.¹

Tuberculose étendue (ou avancée) : présence d'un syndrome cavitair bilatéral ou de lésions étendues du parenchyme sur la radiographie thoracique. Chez les enfants de moins de 15 ans, la maladie avancée est généralement définie par la présence de cavités ou de maladie bilatérale sur la radiographie thoracique.

Tuberculose extrapulmonaire sévère : présence de tuberculose miliaire ou de méningite tuberculeuse. Chez les enfants de moins 15 ans, les formes extrapulmonaires de la maladie autres que les adénopathies (ganglions périphériques ou masse médiastinale isolée sans compression) sont considérées comme graves (adaptées de Wiseman et al., 2012).²

La **tuberculose résistante à l'isoniazide (TB-Hr)** est due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à l'isoniazide et sensibles à la rifampicine.

Les schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR sont utilisés pour le traitement de la tuberculose MR-RR, durent 18 mois ou plus et sont conçus en utilisant une hiérarchie des médicaments recommandés pour inclure un nombre minimum de médicaments considérés comme efficaces en fonction des formes de résistance aux médicaments ou des antécédents des patients. Les caractéristiques et les indications de ces schémas thérapeutiques sont abordées plus en détail dans la Section 3 des présentes lignes directrices sous la rubrique Recommandations.

La **tuberculose multirésistante** est due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes au moins à la rifampicine et à l'isoniazide.

Un **nouveau cas** est défini comme la survenue d'un épisode nouvellement enregistré de tuberculose chez un patient qui n'a jamais été traité contre cette maladie ou qui a pris des médicaments antituberculeux pendant moins d'un mois.

La **polyrésistance** désigne la résistance à plus d'un médicament antituberculeux de première intention, autre que l'isoniazide et la rifampicine.

Un **cas précédemment traité** fait référence à un patient qui a reçu dans le passé un mois ou plus de traitement par des antituberculeux. Les cas précédemment traités peuvent avoir été traités avec un schéma thérapeutique de première intention pour la tuberculose sensible aux médicaments ou un schéma de deuxième intention pour les formes pharmacorésistantes (p. ex. schéma thérapeutique plus court pour la tuberculose-MR).

¹ Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (WHO/HTM/TB/2014.11 ; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf (consulté le 15 février 2019). Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11 ; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf (consulté le 15 février 2019).

² Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et coll. A Proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(4):347–52.

La **tuberculose résistante à la rifampicine** (tuberculose RR) est due à des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à la rifampicine. Ces souches peuvent être sensibles ou résistantes à l'isoniazide (c.-à-d. la tuberculose MR) ou résistantes à d'autres médicaments antituberculeux de première ou deuxième intention. Dans les présentes lignes directrices et ailleurs, les cas de tuberculose MR et de tuberculose RR sont souvent regroupés sous la dénomination tuberculose MR-RR et sont éligibles à un traitement par des schémas contre la tuberculose MR.

Un **médicament antituberculeux de deuxième intention** est un agent utilisé pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Certains médicaments de première intention utilisés pour traiter la tuberculose sensibles aux médicaments – éthambutol, isoniazide et pyrazinamide – peuvent également être utilisés dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR. La streptomycine est maintenant considérée comme un médicament de deuxième intention contre la tuberculose et n'est utilisée que comme substitut à l'amikacine lorsque cette dernière n'est pas disponible ou en cas de résistance confirmée mais de sensibilité confirmée à la streptomycine, et lorsqu'un schéma thérapeutique entièrement oral ne peut être constitué.

Les **effets indésirables graves** (EIG), sont les effets indésirables (EI) entraînant la mort ou une expérience potentiellement mortelle, une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, une invalidité persistante ou importante ou une anomalie congénitale. Les EIG qui n'entraînent pas immédiatement l'un de ces résultats mais qui nécessitent une intervention pour éviter qu'un tel résultat ne se produise sont inclus. Les EIG peuvent nécessiter une intervention drastique, telle que l'arrêt du médicament suspecté d'en être la cause.

Un **schéma thérapeutique plus court contre la tuberculose MR** fait référence à un traitement de la tuberculose MR-RR d'une durée de 9 à 12 mois, qui est en grande partie normalisé, et dont la composition et la durée sont très proches de celui pour lequel il existe des données attestées issues de différents contextes.

Les catégories de **résultats thérapeutiques** utilisées dans les présentes lignes directrices et le terme **rechute** ont été appliqués selon les définitions approuvées par les programmes de lutte contre la tuberculose, sauf indication contraire.³

Tuberculose ultrarésistante⁴ : tuberculose résistante à une fluoroquinolone et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (capréomycine, kanamycine et amikacine), en plus de la multirésistance.

³ Définitions et cadre de notification pour la tuberculose – révision 2013. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2 ; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110724/9789242505344_fre.pdf, consulté le 15 février 2019). Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 2005;9(6):640–5.

⁴ La définition actuelle de la tuberculose UR devra probablement être modifiée compte tenu du retrait progressif des produits injectables, de l'anticipation des schémas de résistance qui correspondent davantage aux schémas thérapeutiques actuels et futurs, et de la prise en compte des progrès en matière de méthodes diagnostiques et de tests de sensibilité aux médicaments. Les modifications à apporter à la définition de la tuberculose UR feront l'objet d'une consultation d'experts à l'avenir et seront incluses dans les guides révisés de l'OMS sur la surveillance et la notification. Le choix de schémas thérapeutiques appropriés pour les patients avec une tuberculose MR ainsi qu'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones (dite « pré-UR ») est de plus en plus important et réalisable grâce aux rapides progrès réalisés en matière de tests moléculaires de sensibilité aux médicaments.

La **recherche opérationnelle** ou la recherche sur la mise en œuvre est définie comme l'utilisation de techniques de recherche systématiques pour la prise de décisions programmatique en vue d'obtenir un résultat spécifique.⁵ Aux fins du présent document, elle peut également être décrite comme une recherche appliquée visant à développer le socle des connaissances essentielles sur lequel se fonde l'adoption efficace, durable et intégrée des interventions au sein d'un système de santé, afin d'améliorer la santé ou les résultats des patients. Elle porte sur l'écart de connaissances entre l'efficacité et la pratique actuelle pour développer les plus grandes avancées dans la lutte contre les maladies.⁶ La recherche opérationnelle fournit également aux décideurs des informations leur permettant d'améliorer les performances de leurs programmes de santé.⁷

⁵ 1 Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC (2008) Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health 8: 343

⁶ Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et Organisation mondiale de la Santé (2007) Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Genève : Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme

⁷ Expanding Capacity for Operations Research in Reproductive Health: Summary Report of a Consultative Meeting, OMS, Genève, Suisse, December 10–12, 2001, © Organisation mondiale de la Santé 2003

Résumé d'orientation

Les souches de tuberculose résistantes aux médicaments sont plus difficiles à traiter que celles qui sont sensibles aux médicaments et constituent un défi majeur pour les patients, les soignants et les services de santé. En outre, l'augmentation de la tuberculose pharmacorésistante menace les progrès réalisés à l'échelle mondiale vers les cibles fixées par la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il est donc essentiel de continuer à formuler des recommandations reposant sur des bases factuelles pour le traitement et les soins des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante, en s'appuyant sur les données les plus récentes et les plus complètes disponibles. Ces dix dernières années, l'OMS a formulé et publié des recommandations reposant sur des bases factuelles pour le traitement et les soins des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante. Ces recommandations stratégiques ont été présentées dans de précédents documents de l'OMS.⁸ Plus récemment, l'OMS a lancé un processus d'unification des lignes directrices à la demande d'États Membres afin de faciliter le transfert des politiques au niveau des pays. Les premières recommandations formulées pour la prise en charge et les soins de la tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR-RR) ont été publiées en 2019 sous la forme de lignes directrices unifiées de l'OMS (voir encadré 1) sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante¹¹. Aujourd'hui, l'unification des recommandations de l'OMS sur la tuberculose et la tuberculose pharmacorésistante a été élargie afin de mieux décrire le parcours que suivra un patient lorsqu'il est exposé à des souches résistantes de *M. tuberculosis*, lorsque l'infection a évolué vers la tuberculose-maladie et qu'il est identifié par le système de santé et orienté vers un traitement contre la tuberculose pharmacorésistante. Les orientations figurant dans ce module se concentrent sur ce dernier point, décrivant les recommandations spécifiques de l'OMS sur la prise en charge thérapeutique globale, les soins et le suivi des patients atteints de tuberculose MR-RR. Elles présentent donc les recommandations formulées par différents groupes d'élaboration des lignes directrices (GDG) constitués par l'OMS, en utilisant l'approche GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) pour résumer les données et formuler des recommandations stratégiques accompagnées de remarques. Toutefois, elles intègrent également de nouvelles recommandations qui ont été formulées en novembre 2019 sur la base de nouvelles données portées à la connaissance de l'OMS sur des schémas thérapeutiques plus courts contre la tuberculose MR-RR, l'utilisation du schéma bédaquiline, prétomanide et linézolide pour les patients atteints de tuberculose MR-RR et de résistance supplémentaire aux fluoroquinolones, l'utilisation de la bédaquiline au-delà de six mois, l'utilisation de la bédaquiline pendant la grossesse ainsi que l'utilisation concomitante de bédaquiline et délamanide. En particulier, ce module est axé sur les recommandations de santé publique relatives à l'utilisation de schémas thérapeutiques efficaces contre la tuberculose pharmacorésistante, et notamment : les schémas pour la tuberculose résistante à l'isoniazide ; les schémas plus courts entièrement oraux contre la tuberculose MR-RR ; les schémas plus longs contre la tuberculose MR-RR ; le suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR ; le début du traitement antirétroviral chez les patients sous médicaments antituberculeux de deuxième intention ; la chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR ; et les mesures de soins et de soutien pour les patients atteints de tuberculose MR-RR. En outre, dans le but d'informer la communauté mondiale des principales lacunes et des domaines de recherche à traiter pour guider l'élaboration de recommandations reposant sur des bases factuelles, l'OMS a décrit les priorités de recherche qui nous permettront d'acquérir des connaissances sur les états de santé atteignables, sur la base de données probantes.

⁸ WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7 ; <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>, consulté le 6 mars 2020).

L'objectif de la présente mise à jour est de fournir des informations factuelles sur les principaux domaines qui serviront de base pour l'utilisation de nouveaux schémas thérapeutiques entièrement oraux, l'élargissement des indications pour les nouveaux médicaments antituberculeux – c'est-à-dire utilisation concomitante [bédaquiline et délamanide] et prolongée [bédaquiline] – ainsi que l'évaluation de l'utilisation [de la bédaquiline] dans des populations spéciales, mais aussi de remplacer les précédentes orientations. Dans ce document actualisé, les parties prenantes pourront distinguer les anciennes recommandations qui restent valides, celles qui ont été mises à jour et celles qui ont été récemment formulées sur la base d'études supplémentaires, en tenant compte de l'éventail des avantages connus et des préjudices potentiels, des exercices de modélisation et d'autres données pour guider le processus décisionnel.

Les recommandations ci-incluses font partie des *WHO Consolidated Guidelines for the Management and Care of TB and Drug-Resistant TB* et sont principalement destinées aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT), aux organismes de santé publique et à d'autres groupes clés intervenant dans la planification, la mise en œuvre et le suivi des activités pour la gestion programmatique de la tuberculose pharmacorésistante.

Encadré 1 : Recommandations de l'OMS en matière de traitement intégrées au présent module sur la prise en charge et les soins de la tuberculose pharmacorésistante

- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).
- WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
- Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient - Mise à jour 2017. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).
- WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).
- WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7)

Les méthodes utilisées pour élaborer et formuler les recommandations étaient conformes aux normes de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices et étaient fondées sur l'examen des données mises à jour, avec des informations supplémentaires sur les valeurs et les préférences, la faisabilité, l'acceptabilité et le coût. L'approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) a été utilisée pour évaluer le niveau de certitude quant à l'estimation de l'effet (qualité des données) comme étant élevé, moyen, faible ou très faible et pour déterminer la force des recommandations (forte ou conditionnelle).

Recommandations actuelles de l'OMS sur le traitement et les soins pour la tuberculose pharmacorésistante

Les présentes recommandations sur le traitement et les soins pour la tuberculose pharmacorésistante sont tirées de précédentes lignes directrices de l'OMS (**Encadré 1**) ainsi que d'un récent exercice d'élaboration de lignes directrices de l'OMS mené fin 2019, et remplacent désormais les lignes directrices unifiées de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante publiées en 2019.

Ce module contient des recommandations sur les schémas thérapeutiques pour la tuberculose résistante à l'isoniazide (Tuberculose Hr) et la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine (MR-RR), y compris les schémas plus courts et plus longs entièrement oraux pour la tuberculose MR-RR, le suivi des patients sous traitement, la programmation du traitement antirétroviral (TAR) chez les patients VIH-positifs avec une tuberculose MR-RR, le recours à la chirurgie pour les patients recevant un traitement contre la tuberculose MR, ainsi que des modèles de soutien et de soins aux patients présentés ci-dessous.

1. Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide

1.1 Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, le traitement par rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et lévofloxacine est recommandé pour une durée de 6 mois (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

1.2 Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres agents injectables au schéma thérapeutique (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

2. Schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, pour la tuberculose multirésistante et résistante et la rifampicine

2.1 Un schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine confirmée (MR-RR) qui n'ont pas été exposés au traitement avec des médicaments antituberculeux de deuxième intention pendant plus d'un mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

3. Schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine

3.1 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, les trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B doivent être inclus afin de débiter le traitement avec au moins quatre antituberculeux susceptibles d'être efficaces, et qu'au moins trois médicaments soient inclus pour le reste du traitement si la bédaquiline est arrêtée. Si seulement un ou deux médicaments du groupe A sont utilisés, les deux médicaments du groupe B doivent être inclus. Si le schéma thérapeutique ne peut pas être composé de médicaments des seuls groupes A et B, des médicaments du groupe C sont ajoutés pour le compléter (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.2 La kanamycine et la capréomycine ne doivent pas être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.3 La lévofloxacine ou la moxifloxacine doivent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous les schémas plus longs (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*).

3.4 La bédaquiline doit être incluse dans les schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 18 ans ou plus (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*). La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 6 à 17 ans (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.5 Le linézolide doit être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*).

3.6 La clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone peuvent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

3.7 L'éthambutol peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

3.8 Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients de 3 ans et plus atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*).

3.9 Le pyrazinamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

3.10 L'imipénème–cilastatine ou le méropénème peuvent être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

3.11 L'amikacine peut être incluse dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR âgés de 18 ans ou plus sous des schémas thérapeutiques plus longs lorsque la sensibilité a été démontrée et que des mesures adéquates pour surveiller les réactions indésirables peuvent être garanties. Si l'amikacine n'est pas disponible, la streptomycine peut la remplacer dans les mêmes conditions (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.12 L'éthionamide ou le prothionamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.13 L'acide p-aminosalicylique peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.14 L'acide clavulanique ne doit pas être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation forte contre l'utilisation, faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.15 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée totale de traitement de 18 à 20 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.16 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée totale de traitement de 15 à 17 mois après conversion de culture moins est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

3.17 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs contenant de l'amikacine ou de la streptomycine, une phase intensive de 6-7 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

4. Schéma thérapeutique bédaquiline, prétomanide et linézolide pour la tuberculose multirésistante avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones

4.1 Un schéma thérapeutique d'une durée de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, prétomanide et linézolide (schéma BPaL utilisé dans l'étude Nix-TB) peut être utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle chez les patients atteints de tuberculose MR avec une résistance aux fluoroquinolones (avec ou sans résistance aux agents injectables) qui n'ont pas été exposés au préalable à la bédaquiline et au linézolide pendant plus de deux semaines (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

5. Suivi de la réponse des patients atteints de tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine

5.1 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, la réalisation d'une culture d'expectorations en plus de l'examen microscopique de frottis est recommandée pour surveiller la réponse au traitement. Il est souhaitable que la culture d'expectorations soit répétée chaque mois (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de la précision des tests*).

6. Début du traitement antirétroviral chez les patients sous antituberculeux de deuxième intention

6.1 Le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients VIH-positifs avec une tuberculose pharmacorésistante nécessitant des antituberculeux de deuxième intention, quel que soit le nombre de cellules CD4, le plus tôt possible (dans les 8 premières semaines) après le début du traitement antituberculeux (*recommandation forte, données de très faible qualité*).

7. Chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR

7.1 Chez les patients atteints de tuberculose RR ou de tuberculose MR, la résection pulmonaire partielle réglée (lobectomie ou résection en coin) peut être utilisée parallèlement à un schéma recommandé contre la tuberculose MR (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

8. Soins et soutien des patients atteints de tuberculose MR-RR

8.1 Une éducation sanitaire et des conseils relatifs à la maladie et à l'observance du traitement doivent être fournis aux patients sous traitement de la tuberculose (*recommandation forte, certitude moyenne quant aux données*).

8.2 Un ensemble d'interventions sur l'observance du traitement peut être proposé aux patients sous traitement de la tuberculose parallèlement à la sélection d'une option d'administration du traitement adaptée (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*).

8.3 Une ou plusieurs des interventions suivantes pour l'observance du traitement (complémentaires et qui ne s'excluent pas mutuellement) peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux ou aux prestataires de soins de santé :

- a) aides au suivi du traitement et/ou moniteurs numériques de médicaments ; (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*) soutien matériel du patient (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données*) ;
- b) soutien psychologique du patient (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*) ;
- c) éducation du personnel (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*).

8.4 Les options d'administration du traitement suivantes peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux :

- a) Le traitement directement observé (DOT) en communauté ou à domicile est recommandé plutôt que le DOT en établissement de santé ou le traitement non supervisé (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données*).
- b) Le DOT administré par des non-professionnels ou des agents de santé est recommandé plutôt que le DOT administré par les membres de la famille ou un traitement non supervisé (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).
- c) Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand les technologies de communication vidéo sont disponibles et qu'il peut être organisé et mis en œuvre par les agents de santé et les patients (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

8.5 Les patients atteints de tuberculose MR doivent être traités principalement dans des services de soins ambulatoires plutôt que dans des services d'hospitalisation (*recommandation conditionnelle, très faible qualité des données*).

8.6 Un modèle de soins décentralisé est recommandé par rapport à un modèle centralisé pour les patients sous traitement pour la tuberculose multirésistante (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

Principales modifications apportées aux orientations dans la présente mise à jour

(voir aussi [Tableau supplémentaire](#))

- Une recommandation sur les schémas thérapeutiques plus courts pour la tuberculose MR-RR a été mise à jour. Le schéma plus court recommandé sous condition dans cette mise à jour comprend : 6 Bdq avec 4-6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E alors que, dans les orientations précédentes, le schéma plus court se composait comme suit : 4-6 Am-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/ 5 Mfx-Cfz-Z-E. Le schéma plus court est recommandé comme un ensemble normalisé. De nouvelles informations ont été incluses dans ces lignes directrices ([Section 2](#)) sur l'utilisation de ce schéma plus court, y compris des considérations liées à la mise en œuvre pour les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.
- Un nouveau schéma de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide a été recommandé sous condition pour les patients atteints de tuberculose MR-RR et de résistance supplémentaire aux fluoroquinolones, dans des conditions de recherche opérationnelle uniquement. Une nouvelle section ([Section 4](#)) a été ajoutée à ces lignes directrices pour décrire les données qui ont été évaluées par rapport à ce schéma, à la population éligible et aux conditions d'utilisation dans le cadre d'études de recherche opérationnelle.
- Des orientations supplémentaires sur l'innocuité de l'utilisation prolongée de la bédaquiline (au-delà de six mois), l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide et l'utilisation de la bédaquiline pendant la grossesse figurent dans la partie sur les schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR dans la [Section 3](#). Le classement des médicaments dans les groupes A, B et C n'a pas changé depuis la publication des dernières lignes directrices par l'OMS en 2018.
- Le contenu des lignes directrices a été mis à jour, en citant les références actuelles et les dernières données disponibles, y compris des données non publiées sur le rapport coût-efficacité, l'innocuité et les préférences des patients pour le traitement.
- Les lacunes de la recherche ont été mises à jour pour rendre compte des dernières données examinées.

Introduction

La tuberculose pharmacorésistante reste un problème de santé publique qui a de lourdes conséquences sur les patients, les collectivités et les systèmes de santé. Selon de récentes estimations mondiales, il y a eu environ un demi-million de nouveaux cas de tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR-RR) en 2018, moins de 40 % de la charge estimée ayant été notifiée et 32 % des cas auraient débuté un traitement de deuxième intention (1). Les schémas thérapeutiques actuels pour les patients atteints de tuberculose MR-RR sont toujours loin d'être satisfaisants. Non seulement ils durent plus longtemps, impliquent une lourde charge médicamenteuse et contiennent des médicaments avec un profil de toxicité important, mais en plus les patients peuvent développer des événements indésirables graves et avoir des issues thérapeutiques moins bonnes que celles associées au traitement des formes de tuberculose sensibles aux médicaments. À l'échelle mondiale, malgré une augmentation des taux de succès thérapeutique, près de 15 % des patients atteints de tuberculose MR-RR meurent de la maladie, et 26 % des décès sont observés chez des patients atteints de tuberculose ultrarésistante (UR) (1).

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS regroupe actuellement toutes les recommandations actuelles en un ensemble de lignes directrices unifiées sur la tuberculose. Ces lignes directrices unifiées contiendront des recommandations relatives à tous les domaines liés à la gestion programmatique de la tuberculose, y compris, mais sans s'y limiter, le dépistage, le traitement préventif, le diagnostic, le soutien aux patients ainsi que le traitement de la tuberculose pharmacosensible et pharmacorésistante. Elles se composeront de modules spécifiques à chaque domaine programmatique. Le présent module porte sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante et présente des recommandations de l'OMS qui ont été récemment formulées et publiées pour la première fois en 2020 ainsi que les recommandations existantes qui ont déjà été publiées dans d'autres lignes directrices de l'OMS ayant appliqué l'approche GRADE.

Structure du document

Le présent document comprend huit grandes sections portant sur différents aspects du traitement de la tuberculose pharmacorésistante.

- La **section 1** porte sur le traitement de la tuberculose résistante à l'isoniazide ;
- la **section 2** sur les schémas thérapeutiques plus courts (durée de 9 à 12 mois) pour la tuberculose MR-RR ;
- la **section 3** contient des informations sur la composition et la durée des schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR et pour les patients avec des profils de résistance supplémentaire ;
- tandis que la **section 4** porte sur le schéma bédaquiline, prétomanide et linézolide pour les patients avec une tuberculose MR-RR et une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones.
- La **section 5** traite du suivi des patients ;
- la **section 6** de l'utilisation du traitement antirétroviral pour les personnes vivant avec le VIH ;
- la **section 7** décrit le rôle de la chirurgie pour les patients atteints de tuberculose MR-RR ;
- et enfin la **section 8** décrit le rôle crucial du soutien aux patients.

Chaque section comprend les recommandations actuelles de l'OMS, ainsi que des informations supplémentaires concernant les données sur lesquelles reposent ces recommandations, un résumé des analyses qui ont été effectuées sur la base des données probantes, des considérations liées aux sous-groupes spécifiques, ainsi que des considérations sur le suivi et l'évaluation et la mise en

œuvre. Les lacunes de recherche identifiées pour les sections sont présentées à la fin du présent document, tandis que les annexes en ligne comprennent plus de détails sur les méthodes, les groupes d'élaboration des lignes directrices, les analyses, les données non publiées et les plans d'analyse statistique. Chaque section reflète les discussions qui ont eu lieu au sein des groupes d'élaboration des lignes directrices ces dernières années. Des informations supplémentaires sur la prise en charge de la tuberculose MR-RR sont présentées dans le chapitre correspondant du Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose (*WHO Operational Handbook on Tuberculosis*), un document distinct conçu pour contribuer aux efforts de mise en œuvre, disponible sur le site Web de l'OMS. Finalement, le Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose remplacera le document intitulé *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*.

Contexte

Le traitement efficace de la tuberculose, y compris ses formes pharmacorésistantes, dépend de l'utilisation de plusieurs médicaments administrés de façon concomitante pendant une durée adaptée. D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années pour identifier des médicaments plus efficaces et plus sûrs ainsi que des schémas thérapeutiques plus courts. Le développement de nouveaux antituberculeux ainsi que l'utilisation de médicaments repositionnés tels que le linézolide et la clofazimine constituent une véritable évolution, cependant les schémas pour la tuberculose pharmacorésistante continuent à poser des problèmes d'innocuité, doivent durer plus longtemps et font peser une lourde charge sur les systèmes de santé. Depuis les années 1990, l'Organisation mondiale de la Santé évalue régulièrement les données sur l'utilisation de compositions pharmaceutiques spécifiques et l'association de différentes durées de traitement (2-12). Les patients présentant des formes de pharmacorésistance étaient souvent traités pendant 20 mois ou plus. Un schéma thérapeutique plus court normalisé, d'une durée de 9 à 12 mois, a été recommandé en 2016 pour les patients atteints de souches de la tuberculose MR-RR non résistantes aux fluoroquinolones ou aux agents injectables de deuxième intention, tandis que les schémas plus longs de 18 à 20 mois restaient une option pour les patients qui ne pouvaient bénéficier du traitement plus court. Les modifications apportées par la suite à ces schémas thérapeutiques ont conduit l'OMS à examiner de nouvelles données et à formuler des recommandations révisées, mettant en balance l'efficacité et la nocivité, sur l'utilisation de schémas thérapeutiques plus longs entièrement oraux et le remplacement des médicaments associés à un risque accru d'échec thérapeutique et de rechute dans le schéma plus court normalisé, entre autres changements.

Justification de la mise à jour

Les dernières lignes directrices fondées sur des données probantes de l'OMS pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante ont été publiées en décembre 2018 et intégrées dans les lignes directrices unifiées publiées en mars 2019 (2). Par la suite, l'OMS a obtenu de nouvelles données sur le traitement de la tuberculose MR-RR et de la tuberculose-UR par le biais de programmes nationaux, de chercheurs et de partenaires techniques, ainsi qu'à partir d'un appel public à la transmission de données qu'elle avait lancé en août 2019. Les nouvelles données concernant les patients sous schéma thérapeutique contre la tuberculose pharmacorésistante plus long (plus de 18 mois) et plus court (moins de 12 mois) ont été validées et intégrées dans l'ensemble de données individuelles des patients (DIP) constitué précédemment pour contribuer à l'élaboration des lignes directrices de l'OMS sur la tuberculose pharmacorésistante (contenant actuellement plus de 13 000 dossiers de patients issus de 55 études différentes dans 38 pays). Les normes internationales pour la méta-analyse ont été suivies en vue d'évaluer les contributions relatives des schémas thérapeutiques ou des combinaisons pharmaceutiques aux résultats thérapeutiques des patients. L'OMS a convoqué un groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) indépendant du 12 au 14 novembre 2019 pour évaluer les résultats de ces analyses à l'aide du système GRADE. Des recommandations détaillées figurent dans la présente mise à jour des lignes directrices unifiées de l'OMS et remplacent toutes les lignes directrices de l'OMS existantes sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante.

Objet de la mise à jour 2020

Le présent module, tel qu'il est présenté ici, donne des recommandations spécifiques sur la prise en charge et les soins de la tuberculose pharmacorésistante, notamment : i) l'utilisation de schémas pour la tuberculose résistante à l'isoniazide ; (ii) les schémas plus courts entièrement oraux pour la tuberculose MR-RR ; (iii) les schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR ; (iv) le suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR ; (v) le début du traitement antirétroviral chez les patients sous antituberculeux de deuxième intention ; (vi) la chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR ; et (vii) les mesures de soins et de soutien pour les patients atteints de tuberculose MR-RR.

Ces recommandations mises à jour ont été formulées à l'issue d'une réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices constitué en 2019 par l'OMS pour examiner et analyser les résultats sur les points suivants :

- Utilisation de schémas plus courts entièrement oraux pour une durée de 9 à 12 mois ;
- Utilisation concomitante de la bédaquiline, du prétomanide et du linézolide pour les patients atteints de tuberculose-UR ;
- Utilisation de la bédaquiline pour une durée supérieure à 6 mois ;
- Utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide ; et
- Utilisation de schémas contenant de la bédaquiline chez la femme enceinte.

L'accès à ces données a été obtenu grâce à une étroite collaboration avec les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, les chercheurs et un partenariat à but non lucratif de mise au point de produits (Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux) qui étudie l'efficacité et l'innocuité de ces interventions (voir l'[Annexe 1](#) en ligne).

Des annotations spécifiques indiquent les recommandations existantes (non modifiées), les recommandations et les remarques qui ont été examinées et mises à jour, ainsi que les nouvelles recommandations.

Public cible

Les présentes lignes directrices s'adressent principalement aux décideurs des ministères de la santé ou aux administrateurs des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNT) qui formulent des lignes directrices nationales sur le traitement de la tuberculose spécifiques au pays ou qui participent à la planification des programmes de traitement de la tuberculose. Les professionnels de la santé, notamment les médecins, les infirmières et les éducateurs travaillant dans des organisations gouvernementales et non gouvernementales, ainsi que les organismes techniques intervenant dans le traitement des patients et l'organisation des services de traitement devraient également utiliser ces recommandations mises à jour.

Recommandations

Section 1. Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide

1.1 Recommandations

N°	Recommandation
1.1	Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, le traitement par rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et levofloxacine est recommandé pour une durée de 6 mois (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).
1.2	Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres agents injectables au schéma thérapeutique (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).

1.2 Justification et données

Les recommandations de la présente section portent sur une question PICO (Population, Intervention, Comparaison et Résultat) :

Question PICO 1 (Tuberculose-Hr, 2018). *Chez les patients atteints de tuberculose résistante à l'isoniazide (autre que la tuberculose MR), quelle composition et quelle durée du schéma thérapeutique, comparativement à 6 mois ou plus de rifampicine–pyrazinamide–éthambutol, donnent de meilleures chances de succès avec le moins de risque possible de préjudices ?*

Le traitement par rifampicine, éthambutol et pyrazinamide – avec ou sans isoniazide – est utilisé pour traiter les patients atteints de tuberculose-Hr (13-15). Les données examinées pour cette ligne directrice comparaient les schémas thérapeutiques contenant l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol, le pyrazinamide ((H)REZ) de différentes durées, c'est-à-dire des schémas de 6 mois à des schémas plus longs. En outre, l'examen des données visait à déterminer s'il était possible d'améliorer les résultats thérapeutiques des patients atteints de tuberculose-Hr recevant un schéma thérapeutique (H)REZ de durée variable en ajoutant une fluoroquinolone ou de la streptomycine.

Les données utilisées pour déterminer la composition et la durée des schémas reposaient principalement sur une analyse des données individuelles des patients (DIP), comprenant 33 bases de données avec une population analysable de 5 418 patients atteints de tuberculose-Hr. Toutes les données utilisées pour formuler ces recommandations proviennent d'études d'observation menées dans différents contextes (26 % en Asie ; 33 % en Europe ; 31 % dans les Amériques ; et 6 % en Afrique)(16).⁹ Les

⁹ Le nombre de patients indiqué dans cette section fait référence à la taille de l'échantillon de chaque étude. Toutefois, la taille de l'échantillon analysable a été modifiée par la suite, en fonction de la disponibilité des DIP pour chaque résultat analysable (succès ; mortalité.)

schémas thérapeutiques des patients analysés à partir des données individuelles des patients (DIP) contenaient de la rifampicine, de l'éthambutol, du pyrazinamide, de la streptomycine, de l'isoniazide et des fluoroquinolones. De ce fait, des recommandations ont pu être formulées uniquement pour des schémas contenant ces agents antituberculeux. Suite à son évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis, le niveau de certitude des données a été jugé très faible.

Durée du schéma (H)REZ. L'analyse comparant les schémas thérapeutiques (H)REZ de 6 mois et de plus de 6 mois a révélé que les chances de succès thérapeutique étaient supérieures avec le premier. D'autres analyses ont montré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significatives entre les résultats thérapeutiques des patients recevant des schémas REZ pendant 6 mois et ceux recevant ces mêmes schémas pendant plus de 6 mois. En l'absence de donnée sur l'administration intermittente des régimes (H)REZ de 6 mois et plus, aucune conclusion n'a pu être tirée sur l'utilisation des schémas intermittents par rapport aux schémas quotidiens. L'effet de la durée d'utilisation du pyrazinamide dans le schéma (H)REZ a été évalué afin de déterminer si l'utilisation de ce médicament pouvait être amenée à la durée la plus courte possible. La réduction du traitement par pyrazinamide à moins de 3 mois a été associée à de plus mauvaises issues thérapeutiques, même avec l'ajout de streptomycine (odds ratio ajusté [ORa], 0,4 ; limites de confiance 95 % [LC] 0,2–0,7). Chez 118 patients sous schémas avec de la fluoroquinolone ayant reçu du pyrazinamide pendant moins de 4 mois, les chances de succès thérapeutique étaient plus élevées que chez ceux ayant reçu le schéma 6(H)REZ, même si la différence n'était pas statistiquement significative.

Durée de l'utilisation de la lévofloxacine. Dans un sous-échantillon de 241 patients sous schéma (H)REZ plus fluoroquinolone, la durée moyenne de l'utilisation de la fluoroquinolone était de 6,1 mois (intervalle interquartile [IQR] 3,5 ; 8,4) et de 9 mois (IQR 7 ; 11) pour le schéma REZ. Il semble donc que la durée du traitement ait été basée sur l'achèvement de 6 mois de traitement avec une fluoroquinolone dans les études d'observation sur lesquelles reposent les DIP.

Acquisition de la résistance aux médicaments. L'analyse indiquait que l'amplification de la résistance à la rifampicine était plus faible chez les patients recevant le schéma 6(H)REZ (0,6 %) que chez ceux recevant le schéma >6(H)REZ (4,3 %). Cette observation pourrait être due à l'effet de la sélection des patients et de leur répartition dans des schémas spécifiques. Par exemple, le nombre de patients souffrant d'une maladie étendue était légèrement plus élevé chez ceux qui recevaient des schémas plus longs (>6 (H)REZ) ; toutefois, dans l'ensemble, le nombre d'observations pour chaque comparaison était faible et l'effet n'était pas statistiquement significatif (ORa, 0,2 ; LC 95 % : 0,02–1,70).

Événements indésirables Les données sur les événements indésirables n'ont pas été évaluées en raison du manque de normalisation (systèmes de notification différents). Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a également examiné deux rapports contenant des données relatives à des patients des États-Unis dans lesquels une évaluation détaillée des EI indiquait qu'il semblait y avoir un risque d'hépatotoxicité excessive avec l'association 6(H)REZ (17). L'hépatotoxicité induite par les médicaments n'est pas rare avec les antituberculeux. Elle a également été signalée chez des personnes recevant de la rifampicine et du pyrazinamide pendant 2 mois pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Chez ces personnes, l'hépatotoxicité était nettement plus courante que chez celles recevant uniquement le traitement préventif à l'isoniazide (18). On ne sait pas si le risque d'hépatotoxicité est différent entre les schémas 6REZ et 6HREZ.

Ajout d'une fluoroquinolone. Chez les patients atteints de tuberculose-Hr, les taux de succès thérapeutique étaient plus élevés lorsque des fluoroquinolones étaient ajoutées aux schémas (H)REZ par rapport aux patients traités pendant 6 mois ou plus avec un schéma (H)REZ sans ajout de fluoroquinolones (ORa, 2,8 ; LC 95 % 1,1–7,3). L'ajout de fluoroquinolones chez les patients recevant (H)REZ a entraîné une réduction du nombre de décès (ORa, 0,4 ; LC 95 % 0,2–1,1). L'acquisition d'une résistance supplémentaire avec évolution vers la tuberculose MR a également été réduite lorsque des fluoroquinolones ont été ajoutées à un schéma ≥6(H)REZ (ORa, 0,10 ; LC 95% 0,01–1,2), malgré les faibles nombres absolus, avec 0,5% (1/221) des patients sous ≥6(H)REZ plus fluoroquinolones ayant acquis une résistance à la rifampicine contre 3,8% (44/1160) des patients qui n'ont pas reçu

de fluoroquinolones. Une confusion résiduelle aurait pu augmenter cet effet observé. Le caractère direct des données a donc été revu à la baisse car aucun élément n'indiquait clairement si les fluoroquinolones étaient utilisés au début du traitement ou uniquement une fois que les résultats des tests de sensibilité aux médicaments (DST) étaient disponibles (au deuxième mois ou plus tard).

Ajout de streptomycine. L'analyse a montré que l'ajout de streptomycine (jusqu'à 3 mois) à un schéma (H)REZ avec un traitement de moins de 4 mois de pyrazinamide diminuait les chances de succès thérapeutique (ORa, 0,4; LC 95 % 0,2–0,7), effet qui peut en partie être dû au facteur de confusion. L'ajout de streptomycine n'a pas réduit la mortalité de façon significative (voir les annexes 3 et 4). Il n'y avait aucune donnée sur l'utilisation d'autres produits injectables (c.-à-d. kanamycine, amikacine, capréomycine) pour le traitement de la tuberculose Hr.

Résultats thérapeutiques. Lors de l'analyse des résultats thérapeutiques généraux pour chacun des schémas évalués dans le cadre de cette revue, d'autres limites liées aux caractéristiques des patients inclus dans ces études ont été mises en évidence et n'ont pas pu être contrôlées (à savoir, la sélection des patients, l'affectation à un traitement avec des schémas spécifiques et le lien avec la gravité de la maladie). Les patients avec une tuberculose cavitaire, une persistance de frottis positif et des antécédents de traitement antituberculeux, qui ont reçu un schéma ≥ 6 (H)REZ avec 3 mois supplémentaires de pyrazinamide et 1 à 3 mois de streptomycine, ont eu de moins bons résultats (voir annexe 3; [Hr-TB, 2018]). Cependant, en raison du nombre limité d'observations, il a été difficile de tirer des conclusions définitives basées sur la gravité de la tuberculose ou l'effet d'autres comorbidités sur ce schéma. En formulant les recommandations, le GDG a évalué l'équilibre global entre les avantages et les préjudices d'un schéma (H)REZ–lévofloxacine, ainsi que les valeurs et les préférences, en accordant une attention particulière aux considérations d'équité, d'acceptabilité et de faisabilité, en plus des résultats cliniques et des risques potentiels de toxicités accrues (voir les annexes 3 et 4 pour plus de détails). Il en a conclu qu'un schéma sur 6 mois de REZ plus fluoroquinolones était associé à des taux de succès thérapeutique plus élevés (avec ou sans ajout d'isoniazide). La différence entre les schémas 6(H)REZ et les schémas plus longs >6 (H)REZ était modeste, légèrement en faveur du schéma sur 6 mois (non statistiquement significative). Le GDG a reconnu qu'il n'était pas possible de contrôler tous les éventuels biais de confusion par indication en comparant le schéma de 6 mois (H)REZ au schéma plus long (H)REZ. Par exemple (bien que les données sur l'étendue de la maladie n'aient pas été systématiquement obtenues pour tous les patients), il est possible qu'un plus grand nombre de personnes avec une tuberculose étendue aient reçu des schémas >6 (H)REZ, ce qui a entraîné de mauvais résultats pour ce groupe de patients (compte tenu de l'étendue de la maladie) et peut-être favorisé le schéma de 6 mois.

Le GDG a reconnu les implications en termes de sécurité du schéma (H)REZ–lévofloxacine, en particulier pour l'hépatotoxicité associée à l'utilisation prolongée de schémas composés de plusieurs médicaments et contenant du pyrazinamide. Cependant, la réduction de la durée du traitement par pyrazinamide à 3 mois ou moins a été associée à une aggravation des résultats thérapeutiques, au moins dans les schémas contre la tuberculose-Hr sans fluoroquinolone. En outre, l'utilisation de la streptomycine dans ces schémas n'a été associée à aucun avantage supplémentaire significatif. L'utilisation de la streptomycine et d'autres produits injectables a également été associée à une augmentation des événements indésirables graves (EIG) (19-21). Sur cette base, le GDG a convenu que les données actuelles étaient favorables à l'utilisation du schéma (H)REZ–lévofloxacine sans streptomycine ou tout autre produit injectable dans les cas de tuberculose-Hr, sauf raison impérieuse de les ajouter (par exemple, certaines formes de polyrésistance).

Le GDG a également noté que les patients étaient susceptibles d'accorder une grande importance à un schéma sur 6 mois, à la probabilité d'une issue favorable sans rechute et, surtout, à la mise en œuvre d'un schéma sans produit injectable. Les membres du GDG ont convenu que l'utilisation du schéma 6(H)REZ augmenterait probablement l'équité en matière de santé, compte tenu du coût des composantes de ce schéma relativement faible (par rapport aux schémas thérapeutiques recommandés pour la tuberculose MR-RR) ainsi que des plus grandes chances de guérison chez de

nombreux patients. En outre, les obstacles potentiels à l'administration du schéma sont limités avec l'exclusion de la streptomycine et d'autres produits injectables.

Bien que les coûts pour les patients n'aient pas été pris en compte au cours de l'analyse, le GDG a convenu qu'il serait utile d'améliorer la capacité diagnostique à détecter la résistance à l'isoniazide. Une analyse par modélisation effectuée pour la mise à jour 2011 des *WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* a permis d'estimer que la réalisation de DST chez tous les patients avant traitement à l'aide d'un test rapide qui détecte la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine était la meilleure stratégie pour éviter les décès et prévenir la tuberculose MR acquise (22). Cette modélisation a également montré que les tests rapides pour la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au moment du diagnostic constituaient la stratégie la plus rentable pour tout groupe de patient ou établissement, même à de très faibles niveaux de résistance chez les patients tuberculeux (tuberculose MR chez >1% des patients et résistance à l'isoniazide [autre que la tuberculose MR] chez >2 %).

Globalement, le GDG a estimé que l'utilisation du schéma 6(H)REZ–lévofloxacine serait réalisable dans la plupart des centres de traitement de la tuberculose pharmacorésistance. En outre, l'utilisation d'un schéma à base de médicaments administrés entièrement par voie orale peut accroître la faisabilité. Dans l'ensemble, sur la base des données actuelles, en mettant en balance les avantages et les préjudices, les préférences et les valeurs pour les patients et les autres utilisateurs finaux, le GDG est parvenu à un accord global sur l'effet bénéfique que peut avoir le schéma pour la tuberculose-Hr, s'il est utilisé conformément à ces recommandations stratégiques. Bien qu'il n'y ait pas de preuve tangible indiquant que l'ajout d'isoniazide apporterait un avantage supplémentaire à ce schéma, l'association à dose fixe (ADF) de 4 médicaments (H)REZ peut être plus pratique pour le patient et le service de santé car elle évite la nécessité d'utiliser des médicaments individuels.

Conformément au cadre global pour la prise en charge et les soins des patients ayant reçu un diagnostic de tuberculose pharmacorésistante, la sélection minutieuse des patients est un principe fondamental. Avant de commencer le schéma (H)REZ–lévofloxacine, il est essentiel d'exclure la résistance à la rifampicine par les méthodes génotypiques ou phénotypiques recommandées par l'OMS (23, 24). De préférence, la résistance aux fluoroquinolones, et si possible, au pyrazinamide, devrait également être exclue avant de débiter le traitement afin d'éviter l'acquisition d'une résistance supplémentaire aux médicaments. (*Voir aussi* Considérations liées à la mise en œuvre dans la présente section.)

Le traitement empirique de la tuberculose Hr n'est généralement pas conseillé. En cas de forte suspicion de tuberculose Hr (p. ex. des contacts étroits de cas de tuberculose Hr avec une tuberculose active mais sans confirmation en laboratoire de tuberculose Hr), le schéma (H)REZ–lévofloxacine peut être introduit en attendant la confirmation en laboratoire de la résistance à l'isoniazide, à condition que la résistance à la rifampicine ait été exclue de manière fiable. Si les résultats du DST indiquent finalement une sensibilité à l'isoniazide, la lévofloxacine est interrompue et le patient termine un schéma 2HREZ/4HR. Pour les autres patients, chez qui la tuberculose Hr est détectée après le début du traitement avec le schéma 2HREZ/4HR, les médicaments composants le (H)REZ sont poursuivis (ou le pyrazinamide et l'éthambutol sont réintroduits) et la lévofloxacine est ajoutée une fois que la résistance à la rifampicine a été exclue.

La durée d'un schéma (H)REZ–lévofloxacine est habituellement déterminée par la nécessité de terminer 6 mois d'un schéma contenant de la lévofloxacine. Ainsi, dans les cas où le diagnostic de la tuberculose Hr est établi alors que le traitement antituberculeux de première intention a déjà commencé, le patient peut recevoir plus de 6 mois de (H)REZ à la fin du traitement. Lorsque la confirmation de la résistance à l'isoniazide arrive tardivement dans le traitement avec un schéma de 2HRZE/4HR (par exemple 5 mois après le début pendant la phase de continuation), le médecin doit décider, suite à l'évaluation de l'état du patient, si une cure de 6 mois de (H)REZ–lévofloxacine doit être débutée à ce moment ou pas.

L'ajout de lévofloxacine à (H)REZ est recommandé chez tous les patients atteints de tuberculose Hr, à l'exception des cas suivants : i) la résistance à la rifampicine ne peut être exclue ; ii) résistance connue

ou suspectée à la lévofloxacine ; iii) intolérance connue aux fluoroquinolones ; iv) risque connu ou suspecté d'intervalle QTc allongé ; et (v) grossesse ou allaitement (pas une contre-indication absolue). Dans les cas de tuberculose Hr pour lesquels une fluoroquinolone ne peut pas être utilisée, le patient peut toujours être traité par 6(H)REZ.

Lorsqu'une résistance supplémentaire (en particulier au pyrazinamide) est suspectée ou confirmée, il convient de concevoir des schémas thérapeutiques personnalisés appropriés. Les données examinées pour cette ligne directrice n'ont pas permis de formuler de recommandations distinctes fondées sur des données probantes pour ce type de cas.

Dans la mesure du possible, les tests de résistance à l'isoniazide devraient également inclure des informations sur les mutations spécifiques associées à la résistance à l'isoniazide (*katG* ou *inhA*). En outre, les connaissances sur le statut d'acétylateur hôte au niveau national ou régional seront utiles, étant donné que cela peut avoir une incidence pour la conception du schéma thérapeutique (25).¹⁰

Des plateformes de diagnostic haut débit capables de détecter simultanément la tuberculose ainsi que la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide sont en cours de développement (comme alternative à l'hybridation inverse sur bandelette [LPA]). Des études d'évaluation de ces produits de diagnostic sont en cours.

1.3 Considérations liées aux sous-groupes

Enfants. Dans l'examen des DIP, seulement 2 % des patients atteints de tuberculose Hr étaient des enfants, et de ce fait il n'a pas été possible de procéder à une estimation de l'effet distincte pour les patients pédiatriques. Cependant, il n'y a aucune raison pour que les résultats et les recommandations ne puissent pas être extrapolés des adultes aux enfants, étant donné que les composants du schéma sont des antituberculeux pédiatriques courants depuis de nombreuses années.

Patients avec une tuberculose étendue. Bien que l'analyse des DIP n'ait pas fourni de données pour l'allongement du traitement, la prolongation du schéma 6(H)REZ–lévofloxacine à plus de 6 mois pourrait être envisagée au cas par cas pour les patients atteints d'une tuberculose étendue (26). La prolongation du traitement peut augmenter le risque d'EI dans certains cas (voir aussi Suivi et évaluation dans la présente section).

Personnes VIH-positives. L'effet du traitement antituberculeux à plus long cours chez les patients VIH-positifs avec et sans traitement antirétroviral (TAR) a été étudié chez les patients atteints de tuberculose sensible aux médicaments (27). Il a été établi que le taux de rechute était 2,4 fois plus élevé chez les patients infectés par le VIH qui n'étaient pas sous TAR et qui recevaient 6 mois de traitement que chez les patients pour lesquels le traitement était prolongé jusqu'à 9 mois. Chez les patients atteints de tuberculose sensible aux médicaments ayant débuté le TAR, aucun effet bénéfique significatif du prolongement des schémas contenant de la rifampicine au-delà de 6 mois n'a été observé (28). Dans la présente analyse, seul un nombre limité de patients ont reçu un traitement antirétroviral ; néanmoins, chez les patients présentant une co-infection VIH/tuberculose, la priorité est de s'assurer qu'ils débutent le TAR dans les 8 semaines suivant la mise en route du traitement antituberculeux (quel que soit le nombre de CD4), conformément aux lignes directrices de l'OMS (29). Le schéma de 6 mois (H)REZ–lévofloxacine est donc recommandé chez les patients VIH-positifs.

Tuberculose extrapulmonaire. Aucune donnée n'était disponible pour les patients atteints d'une tuberculose Hr extrapulmonaire exclusive. La composition du schéma proposée peut être efficace même chez ces patients. Toutefois, le traitement des patients atteints de tuberculose extrapulmonaire doit être conçu en étroite consultation avec des spécialistes, comme des médecins des maladies infectieuses et des neurologues, pour décider des variations individuelles de la durée du traitement et des soins de soutien en fonction des besoins.

¹⁰ Un lien a été établi entre une baisse de l'efficacité et de la toxicité de l'isoniazide et l'accélération de son métabolisme (acétylation) chez certains individus, tel que déterminé par des mutations dans le gène N-acétyltransférase de type 2 (NAT2).

1.4 Considérations liées à la mise en œuvre

Scénarios. La mise en œuvre de ces recommandations requiert que le schéma (H)REZ–lévofloxacine soit administré uniquement aux patients chez qui la résistance à l’isoniazide est confirmée et la résistance à la rifampicine exclue. De préférence, les tests de résistance aux fluoroquinolones, et si possible au pyrazinamide, sont également effectués avant de commencer le traitement. Il est prévu que le schéma thérapeutique pour la tuberculose-Hr s’applique dans les situations suivantes :

- *La tuberculose-Hr est confirmée avant le début du traitement antituberculeux.* Le traitement par (H) REZ–lévofloxacine est débuté immédiatement. En cas de forte présomption (par exemple contacts étroits d’un cas source de tuberculose-Hr confirmée), mais que les résultats du DST sont en attente, le schéma peut être introduit. Si les résultats du DST indiquent finalement une sensibilité à l’isoniazide, la lévofloxacine est arrêtée et le patient continue le traitement pour terminer un schéma 2HREZ/4HR.
- *La tuberculose-Hr est confirmée après le début du traitement avec le schéma 2HREZ/4HR.* Cela inclut les patients pour lesquels la résistance à l’isoniazide n’a pas été diagnostiquée au début ou qui ont développé cette résistance plus tard alors qu’ils étaient sous traitement avec un schéma de première intention. Dans ce cas, des tests moléculaires rapides pour la résistance à la rifampicine doivent être effectués (ou renouvelés). Une fois que la résistance à la rifampicine est exclue, une cure complète de 6 mois de (H)REZ–lévofloxacine est prescrite. La durée est déterminée par la nécessité de donner la lévofloxacine pendant 6 mois, ce qui implique généralement que les médicaments associés de première intention soient pris pour une durée supérieure.

Si la résistance à la rifampicine est détectée, le patient doit débiter un schéma thérapeutique pour la tuberculose MR recommandé (voir les sections suivantes de ces lignes directrices).

Capacités de diagnostic. L’objectif global du traitement antituberculeux est de parvenir à une guérison sans rechute chez tous les patients, en interrompant la transmission de *M.tuberculosis* et en empêchant l’acquisition (ou l’amplification) d’une résistance supplémentaire aux médicaments. À l’échelle mondiale, la prévalence de la tuberculose Hr est plus élevée que celle de la tuberculose MR. Tous les pays doivent faire des efforts pour s’orienter vers des tests universels de résistance à l’isoniazide et à la rifampicine au début du traitement de la tuberculose et pour garantir une sélection minutieuse des patients éligibles au schéma (H)REZ–lévofloxacine.¹¹ Les capacités de diagnostic minimales pour une mise en œuvre appropriée de ces recommandations nécessitent des tests moléculaires rapides pour la résistance à la rifampicine avant le début du traitement par le schéma pour la tuberculose Hr et, de préférence, que la résistance aux fluoroquinolones soit exclue par les tests recommandés par l’OMS.

Les tests moléculaires rapides tels que Xpert MTB/RIF et LPA sont privilégiés en vue de guider la sélection des patients pour le schéma (H)REZ–lévofloxacine (24, 30).

La surveillance de la tuberculose pharmacorésistante indique que la résistance aux fluoroquinolones chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine est généralement faible dans le monde (31). Toutefois, les données nationales sur la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones – y compris le séquençage ciblé ou du génome entier pour détecter des mutations spécifiques associées à la résistance aux fluoroquinolones (24) – pourraient orienter les politiques de dépistage lorsque les recommandations relatives au traitement de la tuberculose Hr sont mises en œuvre dans les pays.

Lorsque des résistances supplémentaires (p. ex. à la fois aux fluoroquinolones et au pyrazinamide) sont suspectées ou confirmées, il peut être nécessaire de concevoir des schémas thérapeutiques personnalisés avec d’autres antituberculeux de deuxième intention. La revue actuelle n’a pas permis d’obtenir d’autres données sur les schémas efficaces chez les patients présentant une tuberculose polyrésistante.

¹¹ L’association entre les antécédents de traitement antituberculeux et la tuberculose Hr est moins forte que pour la tuberculose MR. De ce fait, un traitement antituberculeux antérieur est moins fiable comme indicateur de la tuberculose Hr, c’est pourquoi un diagnostic en laboratoire est important.

Le soutien aux patients et un suivi étroit sont nécessaires pour maximiser l'observance du traitement et permettre une détection précoce des patients qui ne répondent pas au traitement (p. ex. ceux pour lesquels la culture ou le frottis restent positifs). En cas de non-réponse, il est indiqué de refaire un DST pour la rifampicine et les fluoroquinolones, de préférence avec Xpert MTB/RIF ou LPA. L'acquisition attestée de la résistance à la rifampicine ou à une fluoroquinolone sous un schéma thérapeutique contre la tuberculose Hr devrait inciter le médecin à réexaminer le statut clinique et microbiologique du patient et à modifier le schéma en conséquence.

La lévofloxacine est proposée comme la fluoroquinolone de premier choix dans le schéma thérapeutique contre la tuberculose Hr pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ce médicament a un profil d'innocuité mieux défini que celui d'autres fluoroquinolones et il a été le plus fréquemment utilisé dans les études examinées pour ces orientations. Deuxièmement, la lévofloxacine a moins d'interactions médicamenteuses connues avec d'autres médicaments que la moxifloxacine. Par exemple, alors que la concentration plasmatique maximale et l'exposition à la moxifloxacine diminuent de façon significative lorsqu'elle est combinée à la rifampicine (32), ce n'est pas le cas pour la lévofloxacine, ce qui est attribué à la propriété de cette dernière de subir un métabolisme limité chez l'homme et d'être excrétée dans l'urine sous forme inchangée (33). En outre, bien qu'elle puisse interférer avec la clairance de la lamivudine, contrairement à la moxifloxacine, il n'y a aucune contre-indication à son utilisation avec d'autres agents antirétroviraux (34).

L'ajout de lévofloxacine au schéma (H)REZ est recommandé chez les patients atteints de tuberculose Hr, sauf dans les cas suivants :

- la résistance à la rifampicine ne peut être exclue (c'est-à-dire une sensibilité à la rifampicine inconnue ; résultats indéterminés/d'erreur sur Xpert MTB/RIF) ;
- résistance connue ou suspectée à la lévofloxacine ;
- intolérance connue aux fluoroquinolones ;
- risque connu ou suspecté d'allongement de l'intervalle QT ;¹²
- si possible pendant la grossesse ou l'allaitement (pas une contre-indication absolue).

Lorsque la confirmation de la résistance à l'isoniazide arrive tardivement (par exemple à 5 mois dans un schéma 2HREZ/4HR), la décision de débiter un schéma de 6 mois de (H)REZ-lévofloxacine à ce moment-là dépend de l'état clinique du patient et de son statut microbiologique.

Si la lévofloxacine ne peut pas être utilisée en raison de la toxicité ou de la résistance, le patient peut recevoir le schéma 6(H)REZ comme alternative. En fonction des résultats de l'examen des données effectué pour préparer ces lignes directrices, il n'est pas conseillé de remplacer la lévofloxacine par un produit injectable. L'examen des données n'a pas permis d'obtenir des informations concernant l'effet d'autres antituberculeux de deuxième intention sur l'efficacité du traitement.

Ajout d'isoniazide. Rien n'indiquait clairement que l'ajout d'isoniazide ajoute un avantage ou un préjudice aux patients. Pour la commodité des patients et la facilité d'administration, l'ADF des 4 médicaments HREZ peut être utilisée pour délivrer le schéma thérapeutique contre la tuberculose Hr en même temps que la lévofloxacine.¹³

Bien que l'utilisation de l'isoniazide à forte dose (10–15 mg/kg/jour chez les adultes) n'ait pas été évaluée dans cette revue en raison de l'insuffisance des données, le GDG a discuté de l'effet de l'augmentation de la dose d'isoniazide au-delà de celle fournie dans les ADF liées au poids, en fonction du type de mutations moléculaires identifiées. Les données *in vitro* semblent suggérer que lorsque des mutations *inhA* spécifiques sont détectées (et en l'absence de mutations *katG*), l'augmentation de la dose d'isoniazide a des chances d'être efficace ; ainsi, l'augmentation d'isoniazide jusqu'à une

¹² QTc corrigé par rapport à la valeur initiale. Un allongement de l'intervalle QT et des cas isolés de torsade de pointes ont été rapportés. Éviter l'utilisation chez des patients présentant un allongement connu ou avec une hypokaliémie, ainsi qu'avec d'autres drogues qui allongent l'intervalle QT.

¹³ Il convient de noter que, bien que la plupart des pays se procurent actuellement l'ADF des 4 médicaments par l'intermédiaire du Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments du Partenariat Halte à la tuberculose, dans les contextes où seule l'ADF à 3 médicaments (HRZ) est disponible, l'éthambutol doit être administré séparément.

dose maximale de 15 mg/kg par jour pourrait être envisagée. Dans le cas des mutations *katG*, qui confèrent généralement une résistance plus élevée, l'utilisation de l'isoniazide, même à plus forte dose, a moins de chances d'être efficace (35).¹⁴

Posologie. Bien que l'analyse des DIP n'ait pas fourni de données pour traiter de la fréquence de la posologie, une administration intermittente ou fractionnée du schéma 6(H)REZ–lévofloxacine est à éviter (28, 36, 37). En l'absence d'informations complètes sur les doses optimales de médicaments, une posologie liée au poids pour la lévofloxacine est recommandée.¹⁵

Interactions médicamenteuses La lévofloxacine peut interférer avec la clairance de la lamivudine (augmentant les niveaux de cette dernière) mais n'est pas contre-indiquée avec d'autres agents antirétroviraux et aucun ajustement de doses de médicament n'est nécessaire (34). La co-administration de la lévofloxacine avec des composés contenant des cations divalents oraux (comme les antiacides) peut nuire à son absorption et doit être évitée (9). Il n'est pas nécessaire de restreindre l'utilisation concomitante des produits laitiers.

Prolongation du traitement au-delà de 6 mois. Ceci peut être envisagé pour les patients avec une tuberculose étendue ou chez les patients pour lesquels la culture ou le frottis met du temps à devenir négatif. Dans ce dernier cas, il faut exclure l'acquisition d'une résistance supplémentaire à la rifampicine, ainsi que la résistance aux fluoroquinolones et au pyrazinamide, si possible. Ces patients nécessitent une surveillance et un suivi minutieux.

Coût. Aucune analyse coût-efficacité n'a été effectuée pour cette revue. Le **tableau 1.1** présente les prix approximatifs pour un traitement complet avec les différents schémas chez les adultes en fonction du prix des produits disponibles auprès du Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments (GDF) (38). L'utilisation d'ADF, même pour une partie du schéma, réduit les coûts. Les médicaments nécessaires pour un schéma thérapeutique 6HREZ–lévofloxacine coûtent environ trois fois plus qu'un schéma 2HREZ/4HR quand on utilise l'ADF HREZ. Le traitement de la tuberculose Hr conformément à ces lignes directrices ne devrait pas augmenter les coûts opérationnels de façon significative.

Tableau 1.1. Coûts à titre indicatif des schémas thérapeutiques utilisés pour traiter la tuberculose Hr par rapport au schéma de première intention de six mois pour la tuberculose

Schéma	Prix moyens pondérés, USD*
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ–Lfx	99
6HREZ–Lfx	76
9HREZ–Lfx	113

HREZ : isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide ; Lfx : lévofloxacine

* Source de données : Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments (38). Prix au 15 mars 2020 pour un adulte de 60 kg. Les prix reflètent l'utilisation des ADF dans la mesure du possible. Les prix moyens pondérés sont basés sur la répartition probable des parts de marché et sont uniquement indicatifs. À des fins de la budgétisation, il est recommandé d'utiliser le document du GDF sur les prix disponible ici : <http://www.stoptb.org/gdf/planOrder.asp>

Observance. Bien que l'analyse des DIP contienne des données limitées sur les stratégies d'observance du traitement utilisées (c.-à-d. le traitement sous surveillance directe [DOT] et le traitement auto-administré [SAT]), une amélioration des taux de succès thérapeutique semble être associée à un soutien accru des patients, y compris l'aide à l'observance médicamenteuse (par exemple, au moyen

¹⁴ Une mutation isolée *katG* ou *inhA* peut correspondre à des niveaux variables de concentration minimale inhibitrice (CMI). Cela implique que les mutations *inhA* n'indiquent pas toujours une faible résistance à l'isoniazide ou que les mutations *katG* sont nécessairement liées à une résistance élevée à l'isoniazide. La présence des deux mutations indique généralement une résistance élevée (35).

¹⁵ Les études incluses dans cette analyse des DIP portaient sur l'utilisation de schémas contenant de la lévofloxacine (habituellement à une dose de 750–1000 mg/jour), de la moxifloxacine (400 mg/jour) ou de la gatifloxacine (400 mg/jour), ainsi que des fluoroquinolones de première génération (ciprofloxacine et ofloxacine), qui ne sont plus recommandées pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante. La gatifloxacine est actuellement indisponible dans les formulations de qualité garantie et la ciprofloxacine et l'ofloxacine ne sont plus recommandées pour soigner la tuberculose pharmacorésistante.

de technologies numériques) ou d'autres moyens recommandés par l'OMS (28). Contrairement aux schémas pour la tuberculose sensible aux médicaments et la tuberculose MR, le schéma thérapeutique recommandé pour la tuberculose Hr n'a pas de phase intensive et de phase de continuation, ce qui simplifie la délivrance et le suivi du traitement.

1.5 Suivi et évaluation

Les patients qui reçoivent le schéma (H)REZ–lévofloxacine doivent être surveillés pendant le traitement à l'aide de calendriers de tests cliniques et de laboratoire. Les définitions à utiliser pour les catégories de résultats sont les mêmes que celles utilisées pour la tuberculose sensible aux médicaments (39). Les signes de non-réponse ou d'échec thérapeutique doivent être surveillés par des DST pour la résistance à la rifampicine et, si possible, pour les fluoroquinolones et le pyrazinamide. Afin de limiter le risque d'acquisition d'une résistance supplémentaire, l'ajout de médicaments antituberculeux individuels doit être évité chez les patients qui restent positifs à l'examen des frottis ou de la culture après deux mois de traitement, qui ne présentent pas de réponse clinique favorable ou pour lesquels on ne dispose pas de résultats récents de DST.

Comme pour tout autre médicament et schéma contre la tuberculose, il convient de prendre des précautions pour garantir l'identification rapide et la bonne prise en charge de tout EIG. Une surveillance clinique étroite est essentielle pour tous les patients recevant ce schéma, en particulier les tests de fonction hépatique, compte tenu du potentiel hépatotoxique de l'utilisation prolongée de pyrazinamide. Si possible, tous les patients doivent être testés une fois par mois pour les niveaux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT). En l'absence de ressources disponibles pour surveiller tous les patients sous schéma contre la tuberculose Hr, il est fortement conseillé de procéder à une surveillance mensuelle des patients à haut risque, notamment ceux qui sont co-infectés par une hépatite virale ou qui ont des antécédents de forte consommation d'alcool. En outre, afin de prévenir et de gérer les effets toxiques potentiels de l'éthambutol chez les enfants (par exemple, la névrite rétrobulbaire), il est nécessaire de respecter les doses recommandées pour les populations pédiatriques. Les premiers signes de toxicité de l'éthambutol peuvent être testés chez les enfants plus âgés par la distinction entre les couleurs rouge et vert. La surveillance de la névrite rétrobulbaire peut être effectuée tôt, le cas échéant (40).

Section 2. Schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine

2.1 Recommandation

NOUVELLE RECOMMANDATION

No.	Recommandation
-----	----------------

- | | |
|-----|--|
| 2.1 | Un schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine (MR-RR) confirmée qui n'ont pas été exposés au traitement par antituberculeux de deuxième intention pendant plus d'un mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue <i>(recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données).</i> |
|-----|--|

2.2 Remarques

- L'examen des données était axé sur le schéma plus court dans lequel le produit injectable a été remplacé par la bédaquiline (utilisée pendant 6 mois), en association avec la lévofloxacine/moxifloxacine, l'éthionamide, l'éthambutol, l'isoniazide (à forte dose), le pyrazinamide et la clofazimine pendant 4 mois (avec la possibilité d'étendre à 6 mois si le patient reste positif à l'examen des frottis et de la culture après quatre mois)¹⁶ suivi de 5 mois de traitement avec lévofloxacine/moxifloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide.
- Après avoir pris en compte la préférence du patient et le jugement clinique pour le groupe de patients éligible suivant, ce schéma peut être une option privilégiée : les patients atteints de tuberculose MR-RR confirmée (avec une résistance confirmée au moins à la rifampicine), pour lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue, qui n'ont pas été exposés à un traitement avec des médicaments de deuxième intention pendant plus d'un mois et ceux qui n'ont pas de tuberculose maladie étendue et pas de tuberculose extrapulmonaire sévère (voir Définitions).
- Les données examinées corroborent l'utilisation de ce schéma dans les sous-groupes de patients comme les personnes vivant avec le VIH (voir considérations liées aux sous-groupes dans la présente section).
- La mise en œuvre de ce schéma requiert de pouvoir effectuer des tests rapides de sensibilité aux fluoroquinolones.

2.3 Justification et données

L'intérêt de réduire la durée du traitement de la tuberculose MR-RR a incité ces dernières années plusieurs initiatives à traiter les patients avec des schémas plus courts dans des conditions programmatiques et des conditions d'essai (41-46). Lorsqu'ils sont utilisés chez des patients atteints de tuberculose MR-RR soigneusement sélectionnés qui n'ont pas été exposés ou qui n'ont pas de résistance supplémentaire aux médicaments de deuxième intention, ces schémas ont été présentés comme permettant d'obtenir une guérison sans rechute dans environ 80 % des cas ou plus, même dans des conditions programmatiques (41, 45). En 2016, sur la base des données d'études d'observation sur les schémas normalisés plus courts menées dans différents pays asiatiques et africains, l'OMS a recommandé pour la première fois un schéma normalisé plus court de 9 à 12 mois contre la

¹⁶ La bédaquiline est généralement administrée par voie orale à une dose de 400 mg, une fois par jour les deux premières semaines, puis 200 mg par voie orale trois fois par semaine pendant 22 semaines (durée totale de 24 semaines).

tuberculose MR pour les patients éligibles (10). Par la suite, à l'issue des résultats de l'essai de phase 1 du Schéma thérapeutique standard des médicaments antituberculeux pour les patients atteints de tuberculose-MR (STREAM), une recommandation révisée sur l'utilisation d'un schéma plus court pour la tuberculose MR a été publiée en 2018 ; il y était recommandé de remplacer le produit injectable, la kanamycine (ou capréomycine), par de l'amikacine, suite à une évaluation des données et à la classification des avantages et des préjudices attribués aux médicaments spécifiques (11). À mesure que le débat sur les effets indésirables excessifs des produits injectables (en particulier la perte d'audition) s'amplifiait par le biais de groupes de défense des patients et avec l'arrivée de médicaments antituberculeux oraux repositionnés et nouveaux, l'évaluation de nouvelles données sur les schémas plus courts sans produit injectable des milieux programmatiques est devenue essentielle pour offrir aux patients atteints de tuberculose pharmacorésistante des normes de soins de meilleure qualité et plus sûres.

La disponibilité de données sur la mise en œuvre programmatique d'un schéma thérapeutique plus court et sans injection comprenant de la bédaquiline en Afrique du Sud depuis 2017 a incité l'OMS à examiner la question :

Question PICO 2 (tuberculose MR-RR, 2019). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR, un schéma thérapeutique entièrement oral d'une durée de 9 à 12 mois et comprenant la bédaquiline permet-il d'améliorer sans risque les résultats par rapport à d'autres schémas conformes aux lignes directrices de l'OMS ?*

Base de données et analyses. À l'issue d'une étroite communication avec les principaux acteurs et les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, le Ministère sud-africain de la santé a permis à l'OMS d'accéder aux données programmatiques sur les schémas sans produit injectable qui sont mis en place progressivement depuis 2017, quand une majorité de patients éligibles a été placée sous un schéma plus court dans lequel la bédaquiline remplaçait le produit injectable (*Communication personnelle, Dr Norbert Ndjeka*). Un appel public à des données individuelles des patients sur l'utilisation de schémas entièrement oraux plus courts d'une durée de 9 à 12 mois émis par l'OMS en août 2019 n'a pas permis d'obtenir de données supplémentaires sur la mise en œuvre de ce type de schémas.¹⁷ Par conséquent, l'examen des données reposait principalement sur les données programmatiques en provenance d'Afrique du Sud, enregistrées dans le Electronic Drug-Resistant Tuberculosis Register (EDRWeb). Des analyses comparatives secondaires ont été effectuées en utilisant les DIP pour mettre en balance les hypothèses et l'adéquation de ces données, et en accentuant la généralisation des résultats, en particulier l'applicabilité à une population mondiale. Les DIP constituent un ensemble de données mondial sur les dossiers individuels des patients qui ont été traités pour la tuberculose MR-RR ; en novembre 2019, il contenait 13 273 dossiers provenant de 55 études/centres dans 38 pays au total. L'examen des données était axé sur la comparaison d'un schéma normalisé plus court dans lequel le produit injectable était remplacé par la bédaquiline, en association avec la lévofloxacine (ou moxifloxacine), la clofazimine, en plus de l'isoniazide à forte dose, de l'éthambutol, du pyrazinamide et de l'éthionamide (ou prothionamide). Les patients sous ce schéma n'ont reçu ni produit injectable, ni cyclosérine, térizidone, acide p-aminosalicylique, délamanide ou linézolide. Selon les directives cliniques publiées par le Ministère sud-africain de la santé au moment du lancement du schéma (2016-2017), n'ont pas été inclus dans le schéma plus court entièrement oral les patients avec une tuberculose étendue, une tuberculose extrapulmonaire sévère ou une résistance à la quinolone, une ceux qui avaient été exposés à un traitement de deuxième intention pendant plus d'un mois ou ceux qui dont le DST basé sur la LPA montrait des mutations à la fois dans les *inhA* et *katG*.

Dans le cadre de l'analyse primaire, ce schéma plus court entièrement oral a été comparé aux schémas thérapeutiques suivants : (i) schéma plus court normalisé avec inclusion d'un produit injectable ; (ii) schémas plus longs dans lesquels au moins un nouveau médicament antituberculeux était utilisé, en particulier la bédaquiline ; et (iii) schémas plus longs sans utilisation de nouveaux médicaments (d'après les lignes directrices de l'OMS publiées en 2016). Aucune donnée sur les schémas plus longs

¹⁷ Organisation mondiale de la Santé. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Accessible à : <https://mailchi.mpi/who/callfordata?e=b2e9b7b05d>

entièrement oraux recommandés par l'OMS en 2018 n'était disponible à des fins d'analyse et de comparaison. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible.

Au total, 10 152 dossiers de patients atteints de tuberculose MR-RR ayant débuté un traitement antituberculeux entre janvier et juin 2017 ont été examinés, parmi lesquels les suivants ont été inclus pour des analyses primaires : 891 patients ayant reçu un schéma plus court contenant de la bédaquiline entièrement oral (intervention) ;^{18,19} 987 patients traités avec un schéma plus court qui comprenait un produit injectable ; 1 437 patients traités avec des schémas plus longs (2016) ; et 474 traités avec des schémas plus longs qui comprenaient au moins la bédaquiline.

L'analyse primaire, comparant les données programmatiques sud-africaines, indiquait que l'utilisation d'un schéma plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline chez les patients atteints de tuberculose MR-RR était associée à des taux de succès thérapeutique supérieurs (73 % pour le schéma entièrement oral contre 60 % pour les schémas plus courts normalisés, odds ratio ajusté [ORa] pour le succès par rapport à l'échec/récidive : 2,1, IC 95 % 1,1–4.0 ; ORa succès contre décès : 1,6, IC 95 % 1,2–2,1 ; ORa succès contre échec/récidive/décès : 1,7, IC 95 % 1,3–2.2 ; et ORa succès contre toutes les issues défavorables : 1,9, IC 95 % 1,6–2,4) ; et un taux de perdus de vue plus faible par rapport à un schéma normalisé plus court dans lequel un produit injectable était utilisé (ORa perdus de vue contre toutes les autres issues : 0,5, IC 95 % 0,4–0,7). Un effet similaire pour les sous-groupes de patients avec frottis positif pour les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR), VIH positifs et VIH négatifs a été observé avec l'utilisation du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline.

L'analyse suggérait également que lorsque le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline était comparé à un schéma plus long sans produit injectable avec de la bédaquiline, il ne semblait pas y avoir de différences notables dans les résultats observés ;²⁰ toutefois, des effets bénéfiques relativement modestes ont été notés dans le sens de l'intervention ; en particulier, succès contre échec/récidive (ORa 3,9, IC 95% 1,7–9,1), succès contre toutes les issues défavorables (ORa 1,6, IC 95% 1,2–2,2) et perdus de vue (ORa 0,5, IC 95% 0,4–0,8), tous en faveur de l'utilisation du schéma plus court entièrement oral. L'analyse d'autres sous-groupes semblait indiquer qu'il y avait des différences constantes dans les résultats thérapeutiques comme observé dans les analyses primaires parmi les sous-groupes, en particulier parmi les patients à frottis positifs pour le BAAR ainsi que chez les personnes VIH positives sous TAR ; toutefois, les différences de résultats thérapeutiques dans les schémas plus courts et plus longs entièrement oraux n'étaient plus significatives lorsque l'on examinait les résultats pour les personnes VIH négatives, à l'exception des perdus de vue, favorisant l'intervention. La comparaison supplémentaire illustre également l'effet d'un schéma plus court entièrement oral à base de bédaquiline par rapport à des schémas longs sans nouveau médicament. Le schéma plus court entièrement oral donnait de meilleurs résultats dans tous les sous-groupes dans cette comparaison.

Considérations du GDG Le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) a reconnu que, au cours de l'analyse, les groupes d'intervention et de comparaison ont été rendus aussi comparables que possible, en revanche, il a pris en considération une possible confusion non mesurée due à l'absence de collecte systématique des comorbidités et d'informations sur les résultats radiologiques par le biais du système EDRWeb, ainsi que des problèmes méthodologiques, comme un possible biais de sélection. Toutefois, en dehors des critères de sélection énumérés, le risque de biais de sélection important a été considéré comme faible étant donné que cette intervention représentait un changement complet dans l'approche programmatique à l'échelle du pays.

¹⁸ L'extraction des données d'EDRWeb était limitée au premier semestre 2017 afin d'avoir un suivi des patients d'au moins deux ans après le début du traitement.

¹⁹ L'analyse primaire a été effectuée à l'aide des données EDRWeb de patients sud-africains ayant débuté le traitement en 2017 et pour lesquels on disposait de résultats de fin de traitement, ainsi que des données issues de la base sur l'enregistrement des actes et les statistiques d'état civil pour évaluer/recouper les données sur la mortalité.

²⁰ Les recommandations publiées par l'OMS en décembre 2018 stipulaient que les schémas plus long entièrement oraux devaient être priorités et devenir l'option privilégiée pour la plupart des patients, et que les produits injectables ne figuraient plus parmi les médicaments prioritaires à envisager lors de la conception des schémas plus longs contre la tuberculose MR.

Le GDG a également discuté des modifications apportées au schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline, qui a été ajusté à l'été 2018 en supprimant l'éthionamide et en incluant le linézolide pour le recrutement à l'échelle du pays (48).^{21,22} Cependant, dans les dossiers des patients pour l'année 2017 fournis pour ce processus d'élaboration des lignes directrices, seulement 0,5% des patients recevaient du linézolide et aucun résultat thérapeutique n'était disponible pour ces patients. Compte tenu des données incomplètes et de l'impossibilité d'analyser ces données séparément en raison de leur nombre limité, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a décidé d'exclure tous les patients ayant reçu du linézolide. Une autre analyse de sensibilité au sein de sous-groupes définis par l'utilisation d'associations spécifiques de médicaments a été tentée pour déterminer si l'ajout de médicaments tels que le linézolide à des schémas thérapeutiques à base de bédaquiline améliorerait les résultats thérapeutiques. Comme aucune donnée sur cette association n'était disponible dans la source utilisée pour l'analyse primaire, les schémas plus longs contenant la bédaquiline et le linézolide ont été comparés à des schémas plus longs dans lesquels d'autres médicaments associés plus la bédaquiline seulement étaient utilisés. Les résultats de cette analyse semblaient indiquer que les schémas contenant à la fois la bédaquiline et le linézolide étaient associés à des taux de mortalité nettement plus faibles (ORa 1.6 ; IC 95% 1.1 – 2.3) ainsi que des résultats composites de succès nettement meilleurs par rapport à toutes les issues défavorables (ORa 1.5 ; IC 95% 1.1 – 2.0). Compte tenu de la nature indirecte des données et de leur nombre limité, le GDG n'a pas pu les utiliser pour examiner l'utilité d'une modification supplémentaire du schéma plus court entièrement oral à ce stade.

Au cours du processus d'évaluation des données, les membres du GDG ont également examiné le niveau global de certitude des données, l'équilibre entre les avantages et les préjudices d'un schéma plus court, entièrement oral et contenant de la bédaquiline, en plus des résultats thérapeutiques, des valeurs et des préférences du traitement, ainsi que des considérations sur l'équité, l'acceptabilité et la faisabilité (49, 50). L'un des domaines nécessitant une discussion plus approfondie concernait le risque de confusion et la généralisabilité. Même si la confusion était réduite par un double ajustement de l'appariement sur score de propension, les membres du GDG restaient préoccupés par le risque de confusion résiduelle/non mesurée et de biais de sélection par indication.²³ En outre, le Groupe a reconnu que si les données programmatiques impartiales et bien recueillies sont prometteuses et peuvent refléter davantage les pratiques réelles, elles entraînent également une cotation de faible qualité des données et il convient de reconnaître et de prendre en compte des lacunes importantes par rapport à des données plus solides générées par des ECR. Cela mérite également réflexion quant à la mesure dans laquelle ces résultats pourraient être appliqués dans d'autres contextes. Les facteurs pouvant limiter la généralisabilité des résultats de l'étude à d'autres contextes doivent également être pris en compte, comme la forte prévalence du VIH, l'utilisation de traitements antirétroviraux, des souches de *M.tuberculosis* et des schémas de résistance aux médicaments spécifiques, ainsi que la qualité des services de santé, y compris les stratégies d'observance en Afrique du Sud.

Dans l'ensemble, le GDG a convenu que la certitude des données sur l'efficacité du schéma plus court entièrement oral était « très faible » en raison des préoccupations quant à la confusion non mesurée/résiduelle et au risque potentiel de biais. Le Groupe a pris en considération tous les résultats intéressants, sans établir d'ordre de priorité ; le résultat pour le succès contre l'échec/la rechute/le décès a été considéré comme le principal indicateur de l'efficacité du schéma ; tandis que le résultat concernant les patients perdus de vue a été considéré davantage comme un indicateur de faisabilité et d'observance du traitement. La toxicité réduite (par rapport à l'utilisation de produits injectables),

²¹ La décision de modifier ce régime faisait suite aux résultats d'une enquête nationale sur la résistance aux médicaments antituberculeux menée en Afrique du Sud en 2012-2014, qui a été publiée en 2018. L'enquête révélait que 44,7% des isolats de *M. tuberculosis* étaient résistants à l'éthionamide (IC 95% 25,9-63,6%). (47). Source: Ismail N, Mvusi L et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *Lancet Infect Dis.* 2018 ; 18(7):779-787. Publié en ligne le 20 avril 2018.

²² Le linézolide devait être inclus systématiquement dans le schéma initial pour protéger la bédaquiline dans les premières phases du traitement, en particulier dans les cas de tuberculose MR-RR où la résistance aux fluoroquinolones n'était pas encore détectée.

²³ Dans l'algorithme d'appariement, les groupes d'intervention et de contrôle ont été appariés en fonction du résultat du frottis pour les bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR), de la résistance à l'isoniazide, d'un traitement antérieur, du statut VIH (utilisation d'antirétroviraux), du sexe et de l'âge. Pour réduire encore le déséquilibre, l'appariement sans remplacement, avec une taille de caliper de 0,5, a été utilisé ; cela a nécessité un appariement exact pour le statut VIH, les BAAR et le statut de culture, et un appariement du score de propension pour l'âge, le sexe, la résistance à l'isoniazide et le traitement antérieur.

la préférence des patients et la simplicité programmatique étaient les principaux avantages perçus du schéma plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline. En ce qui concerne la généralisabilité, le Groupe s'est demandé si la diversité génétique des souches de *M. tuberculosis* en Afrique du Sud était représentative à l'échelle mondiale, et a conclu qu'il existe une répartition équitable des souches communes représentées dans le pays. Le Groupe a également examiné les interactions potentielles par rapport au statut sérologique pour le VIH et l'effet du traitement antirétroviral, mais cela n'a pas été considéré comme un facteur majeur étant donné que les résultats thérapeutiques chez les personnes VIH-positives et VIH-négatives étaient similaires. Le Groupe a convenu que les résultats de l'essai de phase 2 du STREAM, un essai de phase III à grande échelle mené dans plusieurs pays portant sur un schéma plus court contenant de la bédaquiline entièrement oral, peuvent donner des indications importantes supplémentaires sur l'efficacité et l'innocuité de ce schéma et augmenter le niveau de certitude des données.

Le GDG a souligné que le manque de données sur les événements indésirables dans l'EDRWeb, où seuls les décès étaient comptabilisés, constituait une véritable limite. Malgré la forte préférence exprimée dans les enquêtes auprès des patients et des défenseurs des patients pour les schémas sans injection, le Groupe n'a pas pu déterminer totalement tous les effets indésirables importants, même si les schémas plus courts et plus longs contenant de la bédaquiline semblaient équivalents en termes de décès, avec une réduction significative du nombre de patients perdus de vue lors de l'utilisation d'un schéma plus court. Une préoccupation majeure est le risque de résistance à la bédaquiline, qui est amplifié si les schémas thérapeutiques sont inadaptés ou si l'observance du traitement est faible, c'est pourquoi une surveillance étroite s'impose. Il est important de noter que l'innocuité du schéma normalisé plus court avec des produits injectables, qui se compose des mêmes médicaments que le schéma d'intervention, à l'exception du remplacement du produit injectable par de la bédaquiline, a été soigneusement évaluée au cours de la phase 1 de l'essai STREAM et a été jugée similaire à celle du schéma plus long (45). Le remplacement du produit injectable par la bédaquiline élimine les graves problèmes de sécurité liés à ces produits.

Le GDG a également examiné les données sur les coûts potentiels et le rapport coût-efficacité de l'utilisation d'un schéma plus court entièrement oral. La modélisation du rapport coût-efficacité du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline a mis en évidence des économies importantes par rapport à un schéma oral plus long ou à un schéma court contenant des produits injectables. L'utilisation des schémas plus courts normalisés, comprenant des produits injectables, comportait des coûts supplémentaires de prise en charge des effets indésirables liés à la dose, tels que la néphrotoxicité et l'ototoxicité, associés aux injectables de deuxième intention. Avec la mise en œuvre d'un schéma plus court contenant de la bédaquiline, même si les coûts supplémentaires de surveillance par électrocardiogramme (ECG) devaient être pris en compte, les dépenses liées à l'audiométrie de qualité et à l'évaluation régulière des biomarqueurs de toxicité rénale pourraient être réduites. En outre, cela permettrait d'améliorer les résultats thérapeutiques et surtout d'éviter une incapacité à vie et de réduire les pertes économiques grâce à la capacité des patients à retrouver un emploi. Le modèle de rapport coût-efficacité présenté au GDG estimait qu'un schéma entièrement oral de 9 à 12 mois était à la fois économique et rentable, par rapport à un schéma plus long entièrement oral ou un schéma plus court contenant des produits injectables (voir les [annexes 3, 4 et 5](#)). Toutefois, le Groupe a reconnu que la mise en œuvre du schéma plus court entièrement oral ne se traduirait pas par une élimination ou une réduction immédiate et automatique des coûts. En termes absolus, si l'on regarde les avantages globaux et les inconvénients potentiels, l'utilisation du schéma plus court entièrement oral semble l'emporter sur les préjudices (c.-à-d. un risque de mortalité plus faible) pour la plupart des patients, bien que l'effet du schéma ne soit pas assez important et soit atténué ou relativement similaire une fois que la bédaquiline est ajoutée comme l'un des principaux médicaments dans les schémas plus longs, sauf pour ce qui concerne les patients perdus de vue.

En ce qui concerne l'importance variable qu'accordent les utilisateurs finaux (en particulier les patients) aux résultats associés à l'utilisation du schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline, le GDG, guidé par les résultats de l'étude qualitative sur les valeurs et les préférences (voir les [annexes 3, 4 et 5](#)), a reconnu que le décès était un résultat important à prévenir, tout comme la baisse de la fréquence

et de la gravité des événements indésirables, surtout ceux attribués à des produits injectables de deuxième intention, en particulier la perte d'audition, la néphrotoxicité et la toxicité vestibulaire. Une étude qualitative sur les valeurs, les préférences et les perspectives des patients, fondée sur des entretiens avec 16 anciens patients atteints de tuberculose pharmacorésistante de pays à forte charge de tuberculose, indiquait qu'un schéma avec peu ou pas d'effets secondaires sur la santé physique et mentale, court, et entièrement oral était le plus acceptable, dans cet ordre de préférence, avec pour avantage supplémentaire une faible charge médicamenteuse.

Les données sur la faisabilité n'ayant pas pu être récupérées pour étayer ces recommandations, une méthode de prise de décision collaborative a été adoptée pour évaluer les avis du Groupe d'élaboration des lignes directrices sur la question de savoir s'il y avait des considérations de faisabilité spécifiques, principalement axées sur la nécessité de tester la sensibilité aux médicaments pour guider la mise en œuvre sans risque du schéma plus court contenant de la bédaquiline entièrement oral, ainsi que sur la surveillance de la résistance à la bédaquiline. Le Groupe d'élaboration des lignes directrices a souligné la nécessité cruciale d'améliorer les capacités de laboratoire pour un dépistage précoce de la tuberculose pharmacorésistante, l'élargissement des tests de résistance aux médicaments et le suivi permanent de l'acquisition et de l'amplification de la résistance aux médicaments.

2.4 Considérations liées aux sous-groupes

Suite à l'évaluation des données actuelles et aux avis formulés par le Groupe d'élaboration des lignes directrices, les points suivants font l'objet de discussions pour des sous-groupes spécifiques :

Personnes vivant avec le VIH. Les données évaluées correspondaient à un contexte où la prévalence du VIH était élevée (légèrement supérieure à 70 % dans la base de données). La grande majorité des PVVIH (plus de 95%) ayant débuté le schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline était sous traitement antirétroviral (TAR). Compte tenu des résultats thérapeutiques décrits dans l'analyse, rien ne permettait de penser que le schéma aurait une action différente chez les PVVIH. Toutefois, les données évaluées ne fournissant aucune information sur les modifications apportées au schéma suite à la prise en charge des réactions indésirables ou des complications dues à des interactions médicamenteuses, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a réaffirmé qu'il fallait accorder une attention particulière à toute interaction médicamenteuse potentielle ou à un chevauchement des toxicités médicamenteuses qui n'auraient pas été mis en évidence. Par exemple, les concentrations de bédaquiline peuvent être réduites par l'éfavirenz (ils ne doivent pas être administrés conjointement) ou augmentées par des inhibiteurs de la protéase stimulés (nécessitant une plus grande vigilance dans le suivi des effets sur le QT liés aux médicaments) (51-53). La neuropathie, les élévations des enzymes hépatiques et les effets indésirables liés au système nerveux central peuvent être attribués aux médicaments contre le VIH ou la tuberculose ou à leurs interactions (54).

Enfants. Si l'analyse visait à en apprendre davantage sur l'utilisation du schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline dans des populations spéciales, l'échantillon très limité d'enfants de moins de 14 ans dans la base de données (n=6) n'a pas permis de procéder à une estimation directe des résultats pour cette population. Cependant, étant donné que les composants du schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline sont utilisés chez les enfants, l'extrapolation a été jugée raisonnable à condition que les considérations relatives à la mise en œuvre de la bédaquiline chez les enfants soient suivies (11). Les précédentes recommandations sur la composition des schémas *plus longs* indiquaient que la bédaquiline pouvait également être incluse dans ces schémas pour les patients âgés de 6 à 17 ans (11) ; de ce point de vue, le schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline peut être utilisé chez les enfants éligibles âgés de 6 ans et plus, en tenant compte des considérations relatives à des médicaments spécifiques.

Femmes enceintes ou allaitantes. Le schéma d'intervention contient de l'éthionamide, qui est généralement contre-indiqué pendant la grossesse car des études sur la reproduction animale ont montré un effet indésirable sur le fœtus et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez l'homme. Bien qu'il soit nécessaire d'obtenir des données plus concluantes sur les causes de toxicité

attribuées à l'utilisation d'antituberculeux spécifiques pendant la grossesse et l'allaitement, des schémas personnalisés plus longs peuvent être conçus pour éviter les toxicités connues jusqu'à l'établissement de meilleurs profils d'innocuité.

Tuberculose extrapulmonaire. Le schéma plus court évalué, entièrement oral et contenant de la bédaquiline, a également été mis en œuvre chez les personnes avec une tuberculose MR-RR confirmée, qui souffraient d'une tuberculose extrapulmonaire sans complication. Aucune donnée n'était disponible pour définir l'impact de ce schéma chez les patients atteints d'une tuberculose maladie étendue ou de formes sévères de tuberculose extrapulmonaire.

2.5 Considérations liées à la mise en œuvre

La décision de débiter le schéma plus court, entièrement oral et contenant de la bédaquiline chez les patients récemment diagnostiqués doit être prise selon un processus décisionnel éclairé incluant la préférence des patients et le jugement clinique ainsi que plusieurs résultats de sensibilité aux médicaments disponibles avant le début du traitement. Les patients doivent être informés des avantages et des éventuels inconvénients et prendre une décision éclairée sur le schéma choisi. Une exposition antérieure de moins d'un mois aux médicaments de deuxième intention utilisés dans le schéma doit être vérifiée, parallèlement à l'examen des résultats des tests de sensibilité aux médicaments supplémentaires, s'ils sont disponibles. Sur la base des données disponibles, ce schéma peut être une option privilégiée pour les patients atteints de tuberculose MR-RR confirmée (avec au moins une résistance confirmée à la rifampicine) pour lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue et présentant les caractéristiques suivantes :

- pas de résistance ou d'inefficacité présumée d'un médicament dans le schéma plus court (à l'exception de la résistance à l'isoniazide) ;
- pas d'exposition antérieure à des médicaments de deuxième intention dans le schéma pendant plus d'un mois (à moins que la sensibilité à ces médicaments ne soit confirmée) ;
- pas de tuberculose-maladie étendue et pas de tuberculose extrapulmonaire sévère ;
- pas de grossesse ;
- enfants de 6 ans et plus.

Tous les patients atteints de tuberculose MR-RR qui ont été exposés à un traitement avec des antituberculeux de deuxième intention, y compris la bédaquiline (pendant plus d'un mois), les patients pour lesquels la résistance aux fluoroquinolones n'a pas été exclue et les patients atteints d'une tuberculose étendue ou d'une tuberculose extra-pulmonaire sévère peuvent bénéficier du schéma plus long entièrement oral, conçu selon les principes énoncés à la [Section 3](#).

L'un des critères d'exclusion pour tous les schémas plus courts (avec produits injectables ou entièrement oraux) en Afrique du Sud en 2016-17 était la présence de mutations dans le promoteur *inhA* et les régions du *katG* confirmées par hybridation inverse sur bandelette (test génotypique régulièrement effectué en Afrique du Sud). Cela signifie que les patients présentant uniquement des mutations du gène *inhA* ou uniquement du gène *katG* n'étaient pas exclus. Les résultats des DST pour le pyrazinamide n'étaient pas disponibles pour la majorité des patients dans les données extraites d'EDRweb et utilisées pour l'analyse.

Test de sensibilité aux médicaments. Le test de sensibilité aux médicaments est une considération liée à la mise en œuvre importante qui devra être renforcée dans de nombreux pays étant donné la possible utilisation croissante de la bédaquiline dans tous les schémas thérapeutiques pour la tuberculose MR-RR et l'inclusion de nouveaux médicaments dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR. Il est très important que la mise en œuvre de ces recommandations s'accompagne d'efforts permanents visant à accroître l'accès au test de sensibilité pour tous les médicaments pour lesquels il existe des méthodes fiables, ainsi que pour la mise au point et le déploiement de tests de sensibilité aux médicaments pour les nouveaux médicaments. L'accès au test de sensibilité aux médicaments rapide recommandé par l'OMS est essentiel, en particulier pour détecter la résistance

à la rifampicine et aux fluoroquinolones avant de débiter un schéma contre la tuberculose-MR plus court, entièrement oral et contenant de la bédaciline. Le test de sensibilité confirmera l'éligibilité à différentes options thérapeutiques, par conséquent la mise en place et le renforcement des services effectuant ce test seront des éléments essentiels à prendre en compte pour la mise en œuvre. Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR confirmée bactériologiquement, l'hybridation inverse sur bandelette pour les médicaments de deuxième (MTBDRsl) peut être utilisée comme test initial, avant la mise en culture et le DST phénotypique, pour détecter la résistance aux fluoroquinolones (32).²⁴ L'hybridation inverse sur bandelette pour médicament de première intention (MTBDRplus) peut déterminer des mutations dans le promoteur *inhA* et/ou les régions du *katG*, toutes deux conférant une résistance à l'isoniazide, faible quand les mutations du gène *inhA* sont présentes ou élevée en cas de mutations combinées dans le promoteur du gène *inhA* et le gène *katG*. Les mutations dans le promoteur du gène *inhA* sont également associées à la résistance à l'éthionamide et au prothionamide. La présence des deux mutations (dans le promoteur de *inhA* et dans *katG*) indique que l'isoniazide à forte dose et les thioamides ne sont pas efficaces et donc que le schéma plus court ne peut pas être utilisé. En l'absence d'informations sur les formes de mutation pour un patient individuel, les données sur la fréquence de l'occurrence simultanée des deux mutations obtenues par la surveillance de la résistance aux médicaments dans ce contexte épidémiologique peuvent également orienter la décision. Les tests de sensibilité aux médicaments phénotypiques pour certains médicaments utilisés dans le schéma ne sont pas considérés comme fiables et reproductibles (éthambutol, éthionamide) et doivent être utilisés avec prudence pour guider l'utilisation de ce schéma.²⁵

La bédaciline et les fluoroquinolones constituant la base du schéma thérapeutique, il est essentiel de surveiller la résistance à ces médicaments pendant le traitement si aucune conversion de culture n'a eu lieu au bout de 6 mois. Les tests de sensibilité pour la bédaciline doivent être rapidement mis en place par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose afin de surveiller la résistance à ce médicament et, si possible, il est hautement souhaitable que ces tests soient effectués au départ. Si les tests de sensibilité ne sont pas immédiatement disponibles, les programmes de lutte contre la tuberculose peuvent envisager de stocker des isolats de culture pour une analyse ultérieure.

À l'heure actuelle, les capacités pour effectuer des tests de sensibilité pour la bédaciline sont limitées à l'échelle mondiale, cependant les capacités de laboratoire doivent être renforcées dans ce domaine compte tenu de l'utilisation de plus en plus large des nouveaux médicaments et schémas. Les laboratoires nationaux et de référence devront disposer de poudres de médicaments pour permettre la réalisation des tests de sensibilité et auront besoin de données sur la distribution de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de toutes les lignées de *Mycobacterium tuberculosis* qui circulent à l'échelle mondiale. Le Réseau de laboratoires supranationaux de référence (LSR) de l'OMS est disponible pour aider les laboratoires nationaux de référence de la tuberculose à effectuer des DST de qualité garantie. Une consultation technique de l'OMS en 2017 a fixé des concentrations critiques pour les tests de sensibilité pour les fluoroquinolones, la bédaciline, le délamanide, la clofazimine et le linézolide. (55)

La sélection des fluoroquinolones peut prendre en compte les données provenant d'Afrique du Sud disponibles pour l'examen - 83 % des patients analysés à l'aide de cet ensemble de données ont reçu de la lévofloxacine et le reste a reçu de la moxifloxacine à la dose standard. On sait que la lévofloxacine et la moxifloxacine ont montré une efficacité similaire pour le traitement de la tuberculose

²⁴ La tuberculose MR-RR est généralement confirmée par des tests moléculaires rapides qui détectent la résistance à la rifampicine et à *Mycobacterium tuberculosis*. Les recommandations actuelles de l'OMS stipulent que le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé plutôt que l'examen microscopique, la mise en culture et le DST classiques comme test diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose MR ou de suspicion de tuberculose associée à une infection à VIH chez l'adulte (recommandation forte, données de qualité élevée). Le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé plutôt que l'examen microscopique, que la mise en culture et que le DST classiques comme test diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose MR ou de tuberculose associée à une infection à VIH chez l'enfant (recommandation forte, données de très faible qualité) (23). Une communication rapide récente de l'OMS réaffirmait la haute précision diagnostique et l'amélioration des résultats des patients liées aux tests de diagnostic moléculaire rapide tels que Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/ RIF Ultra et TrueNat (30).

²⁵ Voir la liste des mutations conférant une résistance associée à des niveaux de confiance élevée, dans : The use of next-generation sequencing technologies for detection of mutations associated with resistance to drugs in the complex *Mycobacterium tuberculosis* : Technical guide. Disponible à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf> Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé, 2018.

pharmacorésistante. Le choix entre la lévofloxacine et la moxifloxacine a été motivé par le risque de cardiotoxicité cumulative, en utilisant la moxifloxacine dans le schéma plus court avec des produits injectables et la lévofloxacine dans un schéma plus court entièrement oral. La lévofloxacine est souvent privilégiée en raison du risque de cardiotoxicité légèrement supérieur lié à la moxifloxacine tandis que la première a été associée à des troubles musculo-squelettiques dans les populations pédiatriques. Par conséquent, quel que soit le choix de la fluoroquinolone, les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent mettre en place un système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux (aDSM) pour tous les patients sous traitement de la tuberculose pharmacorésistante (56, 57).

Évaluation de la tuberculose maladie. L'étendue de la tuberculose maladie est importante pour déterminer les options de schéma en plus des DST, et des autres considérations mentionnées ci-dessus. La tuberculose étendue est définie dans ce document comme la présence d'un syndrome cavitair bilatéral ou de lésions étendues du parenchyme sur la radiographie thoracique. Chez les enfants de moins de 15 ans, la maladie avancée est généralement définie par la présence de cavités ou de maladie bilatérale sur la radiographie thoracique. Cela souligne l'importance de la radiographie thoracique dans le cadre de l'établissement du diagnostic, parallèlement à l'interaction habituelle patient-médecin.

Le schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline se compose d'une phase intensive de 4 mois qui peut être prolongée à 6 mois et d'une phase de continuation de 5 mois, ce qui fait une durée totale de 9 à 11 mois. Dans l'ensemble de données EDRweb analysé, l'utilisation de la bédaquiline était limitée à la durée de 6 mois conforme au RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Utilisation du linézolide. Les données disponibles pour guider cette recommandation étaient axées sur l'évaluation d'un schéma composé de bédaquiline, de lévofloxacine/moxifloxacine, d'éthionamide, d'éthambutol, d'isoniazide à forte dose, de clofazimine et de pyrazinamide. En 2018, l'Afrique du Sud est passée à un schéma entièrement oral contenant de la bédaquiline, le modifiant davantage en remplaçant l'éthionamide par 2 mois de linézolide.

Les analyses secondaires ont permis de déterminer qu'un schéma plus court contenant de la bédaquiline était comparable à un schéma plus long entièrement oral contenant à la fois de la bédaquiline et du linézolide, en termes de décès/échec ; cependant, le schéma plus court semblait avoir un taux de patients perdus de vue nettement inférieur. Bien que d'autres analyses de sensibilité (certes dans les schémas plus longs contenant de la bédaquiline et du linézolide par rapport à des schémas plus longs contenant seulement de la bédaquiline) aient permis de déterminer que l'ajout de linézolide à des schémas contenant de la bédaquiline améliorerait globalement les résultats, le Groupe d'élaboration des lignes directrices a convenu qu'en raison du manque de données directes pour les schémas plus courts, il ne pouvait tirer aucune conclusion générale à ce moment.

Jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles et communiquées à l'OMS, le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline qu'il est conseillé d'utiliser ne contient pas de linézolide. Dans les contextes avec une forte probabilité de résistance ou une résistance confirmée à l'éthionamide, à l'éthambutol, au pyrazinamide, à la clofazimine et à l'isoniazide à forte dose, d'autres modifications du schéma avec un regroupement prioritaire de médicaments oraux de deuxième intention peuvent être mises en œuvre, cependant, l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité des schémas plus court modifiés sont inconnues et doivent être évaluées dans des conditions de recherche opérationnelle.

2.6 Suivi et évaluation

Les patients qui reçoivent un schéma plus court contre la tuberculose-MR doivent être surveillés pendant le traitement à l'aide de calendriers des tests cliniques et de laboratoire pertinents, qui ont été appliqués avec succès dans des études antérieures sur des schémas plus courts sur le terrain et dans le cadre programmatique en Afrique du Sud.

Le GDG a souligné la nécessité d'accroître l'accès aux DST et de surveiller l'apparition d'une pharmacorésistance, notamment pour la bédaquiline et pour tous les médicaments de deuxième intention dans le schéma plus court pour lequel des DST fiables sont disponibles. Ces mesures ne devraient pas retarder la mise en œuvre du schéma plus court, mais elles seront de plus en plus nécessaires avec l'utilisation accrue du schéma plus court ainsi de la bédaquiline dans le cadre des schémas plus longs. Les mutations conférant la résistance aux fluoroquinolones détectées par MDRTBsl doivent être considérées comme une contre-indication pour le schéma plus court.

Le cadre de l'OMS pour l'aDSM doit être appliqué pour garantir une action appropriée et une réponse rapide aux EI, ainsi qu'un niveau de suivi acceptable de ces derniers, et un suivi des résultats thérapeutiques. Des informations supplémentaires sur l'aDSM sont disponibles dans le chapitre correspondant du Manuel opérationnel.

Si possible, il est également important de suivre les patients une fois le traitement terminé afin de détecter une éventuelle rechute. Bien que cela n'ait pas été effectué systématiquement dans le cadre programmatique en Afrique du Sud, les données utilisées pour éclairer cette question PICO dataient de 2017 et le Web EDR a été réexaminé à nouveau en 2019, ce qui a permis de détecter la récurrence de la tuberculose. Par conséquent, certains résultats post-traitement étaient disponibles même si le suivi post-traitement n'avait pas été effectué systématiquement. Sur les 653 patients ayant reçu le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline en Afrique du Sud, 22 (3,4 %) étaient en situation d'échec ou de récurrence. Bien que les données de l'essai STREAM n'aient pas éclairé cette question PICO, les résultats intermédiaires de l'essai indiquaient une rechute dans 3,3 % des cas du bras de l'étude, ce qui était supérieur à ce qui avait été déduit des études d'observation. Cependant, les résultats finaux de l'essai STREAM n'ont pas démontré un taux statistiquement plus élevé de réversion, de rechute ou d'absence de conversion chez les patients utilisant le schéma plus court.

Le calendrier de suivi bactériologique en Afrique du Sud comprenait à la fois le frottis et la culture, effectués une fois par mois. Par conséquent, la réponse au traitement doit être surveillée en effectuant un examen microscopique de frottis une fois par mois, ainsi qu'une culture, idéalement à la même fréquence. Ceci est similaire au calendrier de suivi bactériologique recommandé pour les schémas plus longs (Section 3).

Section 3. Schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine

- Groupe A = lévofloxacine ou moxifloxacine, bédaquiline, linézolide ;
- Groupe B = clofazimine, cyclosérine ou térizidone ;
- Groupe C = éthambutol, délamanide, pyrazinamide, imipénème–cilastatine ou méropénème, amikacine (ou streptomycine), éthionamide ou prothionamide, acide p-aminosalicylique (voir aussi [Tableau 3.1](#)).

3.1 Recommandations

N°	Recommandation
3.1	Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, les trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B doivent être inclus afin de débiter le traitement avec au moins quatre antituberculeux susceptibles d'être efficaces, et qu'au moins trois médicaments soient inclus pour le reste du traitement si la bédaquiline est arrêtée. Si seulement un ou deux médicaments du groupe A sont utilisés, les deux médicaments du groupe B doivent être inclus. Si le schéma thérapeutique ne peut pas être composé de médicaments des seuls groupes A et B, des médicaments du groupe C sont ajoutés pour le compléter (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).
3.2	La kanamycine et la capréomycine ne doivent pas être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sur des schémas plus longs (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).
3.3	La lévofloxacine ou la moxifloxacine doivent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous les schémas plus longs (recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet).
3.4	La bédaquiline doit être incluse dans les schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 18 ans ou plus (recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet). La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 6 à 17 ans (recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet).
3.5	Le linézolide doit être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet).
3.6	La clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone peuvent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet).
3.7	L'éthambutol peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet).
3.8	Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients de 3 ans et plus atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet).

-
- 3.9 **Le pyrazinamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs** (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).
-
- 3.10 **L'imipénème–cilastatine ou le méropénème peuvent être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs** (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).²⁶
-
- 3.11 **L'amikacine peut être incluse dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR âgés de 18 ans ou plus sous des schémas thérapeutiques plus longs lorsque la sensibilité a été démontrée et que des mesures adéquates pour surveiller les réactions indésirables peuvent être garanties. Si l'amikacine n'est pas disponible, la streptomycine peut la remplacer dans les mêmes conditions** (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).
-
- 3.12 **L'éthionamide ou le prothionamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-MR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles** (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).
-
- 3.13 **L'acide p-aminosalicylique peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles** (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).
-
- 3.14 **L'acide clavulanique ne doit pas être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs** (*recommandation forte contre l'utilisation, faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).²⁶
-
- 3.15 **Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée totale de traitement de 18 à 20 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement** (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).
-
- 3.16 **Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée de traitement de 15 à 17 après conversion de culture est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement** (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).
-
- 3.17 **Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs contenant de l'amikacine ou de la streptomycine, une phase intensive de 6-7 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement** (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).
-

²⁶ L'imipénème–cilastatine et le méropénème sont administrés avec de l'acide clavulanique, qui sont disponible uniquement dans les formulations combinées à l'amoxicilline. L'amoxicilline-acide clavulanique n'est pas considéré comme un agent antituberculeux supplémentaire efficace et ne doit pas être utilisé sans l'imipénème–cilastatine ou le méropénème.

3.2 Justification et données

Cette section fait référence aux recommandations sur les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR qui sont plus longs que le schéma de 9-12 mois contre la tuberculose-MR décrit dans la section 2. Les recommandations de cette section portent sur les questions PICO suivantes formulées en 2018 et aux nouvelles questions formulées en 2019. Les questions formulées en 2018 étaient les suivantes :

Question PICO 3 (tuberculose MR-RR, 2018). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR, quels médicaments individuels sont les plus susceptibles d'améliorer les résultats lorsqu'ils font partie d'un schéma plus long conforme aux lignes directrices de l'OMS ?*²⁷

Question PICO 4 (tuberculose MR-RR, 2018). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs composés selon les lignes directrices de l'OMS, les résultats sont-ils améliorés sans risque avec moins ou plus de cinq médicaments efficaces dans la phase intensive ?*

Question PICO 5 (tuberculose MR-RR, 2018). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs composés selon les lignes directrices de l'OMS, les résultats sont-ils améliorés sans risque avec une phase intensive d'une durée inférieure ou supérieure à 8 mois ?*

Question PICO 6 (tuberculose MR-RR, 2018). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs composés selon les lignes directrices de l'OMS, les résultats sont-ils améliorés sans risque avec une durée totale supérieure ou inférieure à 20 mois ?*

Question PICO 7 (tuberculose MR-RR, 2018). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs composés selon les lignes directrices de l'OMS, quelle durée minimale du traitement après conversion de culture est le plus susceptible d'améliorer les résultats ?*

Les deux questions PICO (voir Annexe 1) examinées par un GDG pour la mise à jour de 2020 sont les suivantes :

Question PICO 8 (tuberculose MR-RR, 2019). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR, un traitement contenant de la bédaquiline pendant plus de six mois améliore-t-il sans risque les résultats par rapport à de la bédaquiline pendant une période atteignant six mois dans le cadre de schémas plus longs, conformes par ailleurs aux lignes directrices de l'OMS ?*

Question PICO 9 (tuberculose MR-RR, 2019). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR, l'utilisation simultanée de la bédaquiline et du délamanide améliore-t-elle sans risque les résultats par rapport à d'autres options thérapeutiques par ailleurs conformes aux lignes directrices de l'OMS ?*

Des recommandations pour la conception de schémas plus longs contre la tuberculose MR sont formulées par l'OMS depuis plusieurs années et mises en œuvre dans de nombreux pays à travers le monde (1, 6, 10, 11). Les recommandations de cette section portent sur toutes les formes de tuberculose MR-RR et comprennent le traitement des patients infectés par des souches sensibles à l'isoniazide, ou avec une résistance supplémentaire à l'isoniazide (c.-à-d. la tuberculose-MR), ou une résistance à d'autres médicaments du groupe de première intention (polyrésistante) ou du groupe de deuxième intention. L'OMS recommande que tous les patients atteints de tuberculose – enfants ou adultes – diagnostiqués avec des souches pour lesquelles une résistance à la rifampicine a été démontrée soient placés sous un schéma thérapeutique contre la tuberculose MR (11). L'ajout d'isoniazide à forte dose et/ou d'éthambutol pourrait être envisagé pour renforcer le schéma.

²⁷ Étant donné que très peu d'essais ou autres études ont comparé directement les médicaments contre la tuberculose MR à différents schémas posologiques, les orientations sur l'ajustement des doses ne devraient pas dépendre des résultats de la revue systématique.

Les chances de succès thérapeutique chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs dépendent de certains facteurs au niveau des patients et des souches (notamment sévérité de la maladie, schémas de résistance et comorbidités) ainsi que de l'accès aux soins de santé (p. ex. des schémas avec suffisamment de produits efficaces, des médicaments de bonne qualité, la prise en charge des EI et le soutien aux patients). On sait que des schémas plus longs avec des produits efficaces suffisants augmentent les chances de guérison et réduisent le risque de décès chez les adultes et les enfants (58-61). La composition des schémas plus longs est déterminée par la sélection de médicaments individuels considérés comme efficaces ainsi que par la nécessité d'associer suffisamment de médicaments pour maximiser la probabilité d'une guérison sans rechute sans augmenter la toxicité. La composition des schémas peut être normalisée (fixe) ou personnalisée selon les besoins du patient. Les schémas plus longs durent habituellement 18 à 20 mois ou plus ; sont également fournies ici des recommandations sur leur durée, qui ont été mises à jour depuis les lignes directrices de l'OMS de 2011 (6). En résumé, en 2018, une durée totale de traitement de 18 à 20 mois et une durée de traitement de 15 à 17 mois après conversion de la culture étaient préconisées pour la plupart des patients ; la durée pouvait être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement.

Base de données et analyses. Avant la discussion du GDG, l'OMS a lancé un appel public visant à obtenir des données individuelles de patients atteints de tuberculose MR-RR avec les résultats du traitement (62). La méta-analyse des données individuelles des patients (MA-DIP) chez les adultes et les enfants traités avec des schémas plus longs pour la tuberculose-MR permet d'étudier les corrélats des résultats utiles, y compris la composition des schémas (58-60). La base de données pour l'efficacité de nombreux médicaments utilisés dans les schémas de tuberculose MR repose sur la MA-DIP, qui à son tour s'appuie en grande partie sur des études d'observation, dont seulement quelques-unes ont été étudiées dans des conditions de randomisation contrôlée (45). Par conséquent, la certitude globale dans les données est souvent jugée faible ou très faible. Les DIP constituent un ensemble de données mondial sur les dossiers individuels des patients qui ont été traités pour la tuberculose MR-RR ; en novembre 2019, cet ensemble contenait 13 273 dossiers provenant de 55 études/centres dans 38 pays au total. Les sources des données utilisées par le GDG pour répondre aux questions PICO dans la présente section sont résumées ci-dessous.

Question PICO 3 (tuberculose MR-RR, 2018) (choix des médicaments individuels). Dans un premier temps, pour analyser le succès thérapeutique, l'échec du traitement, la rechute et le décès pour les médicaments individuels dans les schémas plus longs, la MA-DIP 2018 a été utilisée, avec 13 104 dossiers de 53 études dans 40 pays. Les DIP 2018 contiennent de nouvelles données recueillies ces dernières années dans plusieurs pays, y compris un large ensemble de données en provenance d'Afrique du Sud avec de nombreux patients traités par des schémas contenant de la bédaquiline. Dans un second temps, pour analyser les EI ayant entraîné l'arrêt permanent des médicaments individuels dans des schémas plus longs, un sous-ensemble de 5 450 dossiers de 17 études dans les DIP a été utilisé, complété par des informations supplémentaires provenant de 10 autres études qui notifiaient uniquement les EI pour la bédaquiline (N=130), le linézolide (N=508) ou les carbapénèmes (N=139).

Outre ces données, le GDG a également évalué les résultats non publiés de l'essai 213 de phase III sur le délamanide (63, 64) ; et les données sur l'innocuité et l'exposition pharmacologique provenant d'études pédiatriques non publiées sur la bédaquiline (Phase II TMC207-C211 et Phase I/II IMPAACT P1108) et le délamanide (Phase I 242-12-245, Phase I 242-12-232, Phase II 242-07-204, Phase II 242-12-233) (voir [annexe 5](#)). De plus, une recherche documentaire a été effectuée pour des études rapportant les résultats des patients traités avec des médicaments autres que ceux inclus dans les lignes directrices de 2016 : par exemple le persplozone, l'interféron gamma et le sutézolide.

Question PICO 4 (tuberculose MR-RR, 2018) (nombre de médicaments susceptibles d'être efficaces). Afin d'analyser le succès thérapeutique, l'échec, la rechute et le décès pour le nombre optimal de médicaments à inclure dans les schémas plus longs, les données ont été obtenues à partir d'un sous-ensemble de 8 957 patients dans 47 études incluses dans les DIP utilisées pour la question

PICO 2 (tuberculose MR-RR, 2018) ci-dessus. Parmi ces patients, 3 570 dans 16 études avaient des informations sur les dates de début et de fin pour les médicaments individuels pour lesquels un DST était notifié, et 5 387 patients dans 31 études avaient des informations sur les médicaments individuels utilisés à la fois dans les phases intensives et dans les phases de continuation du traitement, ainsi que les résultats du DST. Comme cette question portait sur le nombre de médicaments dans la phase intensive, les patients n'ayant pas reçu de produit injectable ou pour lesquels une phase intensive initiale n'avait pas été définie étaient exclus (N=476). Les patients avec la mention « guéri » ou « traitement terminé » mais ayant reçu moins de 18 mois de traitement – la durée minimale pour les schémas plus longs recommandés par l'OMS dans le passé – étaient également exclus (N=346). Lorsque les résultats du DST étaient disponibles, un médicament était considéré comme efficace si les résultats montraient une sensibilité, et non considéré comme efficace si les résultats montraient une résistance. En l'absence de résultats de DST, il existait deux situations : (i) si la prévalence de la résistance à ce médicament était inférieure à 10 % dans la même population (du même pays ou site d'étude si dans un pays, ou globalement sur tous les sites en l'absence de données locales), le médicament était alors considéré comme efficace. Cela s'appliquait aux produits suivants : cyclosérine ou térazidone, linézolide, clofazimine, bédaquiline, carbapénèmes et délamanide. ii) si la prévalence de la résistance à ce médicament était $\geq 10\%$ dans la même population (du même pays ou site d'étude si dans un pays ou globalement sur tous les sites en l'absence de données locales), les résultats imputés du DST étaient utilisés en l'absence de ce dernier pour déterminer l'efficacité. Si le résultat imputé du DST montrait une sensibilité, alors le médicament était considéré comme efficace ; si le résultat imputé du DST montrait une résistance, alors le médicament n'était pas considéré comme efficace ; ceci s'appliquait aux agents suivants : pyrazinamide, éthambutol, produits injectables de deuxième intention, fluoroquinolones, acide p-aminosalicylique, éthionamide ou prothionamide. Les médicaments suivants n'étaient pas inclus lors du recensement du nombre de médicaments susceptibles d'être efficaces (indépendamment de tout résultat de DST qui aurait pu être disponible) : isoniazide (y compris l'isoniazide à forte dose), rifampicine, thioacetazone, amoxicilline-clavulanate ou antibiotiques macrolides.

Des sous-ensembles de la principale MA-DIP 2018 avec un total de 13 104 patients de 53 études dans 40 pays ont été analysés pour le risque d'échec thérapeutique et de rechute par rapport au succès associé à différentes durées dans ces trois recommandations sur la durée du traitement (voir annexes 3 et 4 pour les tableaux GRADE et annexe 6 pour le plan d'analyse). Les patients suivis pour la rechute étaient relativement peu nombreux, tout comme le nombre de cas de rechute notifiés. Les trois sous-ensembles de DIP pour les questions PICO 4, 5 et 6 étaient les suivants :

L'analyse pour la question PICO 5 (tuberculose MR-RR, 2018) (différentes durées de la phase intensive). Pour l'analyse primaire, on a utilisé un sous-ensemble de dossiers de 3 750 patients de 42 études d'observation, dont 2 720 étaient traités avec un schéma personnalisé contre la tuberculose MR et 1 030 avec un schéma normalisé contre la tuberculose MR. Sur les 13 104 dossiers des principales DIP, 9354 ont été exclus pour les raisons suivantes – perdu de vue : $n=2\ 261$; décédé : $n=2\ 043$; n'a pas reçu de produit injectable : $n=1\ 094$; aucune information sur la durée du produit injectable : $n=2\ 341$; moins de cinq médicaments susceptibles d'être efficaces ou moins de quatre plus le pyrazinamide : $n=1\ 450$; durée du produit injectable supérieure à 20 mois : $n=165$.

Les données ayant servi de base à la question PICO 6 (tuberculose MR-RR, 2018) (sur la durée du schéma) provenaient d'un sous-ensemble de 6 356 patients de 51 études d'observation pour l'analyse primaire. Sur ces 6 356 patients, 5 352 étaient traités avec un schéma individualisé de tuberculose MR et 1 004 avec un schéma normalisé pour la tuberculose MR. Sur les 13 104 dossiers des principales DIP, 6 748 ont été exclus pour les raisons suivantes – perdu de vue : $n=2\ 261$; décédé : $n=2\ 043$; durée du traitement non disponible : $n=230$; moins de cinq médicaments efficaces ou moins de quatre plus le pyrazinamide : $n=2\ 072$; durée du traitement inférieure à 6 mois : $n=52$; durée du traitement ≥ 36 mois : $n=90$).

L'analyse pour répondre à la question PICO 7 (tuberculose MR-RR, 2018) (sur la durée du traitement après conversion de la culture) a été réalisée à partir d'un sous-ensemble de

4 175 patients provenant de 39 études d'observation. Les 4 175 patients étaient tous sous des schémas personnalisés, sauf 3. Les raisons de l'exclusion de 8 929 dossiers du principal ensemble de données étaient les suivantes – perdu de vue : $n=2\ 261$; décédé : $n=2\ 043$; durée du traitement non indiquée : $n=230$; aucune information sur la culture : $n=1945$; culture de départ négative : $n=754$, patient n'ayant jamais eu de conversion de culture : $n=426$; moins de cinq médicaments efficaces ou moins de quatre plus le pyrazinamide : $n=1215$; durée du traitement inférieure à 6 mois : $n=4$; durée du traitement ≥ 36 mois : $n=49$; conversion de culture après traitement : $n=2$.

Question PICO 8 (tuberculose MR-RR, 2019) (utilisation de la bédaquiline pendant plus de six mois). Afin d'analyser le succès thérapeutique, l'échec, la rechute et le décès pour l'utilisation de la bédaquiline pendant plus de six mois, les données ont été tirées de l'étude d'observation endTB, l'ensemble des données comprenant un total de 1 094 patients de 13 pays (65).²⁸ Les données analysées pour répondre à cette question concernaient des patients de la cohorte d'étude d'observation endTB ayant reçu de la bédaquiline pendant au moins six mois ; ayant commencé la bédaquiline dans le premier mois de l'épisode de traitement ; n'ayant pas reçu de délamanide en même temps que la bédaquiline pendant le traitement (sujet de la question PICO 8) et parmi les patients avec un succès thérapeutique, ayant reçu au moins 17,5 mois de traitement au total. Cinq cent quinze patients répondaient à ces critères. Puis 242 patients ayant reçu la bédaquiline pendant plus de 203 jours au total ont composé le groupe d'intervention et ont été comparés à 273 patients ayant reçu la bédaquiline pendant au total 168-203 jours.²⁹ Parmi les autres sources de données examinées par le GDG figuraient une cohorte de 112 patients traités par la bédaquiline du Bélarus (dont 2 qui ont été exclus en raison d'informations sur le traitement insuffisantes) et une cohorte de 123 patients traités par la bédaquiline d'Ouzbékistan, dans un dispensaire géré par MSF (avec un patient exclu en raison d'informations insuffisantes sur le traitement). Parmi ces 232 patients éligibles, 65 ont reçu de la bédaquiline pendant plus de 203 jours et 72 en ont reçu pendant 168 à 203 jours. Les analyses primaires portaient uniquement sur les données de l'étude d'observation endTB.

Question PICO 9 (tuberculose MR-RR, 2019) (utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide). Afin d'analyser le succès thérapeutique, l'échec, la rechute et le décès pour l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide, les données ont été tirées de la même cohorte de patients de l'étude d'observation endTB, sur laquelle reposait la question PICO 7. Cependant, dans cet ensemble de données, seulement 92 patients ont reçu les deux médicaments simultanément à un moment ou un autre, et ils sont encore moins nombreux à avoir commencé la bédaquiline et le délamanide en même temps et au cours du premier mois de traitement ($n=35$). Trois autres patients ont reçu en même temps la bédaquiline et le délamanide à la fin du premier mois de traitement, ce qui porte le nombre total à 38. Les 57 autres patients n'ont pas été inclus, car ils ont commencé les deux médicaments à plus de 30 jours d'intervalle. D'autres sources de données comprenaient une cohorte de 100 patients traités par la bédaquiline à Mumbai, en Inde (à partir d'un projet soutenu par MSF) et parmi eux 86 ont reçu une forme de traitement concomitant avec la bédaquiline et le délamanide pendant le traitement et 62 d'entre eux ont commencé les deux médicaments à 30 jours d'intervalle ; parmi eux, 46 ont commencé les deux médicaments pendant le premier mois de leur épisode de traitement. Au total, la population d'intervention comprenait donc 84 patients, 38 de la cohorte de l'étude d'observation endTB et 46 de l'ensemble de données de Mumbai. En raison du nombre limité de données disponibles, les sources de données pour les populations de comparaison provenaient de l'étude d'observation endTB, de l'ensemble de données de Mumbai et des ensembles de données du Bélarus et de l'Ouzbékistan. Le nombre de patients disponibles dans les DIP était insuffisant pour effectuer une analyse pertinente ($n=4$ patients ayant reçu la bédaquiline et délamanide simultanément). Le groupe de comparaison principal comprenait 401 patients ($n=302$ de l'étude d'observation endTB, $n=82$ de l'ensemble de données du Bélarus, $n=17$ de l'ensemble de données d'Ouzbékistan et 0 de l'ensemble de données de Mumbai). Ces patients ont commencé la

²⁸ Ces pays sont l'Arménie, le Bangladesh, le Bélarus, la République populaire démocratique de Corée, l'Éthiopie, la Géorgie, l'Indonésie, le Kazakhstan, le Kenya, le Lesotho, le Myanmar, le Pakistan et le Pérou.

²⁹ La durée de 203 jours a été choisie comme durée de référence puisque la durée la plus courte de la prise de bédaquiline pour tous les patients, tous modes d'administration confondus, dans l'étude d'observation endTB était de 203 jours. À noter que le seuil n'était pas de 6 mois exactement, mais de 203 jours.

bédaquiline dans le premier mois du traitement et ne l'ont pas reçue plus de six mois. Le groupe de comparaison secondaire était issu de l'étude d'observation endTB et comprenait 102 patients ayant reçu du délamanide dans le premier mois du traitement, sans prolongement de durée. Aucun patient dans les ensembles de données de Mumbai, d'Ouzbékistan ou de Bélarus n'a reçu de délamanide pour cette durée. La durée moyenne de l'utilisation concomitante de bédaquiline et de délamanide parmi les 84 patients du groupe d'intervention était de 18,5 mois (intervalle interquartile : 9 mois, 21 mois).

Les autres données présentées comprenaient des données de sécurité issues de l'essai DELamanId BEdaquiline for ResistAnt Tuberculosis (DELIBERATE) (AIDS Clinical Trials Group A5343). L'essai DELIBERATE est un essai randomisé, en ouvert, à trois bras sur la pharmacocinétique et la sécurité mené sur des sites d'étude en Afrique du Sud et au Pérou. Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans et atteints de tuberculose pulmonaire MR (ou monorésistante à la rifampicine) recevant un traitement contre la tuberculose MR, mais sans clofazimine, avec la moxifloxacine remplacée par la lévofloxacine et un intervalle QTcF de départ de 450 ms. En plus du schéma thérapeutique contre la tuberculose MR dans les conditions décrites ci-dessus, les schémas utilisés dans les trois bras de l'étude comprenaient : 1. l'ajout de bédaquiline 400 mg une fois par jour pendant deux semaines, puis 200 mg trois fois par semaine pendant 22 semaines, 2. l'ajout de délamanide 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines, et 3. l'ajout de bédaquiline et de délamanide. L'essai avait pour principal objectif de comparer le changement moyen par rapport au QTcF de départ (moyenne sur les semaines 8 à 24) lorsque la bédaquiline et le délamanide étaient co-administrés au changement moyen observé lorsque chaque médicament est administré seul.

Outre les données examinées pour les questions PICO 8 et 9, le GDG a examiné les données d'une étude menée en Afrique du Sud sur l'utilisation de la bédaquiline pendant la grossesse. Cette étude de cohorte d'observation comprenait des informations sur 108 femmes enceintes atteintes de tuberculose résistante à la rifampicine qui ont été recrutées dans un hôpital de recours pour la tuberculose MR-RR en Afrique du Sud entre janvier 2013 et décembre 2017. Cinquante-huit femmes ont reçu de la bédaquiline dans le cadre de leur schéma contre la tuberculose MR-RR et ont été comparées à 50 femmes qui n'avaient pas de bédaquiline dans leur schéma. Les femmes dans cette étude ont donné naissance à 109 nourrissons vivants parmi lesquels 49 avaient été exposés à la bédaquiline *in utero*, et 60 n'y avaient pas été exposés. Des évaluations cliniques ont été effectuées à 2, 6 et 12 mois après la naissance pour enregistrer les résultats des nourrissons. L'objectif principal de l'étude était d'enregistrer des données sur le traitement, la grossesse et les résultats des nourrissons chez les femmes traitées pour la tuberculose-RR avec des antituberculeux de deuxième intention pendant la grossesse.

Lors de l'examen des données et de la formulation des recommandations, le GDG a examiné la nécessité pour les lignes directrices de prendre également en compte les sous-groupes clés qui n'étaient pas bien représentés dans la MA-DIP 2018, notamment les enfants. Lorsque les données sur les enfants n'étaient pas disponibles, les données provenant d'adultes étaient extrapolées aux enfants. Les meilleures données disponibles ont été utilisées afin de formuler des recommandations pour un schéma qui a des taux élevés de guérison sans rechute, réduit le risque de décès et l'apparition d'une résistance supplémentaire tout en minimisant les effets nocifs. Le GDG connaissait la MA-DIP sur la tuberculose-MR pédiatrique concernant 975 cas de tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire diagnostiquée cliniquement ou bactériologiquement confirmée qui a été utilisée pour les recommandations thérapeutiques de 2016 (59). Les enfants atteints de tuberculose UR ont été exclus de cette analyse (n=36) car leurs schémas thérapeutiques n'étaient pas considérés comme comparables à ceux d'autres patients atteints de tuberculose MR et leur nombre était trop faible pour être analysé indépendamment. Aucun essai contrôlé randomisé (ECR) n'a été inclus (ou n'était connu) au moment où cet ensemble de données a été constitué et la certitude globale quant à l'estimation de l'effet basé sur ces données a été jugée très faible. Toutefois, en juillet 2019, des données préliminaires de l'essai DELIBERATE ont été communiquées au GDG pour répondre en partie à la question PICO 9 ; la certitude globale quant à l'estimation de l'effet pour cette étude a été jugée faible.

3.3 Remarques

Le GDG a évalué la contribution individuelle aux résultats des patients des médicaments utilisés dans les schémas plus longs contre la tuberculose MR en utilisant principalement les estimations de l'effet de la MA-DIP 2018 et de l'essai 213 (délamanide) pour la question PICO 3 (tuberculose MR-RR, 2018 ; voir les [annexes 3](#) et [4](#) pour les résumés des données GRADE respectifs [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation] pour chaque médicament ainsi que le tableau décisionnel). Suite à une évaluation approfondie des avantages et des inconvénients relatifs, des recommandations ont été formulées pour chaque médicament, avec un classement en trois groupes (voir les [tableaux 3.1–3.3](#)).

- **Groupe A** : les fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine), la bédaquiline et le linézolide ont été considérés comme très efficaces et fortement recommandés pour l'inclusion dans tous les schémas, sauf contre-indication.
- **Groupe B** : la clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone ont été recommandées de façon conditionnelle comme produits de deuxième choix.
- **Groupe C** : sont inclus tous les autres médicaments qui peuvent être utilisés lorsqu'un schéma ne peut pas être composé avec des produits du groupe A et B. Les médicaments du groupe C sont classés par l'équilibre relatif de l'avantage par rapport à l'inconvénient généralement attendu pour chacun d'entre eux.

Les autres médicaments qui ne sont pas inclus dans les groupes A–C sont les suivants :

- **la kanamycine et la capréomycine**, qui étaient associées à de moins bons résultats lorsqu'elles étaient utilisées et qui de ce fait ne sont plus recommandées pour les schémas de tuberculose MR ;
- **la gatifloxacine et l'isoniazide à forte dose** ont été utilisées chez très peu de patients et la thioacétazone n'a pas été utilisée du tout. Les préparations de gatifloxacine de qualité garantie ne sont actuellement pas disponibles suite à leur retrait du marché en raison de préoccupations au sujet des dysglycémies. Il est peu probable que la thioacétazone ait un rôle dans les schémas contemporains plus longs et elle n'est actuellement pas disponible dans une formulation de qualité garantie. L'isoniazide à forte dose peut avoir un rôle chez les patients présentant une sensibilité confirmée à l'isoniazide (voir la partie Considérations liées aux sous-groupes plus loin dans la présente section) ;
- **l'acide clavulanique** devrait être inclus dans les schémas MR-RR uniquement en tant que complément aux carbapénèmes (imipénème–cilastatine et méropénème). Utilisé de la sorte, il doit être administré à chaque dose de carbapénème et ne doit pas être considéré comme un autre antituberculeux efficace.

Aucune recommandation sur le perchlozone, l'interféron gamma ou le sutézolide n'a pu être formulée du fait de l'absence de données finales sur les résultats thérapeutiques des patients issues d'études appropriées auprès des patients.

En ce qui concerne l'utilisation de la bédaquiline chez les patients de moins de 18 ans et considérant que les profils exposition–réponse (efficacité) peuvent être extrapolés des adultes aux enfants, le GDG a conclu que les doses évaluées chez les enfants et les adolescents dans deux essais (Essai de phase II TMC207-C211 et Phase I/ II IMPAACT P1108 ; voir [annexe 5](#)) ne semblent pas indiquer d'expositions qui augmenteraient les risques d'échec thérapeutique chez les patients âgés de 6 à 17 ans. Le risque de sécurité chez les enfants de moins de 6 ans recrutés dans les essais – qui étaient tous VIH-négatifs et peu exposés à d'autres médicaments associés à l'allongement de l'intervalle QT – ne semblait pas supérieur à celui des adultes. La variabilité observée dans la taille limitée de l'échantillon empêchait tout commentaire sur l'exposition–réponse (sécurité). Le GDG a également conclu que les considérations relatives au bénéfice–risque pour l'utilisation de la bédaquiline chez les patients âgés de 6 à 17 ans sont semblables à celles des adultes, mais il a souligné la nécessité d'obtenir plus de données avant d'envisager de qualifier cette recommandation de forte.

En ce qui concerne l'utilisation du délamanide chez les enfants de moins de 6 ans, le GDG a décidé que, sur la base des résultats obtenus chez les adultes et des données pharmacologiques et d'innocuité examinées, les extrapolations sur l'efficacité et l'innocuité devaient être limitées aux enfants âgés de 3 à 5 ans, mais pas aux enfants de moins de 3 ans (voir l'[annexe 5](#)). Les profils d'exposition chez les enfants de 3 à 5 ans étaient comparables à ceux des adultes et n'étaient pas supérieurs à ceux des enfants de 6 ans et plus, pour lesquels les précédents GDG convoqués par l'OMS avaient déjà recommandé l'utilisation du délamanide (8, 66). D'après les données cardiaques et de laboratoire fournies, aucun signal de sécurité différent de ceux signalés chez les adultes n'a été observé chez les enfants âgés de 3 à 5 ans. Le GDG s'inquiétait néanmoins de la faisabilité d'administrer la dose correcte à des enfants âgés de 3 à 5 ans, compte tenu du fait que la formulation particulière utilisée dans l'essai (25 mg) ne serait pas disponible dans un avenir proche et que seul le comprimé adulte est disponible (50 mg), qui n'est pas bioéquivalent et dont le contenu est difficile à manipuler sans compromettre son efficacité.

Tableau 3.1. Groupes de médicaments dont l'utilisation est recommandée dans les schémas plus longs de la tuberculose MR^a

Groupes et étapes	Médicaments	
Groupe A : Inclure les trois médicaments	Lévofloxacine OU	Lfx
	moxifloxacine	Mfx
	Bédaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linézolide ^d	Lzd
Groupe B : Ajouter un médicament ou les deux	Clofazimine	Cfz
	Cyclosérine OU	Cs
	térizidone	Trd
Groupe C : Ajouter pour compléter le schéma et quand les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés	Éthambutol	E
	Délamanide ^{c,e}	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
	Impénème-cilastatine OU	Imp-Cln
	méropénème ^g	Mpm
	Amikacine (OU streptomycine) ^h	Am (S)
	Éthionamide OU prothionamide ⁱ	Eto Pto
Acide para-aminosalicylique ⁱ	PAS	

^a Ce tableau vise à guider la conception de schémas plus longs personnalisés de la tuberculose MR (la composition du schéma plus court pour la tuberculose-MR recommandé est largement normalisée ; voir la [Section 2](#)). Les médicaments du groupe C sont classés par ordre décroissant de préférence d'utilisation habituelle, sous réserve d'autres considérations. La MA-DIP 2018 pour les schémas plus longs n'incluait aucun patient sous thioacétazone et trop peu de patients sous gatifloxacine et isoniazide à forte dose pour une analyse significative. Aucune recommandation sur le perchlozone, l'interféron gamma ou le sutezolid n'a pu être formulée du fait de l'absence de données finales sur les résultats thérapeutiques des patients issues d'études appropriées (voir [annexe 5](#)).

^b La bédaquiline est généralement administrée par voie orale à une dose de 400 mg, une fois par jour les deux premières semaines, puis 200 mg par voie orale trois fois par semaine pendant 22 semaines (durée totale de 24 semaines). Les données sur l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois et au-dessous de l'âge de 6 ans étaient insuffisantes pour procéder à un examen en 2018. Par conséquent, l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois a été mise en œuvre en suivant les meilleures pratiques en matière

d'utilisation hors RCP (48). De nouvelles données sur le profil d'innocuité de l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois ont été communiquées au GDG en 2019. Cependant, le GDG n'a pas été en mesure d'évaluer l'impact de l'utilisation prolongée de la bédaquiline sur l'efficacité, en raison du nombre limité de ces données et d'une possible confusion résiduelle. Néanmoins, les données corroborent l'utilisation sans risque de la bédaquiline au-delà de six mois chez les patients qui bénéficient de programmes de suivi appropriés. Il est important de noter que l'utilisation de la bédaquiline au-delà de six mois reste une utilisation hors RCP et, à cet égard, les meilleures pratiques en matière d'utilisation hors RCP s'appliquent toujours.

- ^c Les données sur l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide n'étaient pas suffisantes pour procéder à un examen en 2018. En 2019, de nouvelles données sur l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide ont été communiquées au GDG. En ce qui concerne la sécurité, le GDG a conclu que les données ne semblent indiquer aucun problème de sécurité supplémentaire relatif à l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide. Les deux médicaments peuvent être utilisés simultanément chez les patients qui ont peu d'autres options thérapeutiques à leur disposition, et si un suivi suffisant (notamment ECG de départ et de suivi et surveillance des électrolytes) est en place. Le GDG a examiné les données sur l'efficacité de l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide, mais en raison des données limitées et d'une possible confusion résiduelle dans les données, il n'a pas été en mesure de formuler une recommandation sur l'efficacité.
- ^d Il a été démontré que l'utilisation du linézolide pendant au moins 6 mois augmentait l'efficacité, bien que la toxicité puisse en limiter l'utilisation. L'analyse a suggéré que l'utilisation de linézolide pendant toute la durée du traitement optimiserait son effet (environ 70% des patients sous linézolide avec des données l'ont reçu pendant plus de 6 mois et 30% pendant 18 mois ou toute la durée du traitement). Aucun facteur prédictif pour l'arrêt précoce du linézolide n'a pu être déduit de la sous-analyse des DIP.
- ^e Les données sur l'innocuité et l'efficacité du délamanide au-delà de 6 mois et chez les enfants de moins de 3 ans étaient insuffisantes pour procéder à un examen. L'utilisation de délamanide au-delà de ces limites doit suivre les meilleures pratiques en matière d'utilisation hors RCP (67).
- ^f Le pyrazinamide est considéré comme un produit efficace uniquement lorsque les résultats du DST confirment la sensibilité.
- ^g Chaque dose d'imipénème–cilastatine et de méropénème est administrée avec de l'acide clavulanique, qui est disponible uniquement dans des formulations associées à l'amoxicilline. L'amoxicilline-acide clavulanique n'est pas considéré comme un agent antituberculeux supplémentaire efficace et ne doit pas être utilisé sans l'imipénème–cilastatine ou le méropénème.
- ^h L'amikacine et la streptomycine doivent être envisagées uniquement si les résultats du DST confirment la sensibilité et si un suivi audiométrique de qualité pour la perte d'audition peut être garanti. La streptomycine doit être envisagée uniquement si l'amikacine ne peut pas être utilisée (non disponible ou résistance mise en évidence) et si les résultats du DST confirment la sensibilité (la résistance à la streptomycine n'est pas détectable avec les LPA moléculaires de deuxième intention et le DST phénotypique est nécessaire). L'utilisation de la kanamycine et de la capréomycine n'est plus recommandée dans les schémas de tuberculose MR.
- ⁱ Ces produits ont montré leur efficacité uniquement dans les schémas sans bédaquiline, linézolide, clofazimine ou délamanide, et sont donc proposés seulement quand d'autres options pour composer un schéma ne sont pas possibles.

Tableau 3.2. Risque relatif pour i) échec thérapeutique ou rechute et ii) décès (contre succès thérapeutique), MA-DIP 2018 pour les schémas plus longs de la tuberculose MR et essai 213 sur le délamanide (population en intention de traiter)³⁰

Médicament	Échec thérapeutique ou rechute contre succès thérapeutique		Décès contre succès thérapeutique		
	Nombre de personnes traitées	Odds ratio ajusté (limites de confiance 95 %)	Nombre de personnes traitées	Odds ratio ajusté (limites de confiance 95 %)	
A	Lévofloxacine OU moxifloxacine	3 143	0,3 (0,1–0,5)	3 551	0.2 (0.1–0.3)
	Bédaquiline	1 391	0.3 (0.2–0.4)	1 480	0.2 (0.2–0.3)
	Linézolide	1 216	0.3 (0.2–0.5)	1 286	0.3 (0.2–0.3)

³¹ Voir également le texte, le tableau 3.3 et les annexes 3–5 pour plus de détails sur la façon dont les estimations ont été obtenues et sur les facteurs supplémentaires pris en compte par le GDG lors de la reclassification des médicaments pour une utilisation dans des schémas plus longs de la tuberculose-MR, comme le montre le tableau 3.1.

Médicament	Échec thérapeutique ou rechute contre succès thérapeutique		Décès contre succès thérapeutique		
	Nombre de personnes traitées	Odds ratio ajusté (limites de confiance 95 %)	Nombre de personnes traitées	Odds ratio ajusté (limites de confiance 95 %)	
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1 096	0.4 (0.3–0.6)
	Cyclosérine OU térizidone	5 483	0.6 (0.4–0.9)	6 160	0.6 (0.5–0.8)
C	Éthambutol	1 163	0.4 (0.1–1.0)	1 245	0.5 (0.1–1.7)
	Délamanide	289	1,1 (0.4–2.8)*	290	1,2 (0.5–3.0)*
	Pyrazinamide	1 248	2,7 (0.7–10.9)	1 272	1,2 (0.1–15.7)
	Imipénème-cilastatine OU méropénème	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)
	Amikacine	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)
	Streptomycine	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)
	Éthionamide OU prothionamide	2 582	1,6 (0.5–5.5)	2 750	2,0 (0.8–5.3)
	Acide para-aminosalicylique	1 564	3,1 (1.1–8.9)	1 609	1,0 (0.6–1.6)
Autres médicaments	Kanamycine	2 946	1,9 (1.0–3.4)	3 269	1,1 (0.5–2.1)
	Capréomycine	777	2,0 (1.1–3.5)	826	1,4 (0.7–2.8)
	Amoxicilline - acide clavulanique	492	1,7 (1.0–3.0)	534	2,2 (1.3–3.6)

Remarque : * Les valeurs sont les rapports de risque non ajustés tels que définis par les chercheurs de l'essai 213 au mois 24.

En ce qui concerne la question PICO 4 (tuberculose MR-RR, 2018) (nombre de médicaments susceptibles d'être efficaces), l'analyse a révélé que dans les schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR, le risque d'échec thérapeutique, de rechute et de décès était comparable lorsque le traitement débutait avec quatre, cinq ou six médicaments susceptibles d'être efficaces. L'analyse a également montré que les patients qui prenaient trois médicaments dans la phase de continuation – situation attendue avec quatre médicaments au début et arrêt du produit injectable à la fin de la phase intensive – n'obtenaient pas de moins bons résultats que ceux qui prenaient quatre médicaments dans la phase de continuation.

Étant donné que la probabilité d'événements indésirables et d'interactions médicamenteuses ainsi que la charge médicamenteuse augmentent avec le nombre de produits dans un schéma, il serait souhaitable de donner aux patients le nombre minimum de médicaments nécessaires pour obtenir des niveaux comparables de guérison sans rechute. Pour décider du nombre minimum de médicaments à recommander, le GDG a également examiné les analyses incluant des produits injectables dans les schémas, tout en sachant que les futurs schémas plus longs contiendraient de

moins en moins d'injectables. En outre, il était important de prévoir des situations dans lesquelles plus d'un médicament est interrompu à un moment du traitement soit en raison de son indication - l'utilisation conforme au RCP de la bédaquiline et du délamanide est de 6 mois - soit en raison de la tolérabilité (en particulier le linézolide ; **Tableau 3.3** (68)), ce qui signifie que pendant presque toute sa durée, le schéma contiendrait deux médicaments clés de moins qu'au début. Bien que l'utilisation de la bédaquiline au-delà de six mois soit qualifiée de « hors RCP », de nouvelles données sur le profil d'innocuité de son utilisation au-delà de 6 mois ont été mises à la disposition du GDG en 2019. Les données corroborent l'utilisation sans risque de la bédaquiline au-delà de six mois chez les patients qui bénéficient de programmes de suivi appropriés. Il est important de noter que l'utilisation de la bédaquiline au-delà de six mois reste une utilisation hors RCP et, à cet égard, les meilleures pratiques en matière d'utilisation hors RCP s'appliquent toujours.

Les DIP 2018 comprenaient l'expérience de plus de 300 patients qui étaient traités avec du linézolide pendant au moins 1 mois, principalement à une dose de 600 mg/jour, avec des informations sur la durée de l'utilisation. Environ 30% seulement avaient reçu du linézolide pendant 1 à 6 mois, mais plus de 30% l'avaient reçu pendant plus de 18 mois et c'est chez ces derniers que la fréquence d'échec thérapeutique, de perdus de vue et de décès était la plus faible. Un graphique sur la durée du linézolide et l'échec thérapeutique laisse supposer que la durée d'utilisation optimale serait d'environ 20 mois, ce qui correspond à la durée totale habituelle d'un schéma plus long de la tuberculose MR (bien qu'une telle analyse ne tienne pas compte du biais de survie sélective, ce qui signifie que ceux qui prennent le traitement sur toute sa durée ont plus de chances d'avoir un résultat positif, étant donné que les décès et les cas perdus de vue surviennent plus tôt). Aucune tendance claire de type d'EI avec une durée d'utilisation n'a pu être distinguée, bien que quelques cas aient été rapportés avec une neuropathie optique, connue pour être associée à l'utilisation à long terme du linézolide (69), tandis que la toxicité hématologique a été rapportée quelle que soit la durée de l'utilisation.

Tableau 3.3. Événements indésirables graves (EIG) chez les patients sous schémas plus longs de la tuberculose-MR*

Médicament	Risque absolu d'EIG	
	Moyen (%)	Intervalle de crédibilité à 95 %
Bédaquiline	2,4	[0,7, 7,6]
Moxifloxacine	2,9	[1,4, 5,6]
<i>Amoxicilline - acide clavulanique</i>	3,0	[1,5, 5,8]
Clofazimine	3,6	[1,3, 8,6]
Ethambutol	4,0	[2,4, 6,8]
Lévofloxacine	4,1	[1,9, 8,8]
Streptomycine	4,5	[2,3, 8,8]
Cyclosérine/teriziodone	7,8	[5,8, 10,9]
<i>Capréomycine</i>	8,4	[5,7, 12,2]
Pyrazinamide	8,8	[5,6, 13,2]
Éthionamide/prothionamide	9,5	[6,5, 14,5]
Amikacine	10,3	[6,6, 17,0]
<i>Kanamycine</i>	10,8	[7,2, 16,1]

Médicament	Risque absolu d'EIG	
	Moyen (%)	Intervalle de crédibilité à 95 %
Acide para-aminosalicylique	14,3	[10,1, 20,7]
Thioacétazone	14,6	[4,9, 37,6]
Linézolide	17,2	[10,1, 27,0]

* À partir d'une méta-analyse réseau basée sur les bras d'un sous-ensemble de patients des DIP de 2016 pour lequel des EI ayant entraîné l'arrêt permanent d'un médicament antituberculeux (27 études) ou classé de grade 3 à 5 (3 études) ont été notifiés. Les légères différences entre les estimations finales citées dans la publication qui en a résulté (68) et les valeurs établies au moment du GDG, comme le montre le présent tableau, sont dues au fait qu'un ensemble de données étendu a été utilisé dans la publication et cela n'a aucune incidence sur les conclusions tirées sur l'utilisation de ces médicaments. Il n'y avait pas suffisamment de données sur le délamanide, l'imipénème-cilastatine et le méropénème pour estimer les risques. Les médicaments qui ne sont pas dans les groupes A, B ou C figurent en italique. Le GDG 2018 recommandait que, dans la mesure du possible, les schémas soient composés des trois médicaments du groupe A et d'au moins un du groupe B, de sorte que le traitement commence avec au moins quatre médicaments susceptibles d'être efficaces et qu'au moins trois soient maintenus pendant la durée restante du traitement si la bédaquiline est arrêtée après 6 mois. De nouvelles données sur le profil d'innocuité de l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois ont été communiquées au GDG en 2019. Les données corroborent l'utilisation sans risque de la bédaquiline au-delà de six mois chez les patients qui bénéficient de programmes de suivi appropriés. Si seulement un ou deux médicaments du groupe A peuvent être utilisés, les deux médicaments du groupe B sont inclus. Si le schéma ne peut pas être composé uniquement avec des produits des groupes A et B, ceux du groupe C sont ajoutés pour le compléter. **Chez les patients pour lesquels il y a plus de risque que deux produits du groupe A soient arrêtés avant la fin du traitement (par exemple, des comorbidités préexistantes nécessitent un arrêt précoce de la bédaquiline et du linézolide en raison de risques pour la santé), il peut être conseillé de débiter avec cinq médicaments efficaces plutôt que quatre.** Ces dispositions devraient s'appliquer à la plupart des patients atteints de tuberculose MR, y compris ceux qui ont une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou à d'autres médicaments.

En ce qui concerne la question PICO 8 (tuberculose MR-RR, 2020) (utilisation de la bédaquiline pendant plus de six mois), l'analyse a donné des odds ratios ajustés de 1,5 (IC à 95 % 0,7-2,7) pour le succès thérapeutique par rapport à l'échec, 0,8 (IC 95 % 0,2-0,4) pour le succès thérapeutique par rapport au décès, 1,0 (IC à 95 % 0,5-1,7) pour le succès thérapeutique par rapport à l'échec/au décès et 0,8 (IC à 95 % 0,5-1,2) pour le succès thérapeutique par rapport à toutes les issues défavorables. Bien que les examinateurs des données aient prévu d'utiliser deux approches analytiques conçues pour minimiser les biais (notamment des modèles structurels marginaux pour tenir compte des facteurs de confusion variables dans le temps et l'appariement exact et sur score de propension des caractéristiques du patient), il existait des limites dans la façon dont la première approche pouvait être appliquée en raison de la taille de l'échantillon, et sur les conseils des biostatisticiens, il n'était pas possible d'ajuster les facteurs de confusions en fonction du plan d'analyse des données original, du fait des limites avec l'ensemble de données. Le GDG a fait observer que la population incluse dans les études évaluées comprenait une population rigoureusement sélectionnée, avec un risque de confusion par indication (c.-à-d. que les personnes ayant reçu la bédaquiline pendant plus de six mois l'avaient probablement fait en raison de facteurs cliniques indiquant un traitement prolongé avec la bédaquiline). Le GDG a conclu qu'il y avait une forte probabilité de confusion résiduelle dans les données et que la population de patients examinée dans l'étude ne permettait pas d'extrapoler l'utilisation systématique chez tous les patients atteints de tuberculose MR-RR. Cela empêchait de formuler une recommandation formelle sur l'efficacité de l'utilisation de la bédaquiline au-delà de six mois, cependant le GDG a conclu qu'il était possible de faire une déclaration sur la sécurité. Ces informations figurent dans la [section 3.5 Considérations liées à la mise en œuvre](#) ci-dessous et en note de bas de page pour le [Tableau 3.1](#).

En ce qui concerne les événements indésirables, sur les 750 patients recevant de la bédaquiline sans délamanide dans l'étude d'observation endTB (exposition totale de 6 316 mois-personnes), 26 patients ont été victimes d'un événement indésirable lié aux médicaments (taux : 0,44 pour 100 mois-personne d'exposition), classé comme événement indésirable grave pour 16 d'entre eux (taux : 0,25 pour 100 mois-personnes d'exposition). Au cours des 203 premiers jours d'exposition à la bédaquiline (exposition totale de 4 304 mois-personnes), 20 événements indésirables liés aux médicaments sur 26 et 15 événements indésirables graves sur 16 ont eu lieu, tandis que 6 autres événements indésirables liés aux médicaments sur 26 et 1 événement indésirable grave sur 16 sont survenus plus tard. Parmi les patients qui ont reçu de la bédaquiline pendant plus de 203 jours, aucun n'a subi d'événement indésirable lié aux médicaments (de quelque grade que ce soit) dans les 203 premiers jours de traitement et les taux d'événements indésirables liés aux médicaments et d'événements indésirables graves se sont avérés plus faibles après les 203 premiers jours (0,51 [203 premiers jours] contre 0,30 [jours suivants] pour 100 mois-personnes) et (0,35 contre 0,05 pour 100 mois-personnes) respectivement.

Les mesures de l'intervalle QTcF chez les personnes recevant de la bédaquiline ont augmenté en moyenne de 22 ms (de 397 ms à 419 ms) par rapport à celles prises avant ou au moment de la première dose de bédaquiline jusqu'à la fin du premier mois. Au cours des mois suivant l'exposition, les mesures moyennes de l'intervalle QTcF étaient toutes inférieures à celles de la fin du premier mois (fourchette : 404 ms à 419 ms). Des augmentations de l'intervalle QTcF de plus de 60 ms par rapport aux valeurs de départ étaient observées chez ~12 % des patients. L'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 500 ms était rare, survenant dans 0,4% à 1,5% des patients durant chacun des neuf premiers mois, mais aucun par la suite. Le plus grand nombre d'occurrences d'intervalle QTcF supérieur à 500 ms a été observé chez les personnes recevant la bédaquiline et la clofazimine, cependant il s'agissait également de l'association de médicaments la plus courante.

Des effets indésirables cardiaques liés aux médicaments sont survenus chez 22 personnes ; 15 parmi les personnes recevant de la bédaquiline avec de la clofazimine, mais pas de moxifloxacine ou délamanide (taux : 0,3 pour 100 mois-personnes), 5 parmi les personnes recevant la bédaquiline avec la clofazimine et la moxifloxacine, mais pas de délamanide (taux : 0,3 pour 100 mois-personnes) et 2 parmi les personnes recevant la bédaquiline et le délamanide, indépendamment de l'utilisation de clofazimine et de moxifloxacine (taux : 0,2 pour 100 mois-personnes). Aucun événement ne s'est produit parmi les personnes recevant la bédaquiline sans clofazimine, moxifloxacine, et délamanide.

Exposition à la bédaquiline pendant la grossesse : En ce qui concerne l'exposition à la bédaquiline pendant la grossesse, les résultats de l'étude de cohorte n'ont démontré aucune différence statistiquement significative dans l'issue de la grossesse ou de la naissance si l'on comparait les nourrissons exposés *in utero* à la bédaquiline à ceux qui ne l'avaient pas été ($p=0,741$ pour les issues de la naissance et $p=0,312$ pour les issues de la grossesse) (70). Il y a eu 45 naissances vivantes (92 % du total) dans le groupe exposé à la bédaquiline contre 54 naissances vivantes (90 % du total) dans le groupe non exposé. En outre, il y a eu 4 décès fœtaux et néonataux chez les nourrissons exposés à la bédaquiline (8 % du groupe exposé à la bédaquiline, avec 3 mortinaissances et 1 interruption de grossesse) et 6 décès fœtaux et néonataux dans le groupe non exposé à la bédaquiline (10 % du groupe total non exposé, comprenant 3 mortinaissances et 3 fausses couches) (70). Les résultats de l'étude ont également démontré que les issues thérapeutiques étaient favorables pour les femmes enceintes exposées à la bédaquiline par rapport à celles non exposées (71 % contre 62 % respectivement, $p=0,349$) (70). Parmi les issues de la grossesse, on comptait des naissances vivantes et des issues défavorables (décès fœtaux et néonataux, naissances prématurées à moins de 37 semaines et faible poids de naissance < 2500 g) et les résultats des nourrissons comprenaient la prise de poids et les étapes du développement ainsi que le diagnostic de la tuberculose (70). Parmi tous les résultats évalués concernant la grossesse et les nourrissons, seul le faible poids de naissance était associé à l'exposition à la bédaquiline *in utero* (45 % contre 26 %, $p=0,034$). Le poids moyen chez les nourrissons exposés à la bédaquiline était de 2 690 g contre 2 900 g chez les nourrissons non exposés à la bédaquiline. Cependant, il n'a pas été possible d'attribuer de façon certaine cet effet à la bédaquiline et des investigations plus approfondies sont nécessaires pour étudier cette relation (70).

Il n'y avait pas de différence significative dans la croissance des nourrissons après la naissance (dans une sous-analyse de 86 bébés suivis prospectivement - 41 exposés à la bédaquiline *in utero* et 45 non exposés) 88 % des bébés exposés à la bédaquiline *in utero* avaient une prise de poids normale à un an contre 82 % des bébés non exposés ($p=0,914$) (70).

En ce qui concerne la question PICO 9 (tuberculose MR-RR, 2019) (utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide), les analyses ont donné des odds ratios ajustés de 1,6 (IC à 95 % 0,5-5,4) pour le succès thérapeutique par rapport à l'échec, 0,8 (IC 95 % 0,3-2,1) pour le succès thérapeutique par rapport au décès, 1,2 (IC à 95 % 0,6-2,5) pour le succès thérapeutique par rapport à l'échec/au décès et 0,6 (IC à 95 % 0,3-1,1) pour le succès thérapeutique par rapport à toutes les issues défavorables. En ce qui concerne les événements indésirables, parmi les 92 patients recevant simultanément la bédaquiline et le délamanide pendant le traitement dans l'étude d'observation endTB (exposition totale de 1 095 mois-personnes), 2 événements indésirables liés à la bédaquiline et au délamanide se sont produits (taux combiné : 0,46 pour 100 mois-personnes d'exposition). Ce taux était comparable aux taux des personnes recevant de la bédaquiline seule (0,41 pour 100 mois-personnes d'exposition) et du délamanide seul (0,68 pour 100 mois-personnes d'exposition). Deux événements indésirables graves liés aux médicaments ont eu lieu parmi les 92 patients recevant simultanément la bédaquiline et le délamanide, un attribué à chaque médicament (taux combiné : 0,09 pour 100 mois-personnes d'exposition). Le taux de ces événements était inférieur aux taux d'effets indésirables graves liés aux médicaments chez les patients recevant l'un ou l'autre médicament seul (bédaquiline, 0,28 ; délamanide, 0,39). Aucun événement indésirable lié aux médicaments mortels n'a eu lieu parmi les patients recevant simultanément la bédaquiline et le délamanide.

Les mesures de l'intervalle QTcF chez les personnes recevant de la bédaquiline et du délamanide ont augmenté en moyenne de 15 ms (de 398 ms à 413 ms) par rapport à celles prises avant ou au moment de la première dose concomitante de bédaquiline et de délamanide, jusqu'à la fin du premier mois. Au cours des mois suivant l'exposition, les mesures moyennes de l'intervalle QTcF étaient similaires à celles de la fin du premier mois (fourchette : 404 ms à 420 ms). L'allongement de l'intervalle QTcF de plus de 500ms était rare, observé chez un seul patient dans le septième mois de l'exposition concomitante. Les effets indésirables cardiaques liés aux médicaments étaient rares, se produisant chez 2 des 92 personnes exposées simultanément à la bédaquiline et au délamanide (taux : 0,2 pour 100 mois-personnes). Un seul événement indésirable cardiaque grave, lié aux médicaments, est survenu (taux : 0,1 pour 100 mois-personnes). Aucun événement indésirable cardiaque lié aux médicaments mortels n'a eu lieu parmi les 92 patients exposés simultanément à la bédaquiline et au délamanide.

Dans l'étude d'observation, au total, (N=1 094), il y a eu deux événements cardiaques mortels liés aux médicaments (décès brutaux attribuables à l'allongement de l'intervalle QT) et un patient a souffert d'arythmie cardiaque. Les deux décès se sont produits chez des patients recevant la bédaquiline, la clofazimine, la capréomycine et le PAS (mais pas la moxifloxacine ou le délamanide) et chez les deux patients, une hypokaliémie était présente. Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse liée à cette question PICO car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion selon le plan d'analyse statistique prédéfini. Toutefois, reconnaissant que ces estimations d'événements indésirables graves étaient absolues et non relatives, le groupe a estimé qu'il était important de surveiller de près ces données supplémentaires à l'avenir, lorsque les données finales de l'étude d'observation endTB seraient disponibles.

Le GDG a convenu qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour évaluer l'efficacité de l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide avec seulement 84 patients dans le groupe d'intervention et que les données ne se prêtaient pas à une analyse significative pour le comparateur secondaire (utilisation prolongée du délamanide seul) car les populations étaient trop différentes pour permettre l'appariement généralement effectué. Cela empêchait de formuler une recommandation formelle sur l'efficacité de l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide, cependant le GDG a conclu qu'il était possible de faire une déclaration sur la sécurité.

D'autres données présentées dans l'essai (DELIBERATE) mettaient en évidence le fait que chez les patients randomisés dans le groupe bédaquiline (n=28), délamanide (n=27) ou les deux médicaments (n=27), la modification sous traitement de l'intervalle QTcF par rapport au départ était respectivement de 11,9 ms, 8,6 ms et 20,7 ms. (Dooley K, données non publiées). Sur les 27 patients ayant reçu les deux médicaments, 10 (37,0 %) ont subi un événement indésirable d'allongement de l'intervalle QT de grade 1, et 2 (7,4 %) un événement de grade 2 (Dooley K, données non publiées). Dans le bras de la bédaquiline, 32 % et 3,6% des patients ont subi des effets indésirables liés à l'intervalle QT de grade 1 et 2, tandis que dans le bras délamanide, ces chiffres étaient de 41 % pour un événement indésirable QT de grade 1 et de 7,4 % pour un événement indésirable QT de grade 2. Aucun patient n'a connu d'événement indésirable lié à l'intervalle QT de grade 3 ou 4 (Dooley K, données non publiées). Les investigateurs de l'étude ont conclu que les effets d'allongement de l'intervalle QTcF de l'utilisation concomitante de délamanide et de bédaquiline n'étaient pas plus nombreux que leurs effets additifs (5343 K, données non publiées). Le GDG a souligné que les effets indésirables liés à l'intervalle QT dans l'essai DELIBERATE étaient des marqueurs de substitution de la mort subite cardiaque. Il a également noté qu'aucune fluoroquinolone n'était incluse dans les schémas donnés aux patients dans l'essai DELIBERATE et que le potassium sérique était étroitement surveillé.

3.4 Considérations liées aux sous-groupes

Tuberculose MR-RR seule ou avec une résistance supplémentaire. Un schéma plus long a plus de chances d'être efficace si sa composition repose sur des informations fiables relatives à la sensibilité aux médicaments. La conception de schémas plus longs pour les patients atteints de tuberculose MR-RR présentant une résistance supplémentaire suit une logique similaire à celle utilisée pour d'autres patients atteints de tuberculose MR-RR. Tous les patients atteints de tuberculose MR-RR doivent être testés pour la résistance aux fluoroquinolones au minimum avant de commencer le traitement de la tuberculose MR. Si l'utilisation de l'amikacine est envisagée dans le schéma, des tests rapides pour les médicaments injectables de deuxième intention doivent être effectués. D'autres tests sur la résistance à des médicaments comme la bédaquiline, le délamanide, le linézolide, le pyrazinamide et sur les formes de mutation généralement associées à la résistance à l'isoniazide et à l'éthionamide/prothionamide peuvent contribuer à orienter le choix et la composition du schéma. À l'heure actuelle, il n'existe pas de test rapide approuvé pour la résistance au pyrazinamide, et le DST phénotypique peut nécessiter plusieurs semaines pour donner un résultat fiable ; cela implique qu'une décision fondée sur le DST d'inclure ou de remplacer le pyrazinamide pourrait retarder le début du traitement de plusieurs semaines, ce qui n'est pas souhaitable. Dans de nombreux contextes, le DST pour d'autres médicaments couramment utilisés pour le traitement de la tuberculose MR n'est généralement pas assez fiable pour guider la composition du schéma. C'est pourquoi d'autres éléments peuvent être nécessaires pour déterminer les chances d'efficacité (voir [Section 3.5](#) Considérations sur la mise en œuvre). Les programmes de lutte contre la tuberculose doivent avoir les capacités à effectuer le DST ou renforcer rapidement leurs capacités, et tous les efforts doivent être consentis pour garantir l'accès à des tests moléculaires rapides homologués. Jusqu'à ce que les capacités pour le DST de deuxième intention – y compris pour la bédaquiline, le linézolide et la clofazimine – soient en place, il peut s'avérer nécessaire de fonder les décisions thérapeutiques sur le risque de résistance aux médicaments, en se basant sur les antécédents cliniques du patient et les données de surveillance du pays ou de la région.

L'analyse pour les trois questions PICO sur la durée du traitement n'a révélé aucune différence globale en termes d'échec thérapeutique ou de rechute lorsque l'on compare les patients atteints de tuberculose-MR avec ou sans résistance supplémentaire aux médicaments de deuxième intention, y compris la tuberculose UR. Chez les patients avec une résistance à l'amikacine et à la streptomycine, la recommandation 3.17 ne s'applique pas. La durée du traitement peut devoir être supérieure à 20 mois dans les cas de tuberculose MR-RR avec une résistance supplémentaire, en fonction de la réponse clinique au traitement.

Tuberculose RR. Un patient – enfant ou adulte – ne présentant aucune résistance à l’isoniazide doit être traité avec un schéma recommandé contre la tuberculose MR, soit un schéma plus long auquel l’isoniazide est ajoutée, soit un schéma plus court chez les patients éligibles (voir également la [Section 2](#)). Bien que l’isoniazide à forte dose ne soit pas incluse dans les groupes A à C, compte tenu de son utilisation rare dans les schémas contemporains plus longs pour les adultes atteints de tuberculose MR-RR, il peut encore être utilisé chez les patients avec une sensibilité confirmée ou en présence de mutations qui généralement ne confèrent pas de résistance complète à l’isoniazide (71). L’examen des données des lignes directrices de l’OMS de 2016 a révélé que l’isoniazide à forte dose était un élément important dans les schémas pédiatriques, ce qui a permis d’extrapoler son utilisation chez les adultes (59). Dans cette analyse, l’isoniazide à forte dose était associée au succès thérapeutique chez les enfants avec une tuberculose MR confirmée (ORa 5,9, LC 95% 1,7–20,5, P=0,007).

Enfants. Les données individuelles des patients de 2018 sur les schémas plus longs concernaient principalement des patients adultes, seulement 181 des 13 104 (1,4 %) cas étant âgés de moins de 15 ans. Néanmoins, les recommandations de l’OMS sur les schémas plus longs de la tuberculose MR s’appliquent aussi bien aux enfants qu’aux adultes. La plupart des médicaments qui sont utilisés dans les schémas plus longs font partie des schémas contre la tuberculose MR depuis de nombreuses années, dans des associations similaires, pour les adultes et les enfants. Le GDG a recommandé l’utilisation de la bédaquiline chez les enfants à partir de 6 ans et du délamanide à partir de 3 ans (voir la partie Remarques plus haut dans cette section). Il devrait être difficile de reproduire l’exposition au délamanide obtenue avec le comprimé spécial de 25 mg testé dans l’essai chez les enfants âgés de 3 à 5 ans, étant donné que cette formulation n’est pas bioéquivalente au comprimé de 50 mg pour adulte, la seule préparation disponible dans un proche avenir (voir les documents de référence pour la mise à jour des lignes directrices 2018 dans l’Annexe 8 en ligne). On craint également que le comprimé adulte ne se brise si l’on tente de le diviser, et son contenu est extrêmement amer et désagréable. De plus, la biodisponibilité peut être modifiée lorsque le comprimé de 50 mg est divisé, écrasé ou dissous. Le délamanide étant sensible à l’oxydation et à la chaleur, le fait de garder des fragments de comprimés pour une utilisation ultérieure peut entraîner la libération de moins de composé actif que prévu et de sous-produits d’oxydation non spécifiés. Il est particulièrement souhaitable d’éviter le schéma contenant des produits injectables chez les enfants, en particulier chez les très jeunes avec une forme modérée de la maladie, en l’absence de malnutrition, de forme grave de maladie extrapulmonaire, de cavitation sur la radiographie thoracique ou d’infection à VIH. La perte d’audition peut avoir un impact permanent sur l’acquisition du langage et les capacités d’apprentissage à l’école, et de ce fait si l’amikacine ou la streptomycine doit être utilisée chez les enfants, il convient d’effectuer régulièrement une audiométrie (la recommandation de 2018 concerne principalement les adultes).

Les recommandations sur la durée du traitement s’appliquent également aux enfants. Compte tenu du fait que de nombreux patients dans le groupe pédiatrique peuvent être uniquement diagnostiqués cliniquement ou avoir une maladie extrapulmonaire, la durée du traitement devrait être en grande partie guidée par la recommandation 3.15 en fonction de la réponse au traitement. Il peut être envisagé de réduire la durée totale du traitement à moins de 18 mois dans le cas d’enfants sans tuberculose étendue (voir [définitions](#)).

Tuberculose extrapulmonaire et méningite tuberculeuse. Les recommandations de l’OMS sur les schémas plus longs de la tuberculose MR s’appliquent également aux patients atteints de maladie extrapulmonaire. Des ajustements peuvent être nécessaires en fonction de la localisation précise de la maladie. Le mieux pour orienter le traitement de la méningite tuberculeuse MR-RR consiste à effectuer un DST de la souche infectante et à connaître les propriétés des médicaments antituberculeux qui traversent la barrière hémato-encéphalique. La lévofloxacine et la moxifloxacine pénètrent bien le système nerveux central (CNS) (73), tout comme l’éthionamide/prothionamide, la cyclosérine/térizone, le linézolide et l’imipénème–cilastatine (74, 75). Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les enfants atteints de méningite traités avec de l’imipénème–cilastatine (le méropénème est privilégié pour les cas de méningite et chez les enfants). L’isoniazide à forte

dose et le pyrazinamide peuvent également atteindre des niveaux thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien et peuvent être utiles si les souches sont sensibles. L'acide para-aminosalicylique et l'éthambutol ne pénètrent pas bien dans le SNC et ne doivent pas être considérés comme des agents efficaces pour la méningite tuberculeuse MR-RR. L'amikacine et la streptomycine pénètrent le SNC uniquement en cas d'inflammation des méninges. Il existe peu de données sur la pénétration du SNC par la clofazimine, la bédaquiline ou le délamanide (76-78). À noter qu'il est possible que les concentrations de LCR ne reflètent pas les concentrations dans les méninges ou le cerveau.

Tuberculose à culture négative. D'autres durées de traitement peuvent être appropriées pour les personnes atteintes de tuberculose à culture négative et la recommandation 3.16 ne s'applique pas. Dans ce cas, si une option de schéma plus long est choisie, une durée totale de 18 à 20 mois de traitement est conseillée, et la réponse doit être surveillée par des paramètres cliniques autres que la bactériologie des échantillons. Un résultat de culture négative peut refléter une mauvaise performance du laboratoire plutôt qu'une véritable négativité du frottis, d'où l'importance de l'assurance de la qualité dans le laboratoire.

Grossesse L'amikacine, la streptomycine, le prothionamide et l'éthionamide sont généralement contre-indiqués pendant la grossesse. En raison du risque d'effets tératogènes de ces médicaments, y compris les produits injectables, la recommandation 3.17 sera d'un intérêt très limité dans ce sous-groupe. Suite aux modifications apportées dans la mise à jour des lignes directrices de 2018, ces produits devraient être utilisés moins souvent dans les schémas plus longs. Les connaissances sur l'innocuité de la bédaquiline et du délamanide pendant la grossesse et pendant l'allaitement sont limitées. Toutefois, de nouvelles données issues d'une étude d'observation en Afrique du Sud ont été présentées au GDG en 2019 – avec des informations sur 58 mères ayant reçu de la bédaquiline pendant la grossesse (70). Les résultats de cette étude indiquaient que l'exposition du fœtus à la bédaquiline *in utero* était associée à un faible poids de naissance (45 % des bébés exposés à la bédaquiline avaient un faible poids à la naissance contre 26 % des bébés non exposés, $p=0,034$) (70). Cependant, il n'y avait pas d'autre différence significative dans les résultats des nourrissons, les issues de la grossesse ou les résultats du traitement maternel, y compris la prise de poids chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an (70). Il est recommandé dans de tels cas de personnaliser un schéma plus long pour inclure des composants avec un profil d'innocuité mieux établi. Les issues du traitement et de la grossesse, y compris les données de la surveillance post-partum pour les anomalies congénitales doivent être enregistrées pour contribuer à éclairer les recommandations futures pour le traitement de la tuberculose MR pendant la grossesse.

Infection à VIH. La composition du schéma thérapeutique pour la tuberculose MR ne diffère généralement pas beaucoup pour les personnes vivant avec le VIH. Quelques interactions médicamenteuses peuvent être évitées avec une attention particulière (p. ex. bédaquiline et éfavirenz ; voir aussi (34)).

Patients avec une tuberculose maladie étendue. La durée du traitement après la conversion de culture peut être modifiée en fonction de la réponse du patient (p. ex. conversion de culture avant 2 mois de traitement) et d'autres facteurs de risque pour l'échec thérapeutique ou la rechute. Cela devrait être envisagé chez les patients atteints d'une tuberculose maladie étendue.

Patients sous schémas sans amikacine/streptomycine. Chez les patients sous un schéma sans produits injectables dans la phase intensive, la recommandation 3.17 ne s'applique pas et la durée du traitement est déterminée par les recommandations sur la durée totale et la période après la conversion de culture (c.-à-d. les recommandations 3.15 et 3.16). Cela devrait s'appliquer à l'avenir à de plus en plus de patients qui sont traités avec des schémas par voie orale uniquement. Si la bédaquiline ou d'autres médicaments (p. ex. linézolide, délamanide) ne sont administrés que pour la partie initiale d'un schéma, cette période n'équivaut pas à une « phase intensive » sauf si un produit injectable est utilisé simultanément, comme postulé par la méta-analyse sur laquelle repose la recommandation 3.17.

3.5 Considérations liées à la mise en œuvre

Les nouvelles recommandations marquent un changement important par rapport aux approches antérieures pour traiter la tuberculose MR-RR. La mise en œuvre du traitement de la tuberculose MR à grande échelle est réalisable dans des conditions programmatiques, comme l'a montré l'expansion mondiale de l'utilisation de schémas normalisés et personnalisés de tuberculose MR dans les pays à revenu faible, intermédiaire et élevé dans le monde entier, en particulier au cours de la dernière décennie (1). Bien que la révision des lignes directrices en 2018 apporte des modifications importantes aux groupes de médicaments, à la composition des schémas plus longs de la tuberculose MR et à la durée d'utilisation des médicaments, elle ne devrait pas présenter de problèmes insurmontables quant à la faisabilité de leur mise en œuvre. Les modifications apportées aux coûts des schémas et la fourniture de ressources suffisantes pour améliorer les obligations de suivi peuvent avoir une incidence sur la rapidité avec laquelle les nouvelles recommandations sont appliquées dans les programmes, mais ne devraient pas empêcher d'accroître l'accès aux traitements vitaux pour un plus grand nombre de patients dans le besoin. Tous les produits dont l'utilisation est recommandée sont disponibles par le biais du GDF et la plupart sont également disponibles dans des formulations génériques abordables de qualité garantie auprès d'autres sources. La bédaquiline était disponible par un programme de dons jusqu'en mars 2019, elle est maintenant disponible par le GDF et une baisse des prix a été négociée avec le fabricant pour les milieux à faibles ressources. Bien que les données évaluées lors de la réunion du GDG en novembre 2019 n'aient pas permis au groupe d'estimer l'efficacité de la bédaquiline lorsqu'elle est utilisée pendant plus de six mois, les données présentées ont permis au GDG de déterminer que le profil d'innocuité de l'utilisation de la bédaquiline pendant plus de six mois est plus clair. Le GDG a conclu que la bédaquiline peut être utilisée sans risque chez les patients au-delà de six mois, si la décision est prise par le médecin du programme ou le médecin traitant, et avec des calendriers appropriés de tests de référence et de surveillance en place. En outre, le médecin traitant doit être informé de l'utilisation d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT dans n'importe quel schéma contre la tuberculose MR-RR et de la demi-vie comparativement longue de la bédaquiline - ce qui signifie que la bédaquiline restera dans le tissu humain au-delà de la durée de son utilisation. La demi-vie de la bédaquiline est d'environ six mois (et celle du métabolite N-monodesméthyle (M2) d'environ 5,5 mois) (79).

Utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide. En outre, le GDG a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour évaluer l'efficacité de l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide. Cependant, sur la base des données qu'il a évaluées en 2019, il a conclu que les données n'indiquaient aucun problème de sécurité supplémentaire relatif à l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide. Par conséquent, la bédaquiline et le délamanide peuvent être utilisés chez les patients qui ont peu d'autres options thérapeutiques, c'est-à-dire ceux dont le schéma comprend un nombre limité d'autres médicaments efficaces, très probablement en raison d'un profil d'ultrarésistance aux médicaments ou d'une intolérance à d'autres antituberculeux de deuxième intention. Des calendriers appropriés de suivi de l'innocuité (au départ et tout au long du traitement) doivent être en place pour ces patients, notamment par ECG et surveillance des électrolytes, et les médecins doivent connaître les autres médicaments dans le schéma qui ont le potentiel de prolonger l'intervalle QT ou de provoquer d'autres événements indésirables.

À l'exception des carbapénèmes et de la bédaquiline chez les enfants, la dernière Liste modèle OMS des médicaments essentiels (2017) comprend tous les médicaments nécessaires pour des schémas plus longs.

Test de sensibilité aux médicaments Ces lignes directrices rappellent les précédents conseils selon lesquels la souche de tuberculose MR-RR d'un patient doit être soumise à un test de sensibilité aux médicaments devant être inclus dans le schéma afin de maximiser l'efficacité. L'accès à des tests diagnostiques rapides, permettant d'identifier en toute fiabilité la résistance aux fluoroquinolones, aiderait les médecins à décider si le patient est éligible au schéma plus court de la tuberculose MR et à déterminer les produits à inclure dans un schéma plus long de la tuberculose MR (le LPA GénoType MTBDRsl peut être utilisé à cette fin). Le GénoType MTBDRsl peut être utilisé chez les enfants et les

adultes pour tester des échantillons d'expectorations (tests directs) et des isolats cultivés du complexe *M. tuberculosis* (tests indirects). Ces derniers peuvent être effectués sur des isolats de sites pulmonaires et extrapulmonaires. Les tests directs effectués sur des échantillons d'expectorations permettent de débiter plus tôt un traitement approprié et peuvent être réalisés quel que soit le statut du frottis, tout en sachant que le taux indéterminé est plus élevé lorsque l'on teste des échantillons à frottis négatif par rapport à des échantillons à frottis positif. Le DST phénotypique conventionnel peut encore être utilisé dans l'évaluation des patients avec un résultat négatif de GenoType MTBDRsl, en particulier dans les populations avec une probabilité élevée de résistance aux fluoroquinolones avant le test et/ou si le patient est à haut risque pour la résistance aux fluoroquinolones. Il est très important que les nouvelles recommandations sur la conception du schéma s'accompagnent d'efforts continus visant à accroître l'accès au DST pour les médicaments pour lesquels il existe des méthodes fiables, ainsi que pour la mise au point et la mise en service de DST pour les nouveaux médicaments. D'un autre côté, le traitement pouvant sauver des vies ne doit pas être arrêté avant que les résultats du DST ne soient disponibles et il peut être nécessaire de débiter et d'ajuster un traitement empirique avec un schéma susceptible d'être efficace en fonction des résultats du DST obtenus.

L'une des observations importantes dans la MA-DIP 2018 pour les schémas plus longs est que lorsqu'un résultat de DST indique une résistance à un produit, il est préférable de remplacer ce produit. Cela s'applique également aux médicaments pour lesquels le DST ou la méthode de DST utilisée est connu(e) pour son manque de fiabilité pour la prise de décision clinique. Si le DST est important pour orienter un traitement plus efficace, les résultats de ce test présentent des incertitudes pour plusieurs composants du schéma (p. ex. cyclosérine, streptomycine, éthambutol). La « probabilité d'efficacité » est généralement évaluée dans le cadre programmatique sur la base d'un ou plusieurs des éléments suivants : i) sensibilité confirmée chez le patient ; ii) sensibilité confirmée chez le cas source présumé ; iii) aucune résistance connue à un autre médicament qui a une résistance croisée avec celui-ci ; iv) rare utilisation du médicament dans une zone (éventuellement corroborée par de faibles niveaux de résistance aux médicaments à partir des activités de surveillance) ; et (v) pas d'utilisation antérieure du médicament dans un schéma qui n'a pas guéri ce même patient. En cas d'incertitude quant à l'efficacité d'un médicament, il peut encore être inclus dans le schéma, mais il ne doit pas être considéré comme faisant partie du nombre cible de médicaments nécessaires ; il est conseillé de faire appel au jugement clinique pour décider si le bénéfice de son inclusion l'emporte sur l'augmentation de la toxicité, de la charge médicamenteuse ou d'autres inconvénients. La conception du schéma doit tenir compte des bénéfices et inconvénients relatifs pour chaque patient, y compris les interactions médicamenteuses.

Utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois. La plupart des patients devraient pouvoir être traités avec quatre médicaments efficaces au début du traitement, dont un – généralement la bédaquiline – peut être arrêté au mois 6. Cependant, les dernières données évaluées (par le GDG en novembre 2019) corroborent l'utilisation sans risque de la bédaquiline au-delà de six mois chez les patients qui bénéficient de programmes de suivi appropriés. Néanmoins, le GDG n'a pas pu évaluer l'efficacité relative de l'utilisation prolongée de la bédaquiline, en raison du nombre limité de ces données et d'une possible confusion résiduelle. Étant donné que le schéma doit compter au moins trois produits efficaces si la bédaquiline est arrêtée à 6 mois, si un autre produit doit être arrêté en raison de la toxicité, il doit être remplacé.

Le médicament de remplacement serait choisi soit dans le groupe B (sauf si la clofazimine et la cyclosérine/térizidone sont déjà inclus) soit dans le groupe C. Le choix du groupe C est déterminé par l'ordre de classement des médicaments ainsi que par la situation individuelle du patient et le contexte. Il peut être préférable de commencer par cinq médicaments plutôt que quatre pour éviter d'avoir à remplacer un médicament après le début du traitement dans certaines situations, à savoir : i) deux des quatre médicaments sont susceptibles d'être arrêtés avant la fin du traitement ; par exemple si la bédaquiline est arrêtée à 6 mois et le linézolide arrêté de façon précoce pour cause de toxicité ; (ii) aucun DST fiable n'est disponible pour un ou plusieurs des produits du schéma, mais on sait que la résistance de fond au médicament est élevée ; iii) les produits inclus dans le régime ont peu de chances de guérir le patient (par exemple, au total seulement deux des produits du groupe A et du groupe B sont inclus dans le schéma).

Schémas plus longs contre schémas plus courts. Le caractère conditionnel de la recommandation pour l'utilisation du schéma plus court de la tuberculose MR peut obliger le patient et le prestataire de soins à décider d'un traitement plus long même si le patient est éligible au schéma plus court en fonction des circonstances individuelles. Celles-ci incluent l'incertitude quant aux résultats du DST ou l'absence d'accès à la LPA de deuxième intention ; l'indisponibilité de la clofazimine ou d'un autre médicament qui compose le schéma ; ou l'état du patient nécessitant de débiter immédiatement le traitement avant que tous les tests de base ne puissent être effectués. Si le schéma plus court de la tuberculose MR ne peut pas être utilisé, le patient doit être réévalué en vue de débiter un schéma plus long. Généralement, un patient qui a débuté un schéma plus court pour la tuberculose MR peut par la suite passer à un schéma plus long si besoin. Par contre, les patients qui sont placés sur un schéma plus long pendant au moins 4 semaines ne peuvent généralement plus passer à un schéma plus court.

Posologie et durée. La mise à jour des lignes directrices de 2018 a révisé les posologies basées sur le poids pour les médicaments utilisés dans les schémas de tuberculose MR à la fois pour les enfants et pour les adultes (voir *Implementation Handbook on Tuberculosis*). Cette mise à jour a pu se faire avec l'expertise des membres du GDG et une consultation très approfondie avec d'autres spécialistes dans différents domaines. Elle était basée sur les dernières données disponibles pour l'utilisation optimale des médicaments impliqués (80). Il est conseillé de respecter les calendriers autant que possible. La manipulation des comprimés (fractionnement, concassage, dissolution dans l'eau) en dehors de leur indication doit être réduite au minimum, car cela peut avoir une incidence sur leur biodisponibilité.

Chez les patients prenant de l'amikacine ou de la streptomycine avec une culture positive au début du traitement, les trois recommandations sur la durée du traitement s'appliquent. Pour les patients suivant un schéma contre la tuberculose MR entièrement oral, la durée du traitement est déterminée par les recommandations sur la durée totale et le temps écoulé après la conversion de culture (recommandations 3.15 et 3.16 respectivement). Pour les patients avec une tuberculose bactériologiquement négative ou la plupart des formes de la maladie extrapulmonaire, la recommandation 3.15 sur la durée totale est la seule applicable.

La durée de six mois d'utilisation de la bédaquiline et du délamanide généralement recommandée dans ces lignes directrices reflète la façon dont ces médicaments ont été utilisés dans la plupart des données sur les patients examinées, ce qui correspond aux recommandations de prescription que leurs fabricants ont déposées auprès des autorités réglementaires (p. ex. (81-83)). De nouvelles données sur le profil d'innocuité de l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois laissent à penser que cette utilisation est sans danger chez les patients qui bénéficient d'un suivi approprié. Il est important de garder à l'esprit que, contrairement à la bédaquiline et au délamanide, plusieurs des autres médicaments inclus dans les schémas de tuberculose-MR (p. ex. fluoroquinolones, clofazimine) sont utilisés en dehors de leur indication autorisée, et que la durée d'utilisation recommandée dans les schémas de tuberculose-MR est souvent beaucoup plus longue que celle initialement homologuée. Il peut être nécessaire d'utiliser d'autres médicaments pour des durées plus courtes en raison de la toxicité associée à leur administration à long terme (en particulier le linézolide).

Il est important de prévenir l'interruption du traitement pour augmenter les chances de succès thérapeutique. Les mesures visant à favoriser l'observance des patients, soit en facilitant les visites des patients dans les établissements de soins, soit par des visites à domicile du personnel soignant, soit en utilisant les technologies numériques pour la communication quotidienne, peuvent être importantes pour accroître le maintien en traitement (28).

3.6 Suivi et évaluation

Les patients sous un schéma plus long de la tuberculose MR doivent faire l'objet d'un suivi en ce qui concerne la réponse au traitement et l'innocuité avec des calendriers raisonnables de tests cliniques et de laboratoire (9, 84). Le cadre de l'OMS pour l'aDSM doit être appliqué aux patients, quel que soit leur schéma de tuberculose MR, afin de garantir une action appropriée ainsi qu'un niveau de suivi acceptable des EI et une réaction rapide, en plus du suivi des résultats thérapeutiques. L'électrocardiographie peut être indiquée car davantage schémas de l'avenir pourront contenir deux ou trois médicaments risquant de provoquer un allongement de l'intervalle QT. Des tests audiométriques et biochimiques spécifiques doivent également être disponibles lorsque certains produits sont inclus dans les schémas. Le traitement pendant la grossesse avec une surveillance post-partum des anomalies congénitales contribuera à orienter les recommandations futures pour le traitement de la tuberculose MR pendant la grossesse.

Une recommandation distincte sur l'utilisation de la culture et de la microscopie pour surveiller la réponse bactériologique pendant le traitement a été formulée dans la mise à jour 2018 des lignes directrices (voir la Section 3 concernant la question PICO 8 tuberculose MR-RR, 2018). L'accès au DST pour les médicaments pour lesquels il existe des méthodes fiables ainsi que le développement d'autres méthodes pour les médicaments plus récents tels que le séquençage constituent un élément important (et dans le cas du DST, nécessaire) des recommandations thérapeutiques dans ces lignes directrices.

Les patients sous un schéma plus long de tuberculose MR doivent faire l'objet d'un suivi en ce qui concerne la réponse au traitement et l'innocuité en utilisant des calendriers raisonnables de tests cliniques et de laboratoire (9, 84). La réponse au traitement et la toxicité sont surveillées par un interrogatoire du malade régulier, un examen clinique, une radiographie thoracique, des tests spéciaux tels que des tests audiométriques ou d'acuité visuelle, une électrocardiographie et un suivi en laboratoire. L'examen microscopique ou la culture de frottis pour évaluer la conversion du statut bactériologique constitue un moyen important d'évaluer la réponse et chez la plupart des patients la culture devient négative dans les premiers mois du traitement. Une culture positive persistante au-delà des premiers mois ou vers la fin prévue de la phase intensive lorsque des produits injectables sont utilisés doit entraîner la révision du schéma et la réalisation d'un DST. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent également cibler l'enregistrement complet des patients atteints de tuberculose MR, par le suivi des résultats thérapeutiques dans le cadre de la surveillance nationale. Il est essentiel d'examiner régulièrement les données de cohorte sur la tuberculose MR-RR. Les cadres pour la surveillance du statut bactériologique, de la résistance aux médicaments et l'attribution des résultats ont été normalisés ces dernières années (39). En revanche, le suivi systématique des EI pendant et après le traitement doit être renforcé dans la plupart des programmes de lutte contre la tuberculose, compte tenu du caractère relativement nouveau de la pharmacovigilance active dans les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (56, 57). Dans le cas de cette recommandation, il est important de surveiller la perte d'audition et la fonction rénale, en particulier avec l'utilisation des aminosides. La raison d'être de l'aDSM est largement corroborée par l'utilisation croissante dans le monde d'associations de médicaments nouveaux et repositionnés dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR. La toxicité de certains produits peut augmenter avec la durée d'utilisation (comme des lésions nerveuses avec le linézolide) et peut limiter leur utilisation continue chez un patient, entraînant parfois un arrêt complet du traitement. Il est vivement conseillé de procéder à une collecte prospective de données précises pour les variables clés au cas par cas à l'aide d'un registre électronique, dans le meilleur intérêt du patient et pour éclairer les révisions des politiques locales et internationales (85).

Section 4. Schéma thérapeutique bédaquiline, prétomanide et linézolide (BPaL) pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones

4.1 Recommandation

NOUVELLE RECOMMANDATION

No.	Recommandation
4.1	Un schéma thérapeutique d'une durée de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, prétomanide et linézolide (BPaL) peut être utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle chez les patients atteints de tuberculose MR avec une résistance aux fluoroquinolones qui n'ont pas été exposés au préalable à la bédaquiline et au linézolide pendant plus de deux semaines (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>).

4.2 Remarques

- Le schéma BPaL (utilisé dans l'étude Nix-TB) (86) ne peut être envisagé pour une utilisation programmatique systématique dans le monde entier tant que des données supplémentaires sur son efficacité et son innocuité n'auront pas été produites.³¹ Cependant, chez les patients pour lesquels il n'est pas possible de concevoir un schéma efficace basé sur les recommandations existantes de l'OMS, le schéma BPaL peut être envisagé en dernier recours selon les normes éthiques en vigueur.
- Les données examinées corroborent l'utilisation de ce schéma dans certains sous-groupes de patients, notamment les personnes vivant avec le VIH. (voir *Considérations liées aux sous-groupes*).

4.3 Justification et données

La recommandation de cette section porte sur la :

Question PICO 10 (tuberculose MR-RR, 2020) : *Chez les patients atteints de tuberculose UR, intolérants au traitement ou atteints de tuberculose MR ne répondant pas au traitement, un schéma thérapeutique d'une durée de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide améliore-t-il sans risque les résultats par rapport à d'autres schémas conformes aux lignes directrices de l'OMS ?*

Il s'agit d'une nouvelle recommandation pour un groupe de patients défini, à utiliser dans des conditions de recherche opérationnelle, et qui de ce fait, ne s'applique pas à une utilisation programmatique systématique. Compte tenu de ces limites, cette recommandation complète d'autres recommandations de l'OMS sur l'utilisation de schémas plus longs pour les patients atteints de tuberculose MR-RR, décrites à la Section 3, étant donné que généralement les personnes atteintes de tuberculose MR-RR et de résistance supplémentaire aux fluoroquinolones reçoivent un schéma plus long composé de médicaments des groupes A, B et C selon leur profil de sensibilité aux médicaments et d'autres paramètres. Plusieurs conditions sont donc nécessaires pour la mise en œuvre de cette nouvelle recommandation sur le schéma BPaL et sont décrites dans la partie *Considérations sur la mise en œuvre* de la présente section.

³¹ Le protocole pour l'étude Nix-TB est disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> Les résultats de l'étude Nix-TB ont également été publiés : Conradie F, Diacon AH, Ngubane N et coll. for the Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug resistant pulmonary tuberculosis. NEJM. 2020 ; 382: 893-902.

Le traitement des formes de tuberculose ultrarésistantes présente de nombreux défis pour les médecins et les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, tant en raison de la gamme limitée de médicaments disponibles que du risque vital associé à la maladie. Les patients atteints de tuberculose MR-RR et de résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ont généralement de mauvais résultats thérapeutiques depuis que la tuberculose UR a été décrite pour la première fois en 2006 (87). D'après les données communiquées par les États membres à l'OMS, pour la cohorte de patients atteints de tuberculose UR ayant débuté le traitement en 2016 (dont les résultats thérapeutiques étaient disponibles en 2018), seulement 39 % ont terminé le traitement avec succès, tandis que 26 % sont décédés, 18 % étaient en situation d'échec thérapeutique et 18 % ont été perdus de vue ou n'ont pas été évalués (1). Face au besoin urgent de schémas thérapeutiques plus efficaces pour les patients avec une ultrarésistance aux médicaments, y compris une résistance aux fluoroquinolones et d'autres profils de résistance, un certain nombre d'études et d'initiatives ont commencé à tester de nouveaux schémas thérapeutiques plus efficaces, comprenant des médicaments plus récents et repositionnés.

Base de données et analyses. L'une de ces études est l'étude Nix-TB, menée par l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux. Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, de phase trois, en ouvert avec un bras de traitement qui évaluait l'innocuité, l'efficacité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques d'un schéma thérapeutique de 6 mois composé de bédaquiline, de prêtomanide et de linézolide (BPaL), pouvant être étendu à 9 mois pour ceux qui avaient oublié des doses ou pour les patients dont la culture restait positive ou passait de négative à positive entre les mois 4 à 6 du traitement. (86) L'étude a été menée entre 2014 et 2019 sur trois sites, tous en Afrique du Sud, le premier patient ayant été recruté en avril 2015.³² Les patients éligibles étaient âgés de 14 ans et plus, pesaient ≥ 35 kg, disposaient d'un résultat attesté de test VIH et avaient une tuberculose UR à culture positive confirmée bactériologiquement ou une tuberculose MR-RR confirmée bactériologiquement, mais étaient intolérants au traitement ou ne répondaient pas au précédent traitement contre la tuberculose MR-RR. Plusieurs autres critères d'inclusion étaient appliqués (**Encadré 2**).

Encadré 2. Critères d'inclusion pour l'étude Nix-TB qui a utilisé le schéma BPaL

Les critères d'inclusion de l'étude Nix-TB étaient les suivants :

1. Fournir un consentement éclairé écrit avant toutes les procédures liées à l'essai (pour les moins de 18 ans, inclure le consentement du tuteur légal) ;
2. Poids corporel ≥ 35 kg (en vêtements légers et sans chaussures) ;
3. Consentement et capacité à assister aux visites de suivi programmées et à se soumettre aux évaluations de l'étude ;
4. Donner son consentement au dépistage du VIH (si un test de dépistage du VIH a été effectué dans le mois précédant le début de l'essai, il n'est pas nécessaire de le recommencer, tant qu'un document peut être fourni [ELISA et/ou Western Blot]). Si le statut par rapport au VIH est positif confirmé, il n'est pas nécessaire de refaire un test à condition que des documents soient disponibles ;
5. Homme ou femme, âgé(e) de 14 ans ou plus ;

³² Le prêtomanide est une nouvelle substance chimique qui fait partie d'une classe de composés connus sous le nom de nitroimidazo-oxazines possédant une activité antituberculeuse importante et un mécanisme d'action unique.

6. Sujets atteints de l'une des formes de tuberculose pulmonaire suivantes :

- a. Tuberculose UR avec i. résultats attestés de culture positifs (pour *M.tb*) dans les 3 mois précédant la sélection ou *M.tb.* confirmé dans le frottis par un test moléculaire dans les 3 mois avant la sélection ou au moment de la sélection ; ii. résistance établie à l'isoniazide, aux rifamycines, à une fluoroquinolone et à un injectable à tout moment dans le passé ou au moment de la sélection ;
- b. Tuberculose MR établie par des résultats de culture positifs (pour *M.tb.*) dans les trois mois précédant la sélection ou au moment de la sélection avec une non-réponse au traitement attestée avec le meilleur schéma disponible pendant 6 mois ou plus avant le recrutement et qui, de l'avis de l'investigateur, adhèrent au traitement et adhéreront au schéma de l'étude ;
- c. Tuberculose MR établie par des résultats de culture positifs (pour *M.tb.*) dans les 3 mois précédant la sélection ou au moment de la sélection qui ne peuvent pas poursuivre le schéma médicamenteux de deuxième intention en raison d'une intolérance établie à : i. PAS, éthionamide, aminoglycosides ou fluoroquinolones ; ii. traitement en cours non mentionné ci-dessus qui rend le sujet éligible pour l'étude de l'avis de l'investigateur ;

7. Radiographie thoracique (prise dans l'année précédant le dépistage) correspondant à la tuberculose pulmonaire de l'avis de l'investigateur.

8. Ne pas être en âge de procréer ou utiliser de méthodes efficaces de contraception, tel que défini dans le protocole.

Le protocole énumère vingt critères d'exclusion relatifs aux antécédents médicaux, aux traitements médicaux spécifiques et aux anomalies de laboratoire. Pour une liste complète des critères d'exclusion, veuillez consulter le protocole, disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> (88)

Les patients ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 24 mois après l'achèvement du traitement. Le principal critère de jugement était l'incidence de l'échec bactériologique, de la rechute ou de l'échec clinique (y compris les décès liés à la tuberculose) par un suivi jusqu'à 6 mois après la fin du traitement (88). Les critères de jugement secondaires étaient notamment les suivants :

- Incidence de l'échec bactériologique, de la rechute ou de l'échec clinique par un suivi jusqu'à 24 mois après la fin du traitement (comme une analyse de confirmation).
- Temps nécessaire à la conversion de culture des frottis au statut négatif tout au long de la période de traitement.
- Proportion de sujets ayant une conversion de culture de frottis au statut négatif à 4, 6, 8, 12, 16 et 26 ou 39 semaines.
- Dosage linézolide (réel) et efficacité.
- Modification des symptômes de la tuberculose par rapport au début.
- Modification de l'état de santé déclaré du patient par rapport au début.
- Modification du poids par rapport au début (88).

Le schéma de l'étude Nix-TB comprenait le prétomanide 200 mg une fois par jour, la bédaquiline 400 mg une fois par jour pendant les deux premières semaines de traitement (jours 1 à 14) puis 200 mg trois fois par semaine, et le linézolide débuté à 1 200 mg par jour (des informations supplémentaires sur la dose de linézolide sont incluses dans les *Considérations sur la mise en œuvre*, ci-dessous) (86).

L'étude Nix-TB se caractérisait par un étroit suivi microbiologique et clinique ainsi qu'une surveillance des événements indésirables (86).

Les données sur lesquelles s'appuyait à la question PICO 10 provenaient de l'étude Nix-TB et incluaient des informations sur 108 patients. La population totale était de 109 patients, mais un patient a retiré son consentement éclairé à participer à l'étude ; il a été inclus dans les analyses de sécurité, mais pas dans les analyses d'efficacité. Ces données ont été comparées à un sous-ensemble de données provenant de l'ensemble de données individuelles des patients (DIP) qui comprend 13 273 dossiers de patients provenant de 55 études/centres différents dans 38 pays. Pour les analyses primaires, le groupe de comparaison se composait de patients des DIP sous des schémas thérapeutiques plus longs (avec une durée moyenne de traitement de 21 à 25,5 mois), ayant reçu à la fois la bédaquiline et le linézolide dans le cadre du schéma (aucun patient n'a reçu de prétomanide dans les DIP). Ce groupe de comparaison comprenait les données de 456 patients notifiées par le Bélarus, l'Inde, la France, la Russie, l'Afrique du Sud et d'une étude menée dans un groupe de pays.³³ Un appariement exact des groupes d'intervention et de comparaison a été effectué pour la tuberculose UR, la tuberculose MR et la résistance aux fluoroquinolones ainsi que pour le statut VIH, avec un appariement sur score de propension pour les variables d'âge, de sexe, de résultat de la culture de départ, d'étendue de la maladie (déterminée par les résultats de départ du frottis pour les BAAR ou des radiographies thoraciques de la cavitation ou de la maladie bilatérale en cas d'absence de résultat du frottis des BAAR) et de niveau de revenu du pays (méthode Atlas de la Banque mondiale). Les résultats thérapeutiques utilisés dans ces analyses étaient ceux définis par l'investigateur pour le groupe d'intervention (pour l'étude Nix-TB) et ceux largement définis selon les définitions de l'OMS pour le groupe de comparaison (pour les patients inclus dans les DIP).³⁴ Afin de donner les mêmes chances de résultats thérapeutiques dès le début du traitement lors de la comparaison des deux groupes, tous les résultats étaient inclus du début du traitement jusqu'à 24 mois. Cela signifiait que dans le groupe d'intervention, ces résultats survenaient après l'achèvement du traitement et pour le groupe de comparaison, il s'agissait de résultats de fin de traitement (car les patients dans les DIP recevaient un schéma plus long et n'étaient pas suivis après l'achèvement du traitement). Trois autres groupes de comparaison des DIP incluaient des patients sous des schémas thérapeutiques plus longs qui recevaient un schéma avec de la bédaquiline, un schéma avec du linézolide, ou un schéma sans bédaquiline ni linézolide. Le GDG visait initialement à évaluer le schéma d'intervention par rapport aux trois groupes de comparaison, cependant, au cours de ses délibérations, le groupe a convenu que les avis devaient être fondés sur le groupe de comparaison recevant un schéma à base de bédaquiline et de linézolide car ces patients sont plus proches de ceux qui recevraient des schémas plus longs composés de médicaments du groupe A, B et C actuellement recommandés. Cependant, il n'était pas possible de comparer directement le schéma BPaL avec des schémas plus longs entièrement oraux constitués selon les dernières recommandations de l'OMS publiées en mars 2019 car ces derniers n'ont pu être utilisés que depuis mi-2019 et les résultats thérapeutiques pour ces patients ne sont pas encore disponibles. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible.

Les autres données examinées par le Groupe d'élaboration des lignes directrices relatives à la question PICO 10 étaient une analyse coût-efficacité, une étude sur l'acceptabilité et la probabilité de la mise en œuvre du schéma BPaL, des données pharmacocinétiques modélisées basées sur l'élaboration d'un modèle pharmacocinétique-toxicodynamique et un examen sommaire des données précliniques et des premières données cliniques sur le prétomanide. L'analyse coût-efficacité, l'étude d'acceptabilité et les études pharmacocinétiques modélisées ont été menées en même temps que l'étude Nix-TB et ont été financées par l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux.

³³ Chine, Corée du Sud, Philippines, Thaïlande, Russie

³⁴ Ces résultats thérapeutiques sont conformes aux définitions figurant dans l'article de Laserson K.F. et al. ou dans la publication de l'OMS : Définitions et cadre de notification pour la tuberculose, révision 2013 (39, 89).

L'objectif de l'analyse coût efficacité était double :

- Estimer le rapport coût-efficacité d'un nouveau schéma (BPaL) par rapport à la norme de soins à un prix donné ; et
- Estimer le prix maximum des médicaments auquel le schéma BPaL pourrait être considéré comme étant d'un bon rapport coût-efficacité ou n'ayant aucune incidence sur les coûts dans chaque contexte.

Les populations de patients étaient : 1. des patients atteints de tuberculose UR et 2. des patients atteints de tuberculose UR avec des patients atteints de tuberculose-MR en situation d'échec thérapeutique ou d'intolérance au traitement. Le schéma thérapeutique de comparaison était la norme de soins en Géorgie, aux Philippines et en Afrique du Sud et le principal résultat d'intérêt était le coût différentiel par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée. Le point de vue adopté était celui des services de santé.

L'objectif de l'étude d'acceptabilité était d'évaluer l'acceptabilité et la probabilité de la mise en œuvre du schéma BPaL prévues par les principales parties prenantes sur la base de plusieurs critères, notamment les avantages perçus et les problèmes de mise en œuvre du BPaL ainsi que les schémas thérapeutiques plus longs personnalisés et d'autres exigences pratiques de la mise en œuvre. Il s'agissait d'une étude transversale, multipays, combinant diverses méthodes menées en 2018-2019 parmi les parties prenantes au Nigeria, en Indonésie et au Kirghizistan. Au total, 188 participants ont exprimé leur point de vue, notamment des aidants, des intervenants de programmes (dont des acteurs de programmes nationaux et internationaux et de groupes de défense des patients) et du personnel des laboratoires publics et privés.

Les autres éléments présentés comprenaient des données pharmacocinétiques modélisées fondées sur l'élaboration d'un modèle pharmacocinétique-toxicodynamique visant à quantifier la relation entre les caractéristiques pharmacocinétiques du linézolide et la toxicité dans le cadre d'un schéma BPaL de 6 mois. Les données modélisées de 88 patients ayant reçu le linézolide dans le cadre de l'étude Nix-TB ont été présentées. Cette population comprenait des informations sur 7 patients décédés. Vingt-et-une personnes de l'étude Nix-TB ont été exclues de ces analyses, car pour 16 d'entre elles les antécédents médicamenteux étaient incomplets (c.-à-d. qu'ils recevaient un traitement au moment de l'analyse) et pour les 5 autres ces antécédents étaient invérifiables.

En outre, un examen sommaire indépendant des données précliniques et des premières données cliniques sur le prétomanide a été présenté au GDG. Cet examen comprenait des informations générales, des données précliniques et des données cliniques de première phase détaillant l'innocuité et l'efficacité, y compris des données soumises à la Food and Drug Administration des États-Unis dans le cadre du dossier original d'autorisation de mise sur le marché ou comme information supplémentaire.

Considérations du GDG Le GDG a examiné l'effet souhaité du succès thérapeutique qui était plus important dans le groupe d'intervention que dans le groupe de comparaison, pour les quatre résultats thérapeutiques évalués. Dans l'ensemble, pour la comparaison succès thérapeutique contre échec/récidive, le taux de succès thérapeutique dans l'étude Nix-TB était de 97,0% contre 91,7% dans le groupe de comparaison (ce qui fait 6 résultats de succès thérapeutique de plus pour 100 patients). En comparaison avec les décès, il était de 93,2% dans l'étude Nix-TB, contre 91,9% dans le groupe de comparaison (ce qui fait 1 résultat de succès thérapeutique de plus pour 100 patients). Pour les comparaisons succès thérapeutique contre échec/ récurrence/décès et succès thérapeutique contre tous les résultats défavorables combinés (c.-à-d. échec/rechute/ décès et perdus de vue) les proportions de patients avec un succès thérapeutique dans les groupes d'intervention et de comparaison étaient 90,5% contre 84,8% (6 résultats de succès thérapeutique de plus pour 100 patients) et 88,9% contre 82,2% (2 résultats de succès thérapeutique de plus pour 100 patients), respectivement. Sur la base de ces chiffres, l'analyse primaire a révélé des odds ratios ajustés (ORa) de 3,3 pour le succès thérapeutique (par rapport au résultat combiné de l'échec et de la récurrence ; IC 95 % 0,8-13,7), 1,0 pour le succès par rapport au décès (IC 95 % 0,1-8,2), 1,8 pour le succès par rapport à l'échec/la rechute/ le décès (IC à 95 % 0,7-4,4) et 1,2 pour le succès par rapport à tous les résultats défavorables (IC de

95% 0,5-3,1), avec une durée moyenne de suivi de 24 mois (fourchette 21-25,5 mois), lorsque le BPaL était comparé à des schémas plus longs contenant de la bédaquiline et du linézolide. Le GDG a considéré la baisse des taux de perdus de vue comme un effet souhaité ; la proportion de patients perdus de vue était plus faible dans le groupe d'intervention (BPaL) (1,8%) que dans le groupe de comparaison (3,1%), toutefois, cette différence n'a pas été jugée importante par le groupe. Le groupe a également estimé qu'un traitement plus court et une baisse de l'exposition aux médicaments étaient des effets souhaités de l'intervention, et que ces deux éléments faisaient partie de la charge globale d'un schéma thérapeutique de la tuberculose MR-RR donné, qui risquait de ne pas être entièrement reflétée dans les seuls taux de perdus de vue. Il a été impossible de procéder à des analyses de sous-groupes spécifiques en raison des limites de la taille de l'échantillon.

Le schéma BPaL était également associé à un taux élevé d'événements indésirables, considérés comme étant liés aux médicaments de l'étude, ce qui était préoccupant pour les membres du GDG. Sur les 109 patients de l'étude Nix-TB, 28 (25,7 %) ont subi au moins un événement indésirable grave, dont un (0,9%) décès dû à une pancréatite hémorragique aiguë, 29 (26,6 %) autres événements indésirables graves, y compris des hospitalisations et des événements engageant le pronostic vital, et 2 (1,8%) effets indésirables ayant entraîné une invalidité ou une incapacité chronique ou significative. Cinquante-trois (49%) personnes ont subi au moins un événement indésirable de grade 3-4 considéré comme étant lié aux médicaments de l'étude, dont 25 avec une neuropathie périphérique (11 résolus), 16 avec une augmentation des transaminases hépatiques (13 résolus), 9 avec des événements indésirables hématologiques (tous résolus), 8 avec une hausse des enzymes pancréatiques (7 résolus) et deux avec une névrite optique (tous deux résolus). Ceci a entraîné un arrêt des trois médicaments chez 1 patient, et le linézolide (dose initiale 1 200 mg/jour) a été interrompu chez 35 autres (32%) patients. Seulement 20 (18 %) patients ont terminé un traitement complet de linézolide à 1 200 mg/jour. Le GDG a estimé qu'il était très difficile de comparer ces taux d'événements indésirables avec d'autres études compte tenu des différences importantes en termes de vérification, d'évaluation et de notification des effets indésirables. Cependant, dans les études des DIP (où 90 % des patients recevaient une dose de linézolide de 600 mg/jour ou moins), le taux global d'interruption définitive du linézolide était de 17,9 %, et dans l'étude d'observation endTB (où tous les patients recevaient 600 mg/jour de linézolide, ou moins), le taux d'interruption du linézolide était 13,1 %. Dans ces deux études, plus de 80 % des patients recevaient une dose de départ de linézolide de 600 mg par jour. Dans les analyses préliminaires de l'étude d'observation endTB, 9 personnes sur 1 094 (0,8%) sont décédées des suites d'un événement indésirable probablement lié au médicament, dont deux de mort subite cardiaque ; ces deux patients recevaient de la bédaquiline, de la clofazimine, de la capréomycine et du PAS et présentaient une hypokaliémie.

Les informations présentées à partir de la revue indépendante sur les données précliniques et les données cliniques de première phase ont permis de mettre en évidence que le prétomanide a une activité contre les bacilles qui se répliquent et ceux qui ne se répliquent pas qui dépend de la concentration et de la dose. Les signaux de sécurité ont été largement décrits, beaucoup ayant été observés à des expositions supérieures à celles qui seraient utilisées chez l'homme, néanmoins les plus importants étaient notamment des toxicités hépatiques (hypertrophie des hépatocytes, élévation des transaminases et augmentation du poids du foie, observées à des doses plus élevées chez les rongeurs et des doses plus faibles chez les singes) et des toxicités pour la reproduction chez les mâles observés chez les modèles animaux (murins et simiens), qui semblent dépendre de la durée et de la dose. Les observations chez les singes peuvent avoir été attribuées au déclin général de la santé chez ces animaux, cependant ces mêmes signaux ont été observés dans les modèles de rongeurs avec des signes que ces effets peuvent être irréversibles. Dans les modèles murins, ces effets ont été observés à des expositions qui seraient utilisées chez l'homme. Des toxicités pour la reproduction ont également été observées chez les femelles.

Parmi les autres informations sur les événements indésirables présentées au GDG figuraient les résultats d'un modèle pharmacocinétique-toxicodynamique (Savic R, données non publiées). Ces données ont permis de conclure que la pharmacocinétique du linézolide est non-linéaire chez les patients atteints de tuberculose UR et que les profils individuels concentration-temps du linézolide

constituent le meilleur facteur prédictif de toxicité. Des taux de toxicité plus élevés ont été observés à des doses quotidiennes totales supérieures, avec des taux comparables pour les posologies deux fois par jour et une fois par jour. Les résultats des données modélisées ont montré que l'anémie peut être contrôlée en surveillant de près les modifications de l'hémoglobine au cours des 4 premières semaines de traitement (en particulier, les baisses supérieures à 10 % par rapport aux données initiales doivent entraîner une réduction de la dose de linézolide ; les niveaux d'hémoglobine reviennent à la normale après réduction de la dose). La thrombocytopénie n'était pas une préoccupation majeure. Les investigateurs de l'étude ont recommandé que la neuropathie périphérique fasse l'objet d'une surveillance étroite ; d'après les données modélisées, quand elle survenait, elle était réversible dans les trois mois pour la majorité des patients. Le GDG était préoccupé par le fait que la réversibilité de la neuropathie périphérique soit indiquée différente dans cette étude par rapport aux autres données évaluées.

Le groupe a longuement examiné les effets souhaités et indésirables et l'équilibre de ces effets, notant le niveau de certitude très faible des données et reconnaissant les efforts déployés pour apparier les patients dans les groupes d'intervention et de comparaison (par l'appariement exact et sur score de propension). Dans l'ensemble, le GDG a convenu que le schéma BPaL présentait des taux de succès thérapeutique élevé lorsqu'il était utilisé chez les patients atteints de tuberculose UR en Afrique du Sud et il a noté les résultats thérapeutiques positifs supplémentaires liés à ce schéma par rapport aux patients recevant des schémas plus longs avec la bédaquiline et le linézolide. Toutefois, d'importantes préoccupations persistaient au sujet de la probabilité et de la gravité des événements indésirables, des signaux possibles de toxicité pour la reproduction dans les données précliniques, des limites dans la conception de l'étude et du niveau de certitude des données globalement très faible. Le GDG était préoccupé par le fait que l'étude Nix-TB était une étude à un bras sans groupe de comparaison, comprenant 109 participants recrutés dans un seul pays (Afrique du Sud), avec l'inclusion d'un groupe de patients dont la culture de frottis était négative au départ et de nombreux patients recevant un traitement de deuxième intention de durée variable avant d'être recrutés pour le BPaL. Le GDG a estimé que cela pourrait limiter la généralisabilité des résultats de l'étude à toutes les populations et à toutes les régions.

Le groupe était préoccupé par la question des événements indésirables graves, en particulier ceux liés au linézolide, et des signaux de sécurité potentiels associés au prétomanide concernant la stérilité masculine observés dans les modèles animaux (murin et simien). Il a souligné les difficultés potentielles à surveiller la stérilité dans un cadre programmatique. D'autres études sur le sperme humain recommandées par la Food and Drug Administration des États-Unis seront réalisées par l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux, mais ces données n'étaient pas disponibles pour être examinées par le GDG au moment de la réunion. Le GDG a déterminé que la stérilité est un problème grave car elle touche non seulement les patients mais aussi leurs familles. Il a également reconnu qu'au moment où l'étude Nix-TB a commencé, les options thérapeutiques pour les patients atteints de tuberculose MR avec une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones étaient limitées en Afrique du Sud, associées à un taux de létalité élevé, et de ce fait les patients pourraient avoir accordé au risque de stérilité masculine une importance différente de celle qu'ils accorderaient aujourd'hui. L'avis sur l'équilibre entre les effets souhaités et les effets indésirables était donc de ne pas se prononcer en faveur de l'intervention ou de la comparaison.

En ce qui concerne l'importance que les patients pourraient accorder aux résultats, aucune donnée de la recherche n'était disponible pour être soumise à l'examen du groupe. Bien qu'aucune donnée de la recherche n'ait été identifiée, le groupe a estimé qu'il pourrait y avoir une incertitude ou une variabilité importante quant à la valeur accordée aux principaux résultats par les patients. Il a fait remarquer que la fécondité était un résultat pour lequel il y avait le moins d'informations à l'heure actuelle et a estimé que cette question augmenterait la complexité du jugement quant à la valeur accordée aux résultats par les personnes. Le groupe a évoqué le fait qu'il existe d'autres résultats de sécurité (comme d'autres événements indésirables, y compris la neuropathie périphérique) qui peuvent varier et auxquels les personnes peuvent accorder une importance différente. Il a examiné des données indirectes sous la forme d'une étude qualitative distincte menée auprès de 16 patients

atteints de tuberculose pharmacorésistante provenant de pays à forte charge (ayant servi de base aux jugements sur la question PICO 2, décrits à la section 2). Le but de l'étude était de définir le schéma thérapeutique le plus acceptable pour la tuberculose pharmacorésistante, du point de vue du patient. D'après les résultats de cette étude, le schéma thérapeutique préféré pour la tuberculose MR-RR selon les patients interrogés était un schéma court sans injection, n'ayant peu ou pas d'effets secondaires sur la santé physique ou mentale, et une faible charge médicamenteuse.

L'étude coût-efficacité a permis de déterminer que l'utilisation du BPAL pour le traitement de la tuberculose UR peut être économique au prix proposé (364 USD par traitement pour le prétéomanide), dans les milieux où elle a été étudiée. Elle a également révélé que les économies sont fonction du coût des soins et de l'ampleur de la charge de la tuberculose UR et s'élèvent à environ 4 490 USD (hors coûts du traitement antirétroviral) en Afrique du Sud, 4 060 USD et 3 860 USD en Géorgie et aux Philippines, respectivement. Dans les endroits à forte prévalence de tuberculose-VIH, comme l'Afrique du Sud, les futurs coûts connexes comme ceux liés au programme de lutte contre le VIH (coûts du TAR) réduisent le niveau des économies prévues à 1 400 USD par patient. Globalement, lorsque le BPAL est introduit dans une population plus large (incluant l'échec thérapeutique pour la tuberculose MR-RR et les personnes atteintes de tuberculose-MR intolérantes au traitement), le GDG a observé une augmentation des avantages supplémentaires, tant en termes de décès que d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) évitées, ainsi que des coûts marginaux. Les investigateurs de l'étude ont conclu que l'impact du BPAL sur les coûts et les DALY évitées dépendrait des performances globales du programme national de lutte contre la tuberculose (en tenant compte des taux de perdus de vue ou de mortalité, par exemple). Le GDG a fait remarquer que les coûts des aliments n'étaient pas inclus dans l'analyse coût-efficacité et qu'ils devraient être pris en compte lors de la mise en œuvre du BPAL. Au cours de l'étude Nix-TB, tous les médicaments étaient administrés avec des aliments (ce qui s'explique par l'administration de la bédaquiline qui figurera désormais aussi comme médicament principal dans les schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose MR-RR). Le GDG a noté que l'analyse coût-efficacité n'était pas spécifique aux autres données présentées – et surtout, que les effets indésirables n'étaient pas examinés selon les critères de jugement du groupe. De ce fait, les analyses coût-efficacité étaient informatives, mais pas directement fondées sur les données évaluées par le GDG.

Bien qu'aucune donnée de la recherche n'ait été identifiée sur l'équité, le GDG a estimé que l'impact sur l'équité en matière de santé augmenterait probablement compte tenu de l'option d'un schéma plus court qui pourrait être disponible pour tous les patients, à l'échelle mondiale. Le Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments a fixé un prix pour le prétéomanide et a déclaré qu'il mettrait le schéma BPAL à la disposition des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, en fonction de la recommandation du groupe. Les enfants et les femmes enceintes n'ayant pas pu être inclus dans l'étude Nix-TB, ils ne seront pas éligibles au BPAL pour l'heure.

L'acceptabilité était plus élevée pour le BPAL que pour les schémas plus longs de la tuberculose MR dans six des sept catégories d'acceptabilité évaluées (allant du confort pour les patients à la surveillance de l'innocuité du traitement), à l'exception de la surveillance de l'innocuité du traitement où la différence était négligeable. Les principaux facteurs de l'acceptabilité du BPAL étaient la durée plus courte, l'absence de produits injectables, la charge médicamenteuse plus faible, les préférences des patients anticipées et une charge financière inférieure pour les patients, un succès thérapeutique anticipé plus élevé, des coûts réduits pour le système de santé, des dispositions supplémentaires minimales pour les processus de diagnostic et une charge par patient anticipée plus faible pour les laboratoires de la tuberculose pour la surveillance du traitement bactériologique. Le groupe d'experts du GDG a estimé que l'intervention était probablement acceptable pour les principales parties prenantes. Des préoccupations persistaient quant à l'acceptabilité de l'intervention compte tenu des toxicités potentielles pour la reproduction (qui n'ont pas été spécifiquement abordées avec les participants à l'étude, car elles n'étaient pas connues des investigateurs de l'étude à ce moment) et du comparateur utilisé dans cette étude qui n'était pas le même que celui évalué par le GDG. Par conséquent, le groupe a estimé que l'étude d'acceptabilité était informative, mais qu'elle ne reposait pas directement sur les données qui étaient évaluées.

En fonction de l'acceptabilité globale élevée du schéma de BPaL, la probabilité de mettre en œuvre ce schéma comme norme de soins pour le traitement des patients avec une tuberculose UR en échec thérapeutique de la tuberculose-MR ou des personnes atteintes de tuberculose MR intolérantes au traitement s'élevait à 88 % ; seulement 1 % des 166 participants ont indiqué que la mise en œuvre était « peu probable » et 11 % ne se prononçaient pas. La probabilité de mise en œuvre était similaire pour le schéma BPaL en tant que norme de soins pour les patients atteints de tuberculose MR avec une résistance aux fluoroquinolones, à 84 %, indépendamment de la résistance supplémentaire aux injectables de deuxième intention. Cela indiquait que les personnes interrogées estimaient que le schéma pouvait être mis en œuvre.

Le GDG a indiqué que d'autres études de recherche devraient être menées, ce qui pourrait permettre un alignement plus étroit pour le groupe de comparaison, avec moins de risque de confusion résiduelle et plus de certitude dans les données globalement. Le groupe a également souligné que l'OMS devrait examiner, réviser et/ou mettre à jour ces lignes directrices lorsque d'autres données significatives sur l'efficacité et l'innocuité du schéma BPaL seraient disponibles. Par conséquent, à mesure que la base de données sur l'utilisation du BPaL s'étoffe, les chercheurs et les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose sont encouragés à communiquer ces données pour l'élaboration des politiques internationales.

Données non publiées. Après la réunion du GDG, l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux a communiqué à l'OMS un autre rapport (non publié et confidentiel au moment de la publication des présentes lignes directrices) avec la comparaison des données de l'étude Nix-TB à une cohorte de patients atteints de tuberculose UR traités sur l'un des sites de l'étude. Le groupe de comparaison dans ces analyses comptait 102 patients atteints de tuberculose UR traités dans un cadre programmatique en Afrique du Sud entre novembre 2013 et avril 2016. Tous les patients de ce groupe avaient une tuberculose UR confirmée en laboratoire, avec des isolats résistants à la rifampicine, à l'isoniazide, à l'ofloxacine et à l'amikacine. Environ la moitié des patients du groupe étaient infectés par le VIH (51,0%). Ces analyses comparatives ont été effectuées par un analyste mandaté par l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux, c'est pourquoi elles utilisaient une méthodologie différente de celles ayant servi de base à la recommandation de l'OMS sur l'utilisation du BPaL présentée dans ces lignes directrices et aucune donnée individuelle des patients n'a été fournie. De ce fait, elles ne sont pas directement comparables aux analyses présentées à l'[Annexe 3](#). Le GDG n'a pas pu examiner ce rapport lors de la réunion de novembre car il lui a été transmis ultérieurement, cependant le groupe d'orientation de l'OMS et le GDG l'ont consulté avant de finaliser le document de lignes directrices. La comparaison dans ce rapport réaffirme les taux positifs de succès thérapeutique qui ont été observés avec l'utilisation du schéma BPaL. Dans ces analyses, le taux de succès thérapeutique des patients recevant le BPaL était de 89,9 % (98/109) contre 66,7 % (56/84) pour les patients recevant un autre schéma de tuberculose UR avec également de la bédaquiline et du linézolide, ce qui donne un rapport de risque ajusté de 1,31 (IC 95 % 1,11-1,55, $p=0,0012$). Les données détaillées étayant cette comparaison, ainsi que les résultats de la recherche opérationnelle dans d'autres contextes, peuvent être utiles pour orienter les futures recommandations sur l'utilisation du BPaL.

4.4 Considérations liées aux sous-groupes

Enfants. Les enfants (0-13 ans) ayant été exclus de l'étude Nix-TB, aucune analyse spécifique à ce sous-groupe de patients n'a pu être effectuée. Il est recommandé que les enfants atteints de tuberculose pulmonaire MR-RR avec une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones fassent l'objet des mêmes considérations que celles des adultes quant aux schémas thérapeutiques plus longs, afin d'inclure des composants ayant un profil d'innocuité mieux défini. Il est important de noter qu'actuellement la bédaquiline n'est recommandée que pour les enfants âgés de 6 ans et plus. Il est admis que des données supplémentaires sur l'utilisation du BPaL chez les enfants, lorsqu'ils sont éligibles, seraient utiles et pourraient faire partie de futurs travaux de recherche soigneusement planifiés et surveillés.

Personnes vivant avec le VIH. Les personnes vivant avec le VIH constituaient la moitié des personnes recrutées dans l'étude Nix-TB, cependant, compte tenu de la taille de l'échantillon, il n'a pas été possible d'effectuer des analyses stratifiées et ajustées pour cette population. Les PVVIH pouvaient être recrutées dans l'étude Nix-TB si le nombre de leurs CD4 était supérieur à 50 cellules/uL et si elles utilisaient des médicaments antirétroviraux autorisés.³⁵ Il est important de noter les interactions médicamenteuses lors de l'administration concomitante de médicaments contre la tuberculose et le VIH, y compris les interactions attestées entre la bédaquiline et l'éfavirenz (voir aussi (34)). L'éfavirenz réduit aussi de façon significative les expositions au prétéomanide – par conséquent, un autre antirétroviral doit être envisagé si le prétéomanide ou le schéma BPaL doit être utilisé(e) (90). Les schémas comprenant de la zidovudine doivent être utilisés avec une précaution particulière, car la zidovudine et le linézolide peuvent tous deux induire une toxicité des nerfs périphériques et sont connus pour avoir une toxicité croisée de myélosuppression.

Les femmes enceintes et allaitantes ayant été exclues de l'étude Nix-TB, aucune analyse spécifique à ce sous-groupe de patients n'a pu être effectuée. Il est recommandé dans de tels cas de personnaliser un schéma plus long pour inclure des composants avec un profil d'innocuité mieux défini. Lorsque c'est le cas, les issues du traitement et de la grossesse (y compris les caractéristiques du nourrisson) et la surveillance post-partum pour les anomalies congénitales doivent être enregistrées afin de guider les recommandations futures pour le traitement de la tuberculose MR pendant la grossesse. Un lien a été démontré entre l'utilisation de la bédaquiline pendant la grossesse et des nourrissons nés avec un poids moyen à la naissance inférieur à celui de nourrissons nés de mères n'ayant pas pris de bédaquiline, mais cela ne semblait pas être une conclusion cliniquement significative lorsque les nourrissons étaient suivis dans le temps (voir Justification et données dans la section 3). L'allaitement maternel n'est pas recommandé pour les femmes prenant du BPaL (90).

Tuberculose extrapulmonaire. Les personnes atteintes de tuberculose extrapulmonaire ayant été exclues de l'étude Nix-TB, aucune analyse spécifique à ce sous-groupe de patients n'a pu être effectuée. Les recommandations de l'OMS sur les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR s'appliquent aux patients atteints de maladie extrapulmonaire, y compris ceux atteints de méningite tuberculeuse. Il existe peu de données sur la pénétration du système nerveux central par la bédaquiline ou le prétéomanide.

Patients avec des options thérapeutiques très limitées. Dans certains cas, les patients ont un profil d'ultrarésistance, ce qui rend difficile, voire impossible, la conception d'un schéma sur la base des recommandations existantes de l'OMS. Dans de telles situations, la vie du patient pouvant être menacée, le schéma BPaL peut être envisagé en dernier recours selon les normes éthiques en vigueur.³⁶ Dans ce cas, l'utilisation du BPaL doit être accompagnée d'un consentement éclairé du patient, de conseils adaptés sur les avantages et les préjudices potentiels ainsi que d'un suivi actif et d'une prise de charge des événements indésirables. Les patients doivent également être informés que des toxicités pour la reproduction ont été observées dans des études sur des animaux et que les effets potentiels sur la fécondité masculine humaine n'ont pas été correctement évalués à ce stade.

4.5 Considérations liées à la mise en œuvre

Compte tenu du manque de données sur l'utilisation du BPaL et des préoccupations susmentionnées, les membres du GDG ont suggéré que son utilisation soit subordonnée à sa mise en œuvre uniquement dans le cadre de la recherche opérationnelle. Le GDG a indiqué que, malgré les taux de succès thérapeutique prometteurs observés dans l'étude Nix-TB, le schéma ne peut pas être envisagé pour une utilisation programmatique à l'échelle mondiale tant que des données supplémentaires sur

³⁵ Les traitements antirétroviraux autorisés étaient : 1. Névirapine en combinaison avec n'importe quel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), 2. Lopinavir/ ritonavir en combinaison avec n'importe quel INTI ; 3. Ténofovir/ lamivudine/ abacavir (si fonction rénale normale) ; 4. Tri-thérapie INTI composée de zidovudine, de lamivudine et d'abacavir (à noter cependant le risque accru de toxicité des nerfs périphériques avec la zidovudine et le linézolide), et 5. Raltegravir en combinaison avec des INTI.

³⁶ Généralement, ce groupe de patients comprend ceux avec un profil d'ultrarésistance qui ont des options thérapeutiques très limitées dans le cadre d'un schéma plus long.

l'efficacité et l'innocuité n'auront pas été obtenues. Il a précisé que cette recherche devait prendre la forme d'essais contrôlés randomisés ainsi que d'études d'observation. Compte tenu du caractère conditionnel de cette recommandation dans le contexte de recherches supplémentaires, un certain nombre de normes et de principes sont des conditions préalables à la mise en œuvre du BPaL. En outre, le GDG a précisé que, dans toute étude de recherche opérationnelle portant sur le BPaL, les principes de bonnes pratiques cliniques devraient s'appliquer.

Sélection des patients. Dans l'ensemble, afin de reproduire les taux de succès thérapeutique observés dans l'étude Nix-TB, tous les efforts doivent être consentis pour sélectionner rigoureusement les patients éligibles, puis, une fois recrutés, pour leur apporter un soutien efficace visant à permettre l'observance du traitement, ainsi qu'une surveillance étroite des événements indésirables, de la réponse au traitement et de l'apparition d'une résistance aux médicaments. Tous les efforts doivent être consentis pour :

Garantir une bonne inclusion des patients (utilisation non conseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les enfants et noter les autres critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude Nix-TB). Si le test de sensibilité aux médicaments est un élément important de la sélection des patients pour le schéma BPaL (décrite ci-dessous), les antécédents de traitement de la tuberculose constituent un autre point important à prendre en considération pour la mise en œuvre. Les patients sont éligibles au schéma BPaL s'ils n'ont pas reçu de bédaquiline ou de linézolide au minimum 2 semaines avant, ce qui était un critère d'éligibilité de l'étude Nix-TB. Étant donné que la recommandation actuelle de l'OMS concernant des schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose MR-RR inclut la bédaquiline et le linézolide comme médicaments prioritaires dans le groupe A, certains patients ayant déjà commencé un schéma plus long de la tuberculose MR-RR risquent de ne pas être éligibles au BPaL s'ils développent par la suite une résistance aux fluoroquinolones. Cela confirme les précédentes déclarations de l'OMS sur la nécessité de sélectionner soigneusement les patients éligibles pour les schémas thérapeutiques de la tuberculose MR-RR plus longs ou plus courts, puis une fois qu'ils reçoivent un traitement, de leur garantir un soutien, ainsi qu'une surveillance et un suivi étroits, y compris le suivi pour l'échec thérapeutique et la rechute, et l'apparition de la pharmacorésistance, avec la réalisation d'un test de sensibilité aux médicaments lorsque c'est indiqué. En cas de suspicion de résistance pendant le traitement et en l'absence de DST, les souches doivent être conservées et envoyées à un laboratoire supranational de référence pour la tuberculose de l'OMS pour être soumises à d'autres tests. Chaque protocole de recherche opérationnelle sur l'utilisation du BPaL dans un cadre donné devra inclure les critères détaillés d'inclusion et d'exclusion.

Obtenir le consentement éclairé du patient signé après lui avoir expliqué en détail la nature novatrice du schéma et du prétomanide, y compris les risques et les avantages du schéma. Les membres du GDG ont estimé que le consentement éclairé du patient, bien que nécessaire, ne devrait pas être trop fastidieux pour lui ; les formulaires de consentement doivent être adaptés, contextualisés, simplifiés et rédigés dans la ou les langue(s) locale(s) afin qu'ils soient plus faciles à comprendre pour les patients. Néanmoins, le GDG a également précisé que les patients devaient être pleinement informés sur le schéma, étant donné qu'il comprend également un nouveau composé, le prétomanide. Dans le cadre du processus de consentement éclairé, les patients doivent recevoir suffisamment d'informations sur les effets indésirables potentiels, notamment une diminution du nombre de globules rouges (p. ex. anémie, thrombocytopenie et neutropénie), des toxicités hépatiques ainsi qu'une neuropathie périphérique et optique. Les patients doivent également être informés que des toxicités pour la reproduction ont été observées dans des études sur des animaux et que les effets potentiels sur la fécondité masculine humaine n'ont pas été correctement évalués à ce stade. Les patients doivent également être informés que le prétomanide est excrété dans le lait maternel et que son innocuité chez les nourrissons et les enfants n'a pas été suffisamment évaluée (90). Un manuel des médicaments est disponible dans la notice du prétomanide qui peut être utilisé pour informer les patients sur le schéma BPaL dans le cadre d'une étude de recherche.

Le traitement doit être administré sous étroite surveillance afin de permettre une efficacité et une innocuité optimales des médicaments et de détecter l'apparition d'une résistance aux médicaments.

Étant donné qu'il s'agit d'un schéma plus court, qu'il inclut un nouveau composé – le prétomanide – et que sa mise en œuvre s'effectue dans le contexte de la recherche, il peut être particulièrement important de surveiller les progrès cliniques après l'achèvement du traitement afin de garantir une guérison sans rechute. D'autres caractéristiques de conception de l'étude Nix-TB ont des incidences pour sa mise en œuvre dans des conditions de recherche opérationnelle. Dans cette étude, tous les médicaments étaient administrés avec de la nourriture et les médicaments à l'étude étaient supervisés selon les pratiques des sites locaux, comme une forme de soutien aux patients. Il est important de prévenir l'interruption du traitement pour augmenter les chances de succès thérapeutique. Les mesures visant à soutenir l'observance des patients, soit en facilitant les visites des patients dans les établissements de soins de santé, soit par des visites à domicile du personnel soignant, soit en utilisant les technologies numériques pour la communication quotidienne, peuvent être importantes pour maintenir les patients dans le traitement, même si le schéma est comparativement court (28). Les recommandations de l'OMS sur les soins et le soutien aux patients atteints de tuberculose MR-RR figurent en [section 8](#).

Pharmacovigilance active et bonne prise en charge des réactions indésirables aux médicaments et prévention des complications dues aux interactions médicamenteuses. Le programme national de lutte contre la tuberculose doit donc surveiller activement l'innocuité des médicaments afin d'assurer des soins appropriés aux patients, de signaler toute réaction indésirable à l'autorité compétente dans le pays et d'éclairer les politiques nationales et internationales.

La mise en œuvre du schéma BPaL dans le contexte de la recherche opérationnelle implique :

- qu'un protocole d'étude a été élaboré par des chercheurs compétents et expérimentés, que ce protocole de recherche est soumis à un comité national d'éthique et/ou à d'autres comités d'approbation éthique,
- qu'il existe des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis (notant les critères utilisés pour l'étude Nix-TB)⁴³,
- qu'il existe un calendrier approprié de surveillance de l'innocuité et de notification, incluant un système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux (aDSM) – habituellement supervisé par un Comité de surveillance des données d'innocuité ou un comité de gouvernance de la recherche indépendant similaire -,
- qu'il existe un calendrier prédéfini de surveillance clinique et microbiologique, de préférence avec un suivi après l'achèvement du traitement,
- que le consentement éclairé par le patient est obtenu,
- que les patients bénéficient d'un soutien et
- que des systèmes normalisés de notification et d'enregistrement sont utilisés, y compris pour les événements indésirables.

L'examen des protocoles pour le traitement et la prise en charge par un groupe d'experts indépendant en prise en charge clinique et santé publique, comme le groupe consultatif national sur la tuberculose-MR, est recommandé.

Le test de sensibilité aux médicaments est une considération liée à la mise en œuvre importante qui devra être renforcée dans de nombreux pays étant donné la possible utilisation accrue de la bédaquiline et du linézolide (même pour les schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR) et l'inclusion de nouveaux médicaments - comme le prétomanide - dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR. Étant donné que le test initial de sensibilité aux médicaments confirmera l'éligibilité pour le schéma BPaL, la mise en place et le renforcement des services pour ce genre de test constitueront une considération liée à la mise en œuvre essentielle. Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR confirmée bactériologiquement, le test MTBDRsl peut être utilisé comme test initial, avant la culture et le DST phénotypique, pour détecter la résistance aux fluoroquinolones

(recommandation conditionnelle,³⁷ niveau de certitude des données pour le test direct des frottis de faible à moyen (24)). Dans les milieux ne disposant pas encore des capacités de laboratoire pour le DST aux fluoroquinolones, ou n'y ayant pas accès, il sera difficile de mener des recherches opérationnelles sur le BPaL. Si des tests de sensibilité à la bédaquiline ou au linézolide sont disponibles, il est hautement souhaitable qu'ils soient également effectués au début, cependant il n'est pas nécessaire que ce soit une condition préalable pour débiter le traitement, ou en l'absence de conversion de culture pendant le traitement. Le test de sensibilité pour le prêtomanide n'est pas encore disponible. À l'heure actuelle, les capacités pour effectuer des tests de sensibilité pour la bédaquiline et le linézolide sont limitées à l'échelle mondiale, cependant les capacités de laboratoire doivent être renforcées dans ce domaine compte tenu de l'utilisation de plus en plus large de ces médicaments et schémas. Les laboratoires nationaux et de référence devront disposer de poudres de médicaments pour permettre la réalisation des tests de sensibilité et auront besoin de données sur la distribution de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de toutes les lignées de *Mycobacterium tuberculosis* qui circulent à l'échelle mondiale. Si la résistance à l'un des médicaments du schéma BPaL est détectée, le traitement avec un schéma plus long pour la tuberculose MR doit être débuté. Le Réseau de laboratoires supranationaux de référence (LSR) de l'OMS est disponible pour aider les laboratoires nationaux de référence de la tuberculose à effectuer des DST de qualité garantie. Une consultation technique de l'OMS en 2017 a fixé des concentrations critiques pour les tests de sensibilité pour les fluoroquinolones, la bédaquiline, le délamanide, la clofazimine et le linézolide (55). Des méthodes pour tester la sensibilité à le prêtomanide sont actuellement en cours de développement.

Dosage du linézolide. La dose de linézolide utilisée dans l'étude Nix-TB était de 1 200 mg par jour. Initialement, tous les participants à l'étude ont reçu 600 mg de linézolide deux fois par jour, car il s'agissait de la posologie approuvée utilisée pour traiter les infections bactériennes jusqu'à 28 jours au moment où l'étude a commencé. Cependant, en mai 2018, le protocole a été modifié pour passer à une dose de 1 200 mg une fois par jour. Selon le protocole, la réduction de la dose à 600 mg par jour et jusqu'à 300 mg par jour ou l'interruption provisoire du linézolide était autorisée jusqu'à 35 jours consécutifs pour toute réaction indésirable connue au linézolide de myélosuppression, neuropathie périphérique, et neuropathie optique. Si la toxicité empêchait la poursuite du traitement au linézolide, les patients pouvaient rester sous bédaquiline et prêtomanide s'ils avaient reçu la dose de 1 200 mg par jour au moins pendant les 4 premières semaines consécutives, si leur frottis était négatif et s'ils répondaient au traitement d'après la surveillance clinique et le suivi. Les doses oubliées de linézolide n'étaient pas compensées pendant l'étude Nix-TB et les modifications de dose pour la bédaquiline et le prêtomanide n'étaient pas autorisées. En tout, 18 (17,3 %) des patients dans l'étude Nix-TB ont terminé un traitement complet de linézolide à la dose de 1 200 mg, 38 (36,5%) avec une dose de 600 mg, 16 (15,4%) avec une dose de 300 mg et 32 (30,7 %) ont arrêté le linézolide précocement en raison d'un événement indésirable. Selon l'expérience de l'étude Nix-TB, il peut être nécessaire de modifier la dose de linézolide pendant le traitement en fonction des événements indésirables, en soulignant l'importance d'une surveillance étroite, ainsi que d'un suivi des patients et d'un aDSM. D'autres études comme l'étude Ze-Nix (Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux) sont en cours pour évaluer la dose et la durée optimales du linézolide pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante, cependant les résultats de ces études ne sont pas encore disponibles pour examen.

Jusqu'à présent, le schéma BPaL a été étudié comme un traitement normalisé. La modification du schéma par l'arrêt précoce ou le remplacement de l'un des médicaments qui le composent peut entraîner de mauvais résultats thérapeutiques. Sur la notice du prêtomanide, il est recommandé, en cas d'arrêt de la bédaquiline ou du prêtomanide, d'interrompre également tout le schéma BPaL.

³⁷ La tuberculose MR-RR est généralement confirmée par des tests moléculaires rapides qui détectent la résistance à la rifampicine et *Mycobacterium tuberculosis*. Les recommandations actuelles de l'OMS stipulent que le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé plutôt que l'examen microscopique, la mise en culture et le DST classiques comme test diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose MR ou de suspicion de tuberculose associée à une infection à VIH chez l'adulte (recommandation forte, données de qualité élevée). Le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé plutôt que l'examen microscopique, la mise en culture et le DST classiques comme test diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose MR ou de tuberculose associée à une infection à VIH chez l'enfant (recommandation forte, données de très faible qualité) (23). Une communication rapide récente de l'OMS réaffirmait la haute précision diagnostique et l'amélioration des résultats des patients liées aux tests de diagnostic moléculaire rapide tels que Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/ RIF Ultra et TrueNat (30).

Si le linézolide est arrêté définitivement au cours des quatre premières semaines consécutives de traitement, la bédaquiline et le prêtomanide doivent également être interrompus. Si le linézolide est interrompu après les quatre premières semaines consécutives de traitement, les médecins doivent continuer à administrer la bédaquiline et le prêtomanide, conformément au protocole d'étude Nix-TB. Dans l'étude Nix-TB, les patients devaient terminer 6 mois du schéma (c'est-à-dire 26 semaines de doses prescrites) dans les 8 mois et ceux sous traitement prolongé devaient terminer 9 mois de traitement (c.-à-d. 39 semaines de doses prescrites) dans les 12 mois. Pour les patients dont la culture restait positive ou était devenue positive entre les mois quatre et six et dont l'état clinique laissait à penser qu'ils pouvaient avoir une infection tuberculeuse, le traitement était prolongé jusqu'à un total de 9 mois.

4.6 Suivi et évaluation

Les patients qui reçoivent le schéma BPAL (ou tout schéma plus court pour le traitement de la tuberculose MR-RR) doivent être testés au départ puis suivis pendant le traitement en utilisant les calendriers des tests cliniques et de laboratoire pertinents. Dans la notice du prêtomanide, il est préconisé avant de commencer le schéma BPAL d'évaluer les symptômes et les signes de maladie hépatique (comme fatigue, anorexie, nausées, jaunisse, urine foncée, sensibilité du foie et hépatomégalie) et de réaliser des tests de laboratoire (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], phosphatase alcaline, et bilirubine, numération sanguine complète et potassium, calcium et magnésium sériques - qui doivent être corrigés si anormaux). Les médecins traitants doivent également obtenir un ECG avant le début du traitement. Le calendrier de surveillance initial de l'étude Nix-TB était beaucoup plus complet que cela et comprenait une première évaluation clinique approfondie, puis un calendrier de surveillance hebdomadaire des patients jusqu'à la semaine 20, puis 4 à 6 semaines de surveillance, selon que le patient avait un traitement de 6 mois au total ou que le traitement était prolongé de 3 mois (9 mois au total).

Étant donné que le schéma BPAL est nouveau et mis en œuvre dans des conditions de recherche opérationnelle, il est également important de suivre les patients après la fin du traitement pour détecter une éventuelle rechute. Dans l'étude Nix-TB, le suivi après la fin du traitement était effectué sur une base mensuelle pendant les trois premiers mois, puis trimestrielle. Le suivi après l'achèvement du traitement se faisait sur un total de 24 mois, cependant au moment de l'analyse des données, environ la moitié des patients avaient été suivis pendant cette période. L'analyse des données de l'étude Nix-TB montrait que 3 patients (2,8 % du total des patients) étaient en situation d'échec thérapeutique ou de récurrence, en tenant compte de la période de suivi post-traitement.

Des calendriers détaillés de surveillance de base et de suivi, y compris après la fin du traitement, doivent être établis pour tout protocole de recherche opérationnelle du BPAL avec des mesures normalisées pour l'enregistrement des événements indésirables. Un exemple de calendrier de suivi figure dans le document *Implementation Handbook on Tuberculosis*. Le cadre de l'OMS pour l'aDSM doit être appliqué aux patients, quel que soit le type de schéma de tuberculose MR afin de garantir une action appropriée et un niveau de suivi acceptable pour une réaction rapide aux événements indésirables, ainsi qu'un suivi des résultats thérapeutiques, y compris un suivi précoce pour l'échec thérapeutique. D'autres données sur les événements indésirables seront importantes pour établir la base de données sur l'innocuité du schéma BPAL dans divers contextes.

Le suivi des modifications des doses et de la durée du linézolide en particulier (si nécessaire) sera également important pour servir de base à la future base de données sur l'utilisation plus large du schéma BPAL et la tolérabilité du linézolide dans ce schéma.

Section 5. Suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR par la culture

5.1 Recommandation

No.	Recommandation
5.1	Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, la réalisation d'une culture d'expectorations en plus de l'examen microscopique de frottis est recommandée pour surveiller la réponse au traitement (<i>recommandation forte, niveau de certitude moyen quant à l'estimation de la précision du test</i>). Il est souhaitable de refaire la culture d'expectoration chaque mois.

5.2 Justification et données

La recommandation de la présente section porte sur la question PICO suivante :

Question PICO 11 (*tuberculose MR-RR, 2018*). *Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR traités par des schémas thérapeutiques plus longs ou plus courts composés selon les lignes directrices de l'OMS, le suivi par cultures mensuelles, en plus de l'examen microscopique de frottis, est-il plus susceptible de détecter la non-réponse au traitement ?*

De précédentes études indiquaient que la culture mensuelle est la stratégie optimale pour détecter le plus tôt possible la non-réponse et a été recommandée sous condition par l'OMS en 2011 comme l'approche privilégiée (6, 91, 92). Les conclusions de l'examen et de l'analyse des données effectués pour cette question devraient avoir une incidence sur le maintien de la validité, dans sa forme actuelle, de la recommandation de l'OMS de 2011 (6). Depuis, des modifications importantes ont eu apportées aux pratiques de traitement de la tuberculose MR à l'échelle mondiale, comme l'utilisation plus large des fluoroquinolones, de la bédaquiline et du linézolide de dernière génération ; une tendance vers une phase intensive plus longue ; et l'utilisation généralisée du schéma plus court, qui pourrait avoir une incidence sur la vitesse et la durabilité de la conversion de culture pendant la phase de continuation, quand cette question PICO est la plus pertinente.

La conversion bactériologique durable du positif au négatif est largement utilisée pour évaluer la réponse au traitement tant pour la tuberculose pharmacosensible que pour la tuberculose pharmacorésistante. La culture est un test plus sensible pour la confirmation bactériologique de la tuberculose que l'examen microscopique direct des expectorations et d'autres échantillons biologiques. Elle facilite également le test phénotypique pour le DST, une considération essentielle dans le diagnostic de la tuberculose. Cependant, la réalisation de la culture requiert une organisation logistique considérable et un laboratoire bien équipé afin de limiter la contamination croisée, de garantir une bonne croissance bactérienne et de respecter d'autres normes de qualité. Outre les ressources nécessaires, les résultats de la culture sont disponibles après un long délai qui se compte en semaines ou en mois, contrastant fortement avec l'immédiateté relative du résultat de l'examen microscopique direct (bien que la microscopie ne puisse confirmer la viabilité des mycobactéries). Si les techniques moléculaires permettent aujourd'hui d'obtenir un diagnostic rapide et fiable, elles ne peuvent pas remplacer la culture ou l'examen microscopique pour le suivi du statut bactériologique pendant le traitement.

Les données utilisées pour étudier la valeur ajoutée de la culture par rapport à l'examen microscopique de frottis seul, et la fréquence optimale du suivi, provenaient d'un sous-ensemble de DIP communiqué à l'OMS par l'Afrique du Sud pour la mise à jour de 2018. Ces données d'observation en provenance d'Afrique du Sud représentaient au total 26 522 patients. Parmi eux, 22 760 dossiers ont été exclus

de l'ensemble de données pour les raisons suivantes : 11 236 étaient décédés ou perdus de vue ; 698 avaient un résultat de succès thérapeutique positif mais avaient reçu moins de 17,5 mois de traitement ; 1 357 avaient moins de six échantillons de culture enregistrés ; 1632 n'avaient pas enregistré de culture de départ ; 2502 avaient un résultat de culture de départ négatif ; 2920 avaient un frottis négatif au départ ou n'avaient pas de frottis de départ et 2415 avaient des données de frottis insuffisantes pour correspondre aux données de culture. Il restait donc 3762 dossiers de patients atteints de tuberculose MR-RR (dont 1,8 % d'enfants de moins de 15 ans) traités avec des schémas de tuberculose MR plus longs entre 2010 et 2015, avec des données mensuelles sur le frottis et la culture tout au long du traitement pour répondre à la question PICO 11 (tuberculose MR-RR, 2018). Environ 60 % de ces patients étaient VIH-positifs. L'analyse était axée sur la question de savoir si la culture mensuelle par rapport à l'examen microscopique mensuel ou à la culture tous les deux mois est nécessaire pour éviter que l'échec thérapeutique chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous traitement ne passe inaperçu. Le risque d'échec thérapeutique chez les patients en situation de non-conversion au bout de 6 mois ou plus a également fait l'objet d'une discussion (voir Considérations liées à la mise en œuvre et le Tableau 5.1). Les données ne pouvaient pas porter sur le résultat de l'acquisition (amplification) d'une résistance supplémentaire aux médicaments, et ne permettaient pas de déterminer directement si la fréquence de l'examen microscopique de la culture/du frottis avait un effet identique sur l'échec chez les patients sous le schéma plus court de 9-12 mois contre la tuberculose MR, comme envisagé dans la question PICO 11 originale (tuberculose MR-RR, 2018). Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude quant à la précision des tests a été jugé moyen.

La MA-DIP comparait (i) les performances des deux méthodes en termes de sensibilité/spécificité, et (ii) les tests de culture une fois par mois par rapport à une fois tous les 2 mois pour évaluer la fréquence minimale des tests nécessaires afin de ne pas retarder inutilement toute modification du traitement. L'objectif de l'analyse était de comparer la performance des deux tests en termes de prévision de l'échec thérapeutique ou de la rechute.

Les principales conclusions de l'analyse étaient que la culture mensuelle avait une sensibilité supérieure à celle de l'examen microscopique de frottis mensuel (0,93 contre 0,51) mais une spécificité légèrement inférieure (0,97 contre 0,99). De même, la sensibilité de la culture effectuée une fois par mois est beaucoup plus élevée qu'une fois tous les 2 mois (0,93 contre 0,73) mais a une spécificité légèrement inférieure (0,97 contre 0,98). La culture mensuelle augmente le nombre de patients ayant pour résultat bactériologique un vrai positif de 13 pour 1000 patients et réduit les faux-négatifs de 13 pour 1000 patients par rapport à l'examen microscopique de frottis seul. En revanche, on estime que la culture mensuelle donne 17 pour 1000 vrais négatifs en moins et 17 pour 1000 faux positifs en plus pour l'échec thérapeutique, ce qui implique que le traitement peut être prolongé en cas de faux positif ou lorsqu'on est passé à côté d'un vrai négatif. L'inconvénient supplémentaire pour le patient et le programme est considéré comme relativement faible, étant donné que le prélèvement d'expectoration et de nombreux autres échantillons biologiques est généralement une pratique courante non invasive dans de nombreux programmes. Dans un contexte où les tests sont répétés chaque mois, un seul faux positif a peu de chances d'être préjudiciable pour le patient car les décisions thérapeutiques reposent habituellement sur au moins deux résultats positifs consécutifs (pour indiquer une positivité prolongée ou une réversion) et l'effet d'un résultat erroné ne durerait que jusqu'aux résultats du test suivant réitéré un mois plus tard.

La probabilité brute d'échec thérapeutique augmentait régulièrement à chaque mois supplémentaire sans conversion bactériologique, passant de 3,6 à la fin du premier mois à 45 au huitième mois lors de l'utilisation de la culture (Tableau 5.1). Cependant, il n'a pas été possible d'établir une valeur discrète utilisée comme seuil, pouvant servir de marqueur fiable d'un schéma défaillant, à laquelle la probabilité d'échec augmentait fortement lors du suivi par examen microscopique ou culture de frottis. Le seuil pour savoir quand modifier le traitement dépend donc de la volonté du médecin de minimiser le risque d'échec et, en particulier, de limiter le risque de prolonger un schéma défaillant.

Tableau 5.1. Odds ratio brut (LC 95 %) de l'échec thérapeutique chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sans conversion bactériologique à la fin des mois successifs de traitement par rapport aux patients avec conversion, par méthode de test utilisée, MA-DIP pour la question PICO 7 tuberculose MR-RR, 2018 (Afrique du Sud, N=3762)

Odds ratio brut d'après	Mois							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Culture	3,6 (2,11, 5,97)	4,1 (2,76, 6,09)	5,2 (3,55, 7,55)	7,4 (5,00, 10,8)	10,3 (6,88, 15,38)	16,4 (10,72, 25)	24,7 (15,53, 39,20)	44,5 (26,53, 74,46)
Examen microscopique de frottis	1,9 (1,27, 2,73)	2,7 (1,82, 3,88)	3,2 (2,11, 4,73)	4,2 (2,69, 6,48)	6,8 (4,19, 10,97)	10,4 (6,00, 17,92)	16,5 (9,15, 29,77)	28,9 (14,87, 56,14)

Le niveau de certitude quant à l'estimation de la précision des tests était moyen et le GDG a estimé que, dans des conditions normales, la culture serait toujours un test plus sensible du statut bactérien positif que l'examen microscopique de frottis. Toutefois, la qualité globale des données a été jugée faible. Les effets observés peuvent varier chez les patients ou les populations avec un profil nettement différent de ceux inclus dans l'analyse, comme les milieux à faible prévalence de VIH, les enfants, les patients atteints de formes extrapulmonaires de la maladie ou ceux traités avec le schéma plus court pour la tuberculose MR. Les 3762 patients inclus dans l'analyse présentaient des caractéristiques cliniques très semblables aux 22 760 personnes exclues, bien qu'ils fussent légèrement moins susceptibles d'être infectés par le VIH, d'avoir des antécédents de traitement ou d'avoir une résistance aux médicaments de deuxième intention. En revanche, le taux d'échec chez les patients inclus dans l'analyse n'était que de 3 %, contre à 12,7 % pour ceux exclus de l'analyse.

5.3 Considérations liées aux sous-groupes

La recommandation s'appliquerait à tout schéma plus long, indépendamment du nombre de produits du groupe A, B ou C utilisés et du fait qu'une phase (intensive) avec injectable ait été utilisée ou pas. Le GDG a estimé que les conclusions pouvaient s'appliquer à d'autres sous-groupes de patients clés.

Les patients de moins de 15 ans avec une tuberculose MR-RR représentaient moins de 2 % de la MA-DIP effectuée pour la question PICO 11 (tuberculose MR-RR, 2018). Généralement les enfants plus jeunes ne peuvent pas produire spontanément assez d'expectoration pour permettre un diagnostic bactériologique (beaucoup ont généralement un frottis négatif). Chez ces patients, la culture peut être un moyen plus sensible de détecter les bacilles de la tuberculose viables, même si très peu d'organismes sont présents dans les expectorations ou d'autres échantillons, en dessous du seuil de détection de l'examen microscopique direct. Cependant, chez les enfants qui sont incapables de produire des expectorations, une aspiration gastrique ou l'expectoration induite peuvent être possibles mais la répétition de ces tests chaque mois risque de ne pas être acceptable.

La tuberculose extrapulmonaire est généralement paucibacillaire et les échantillons biologiques peuvent donc contenir peu ou pas de bacilles. Dans ce cas, la détection d'une maladie persistante est plus probable avec la culture, bien que la collecte d'échantillons pose souvent des problèmes. L'examen microscopique direct doit encore être tenté car il peut déterminer la positivité beaucoup plus rapidement que la culture.

Les personnes VIH-négatives atteintes de tuberculose ont généralement un nombre de bactéries plus élevé dans les expectorations et la probabilité de les détecter est plus grande avec l'examen microscopique de frottis. Dans ce cas, on peut s'attendre à une différence moins marquée dans la sensibilité des tests entre le frottis et la culture, car les patients sont moins nombreux à avoir un nombre de bactéries inférieur au seuil. Toutefois, des études antérieures sur des ensembles de données provenant de plusieurs sites avec un faible taux de positivité VIH ont donné des résultats qui ont incité l'OMS à recommander même en 2011 l'utilisation conjointe de l'examen microscopique et de la culture, de préférence tous les mois.

Pour les patients sous schéma plus court de la tuberculose MR, la durée de la phase intensive et du traitement total est beaucoup plus courte. Ils reçoivent 7 médicaments dans la phase initiale et, s'ils répondent totalement aux critères d'inclusion/exclusion, ils ont généralement un meilleur pronostic que les autres patients atteints de tuberculose MR. Les programmes peuvent donc considérer que, pour les patients sous un schéma plus court de tuberculose MR, les cultures peuvent être moins fréquentes, voire inexistantes, pour surveiller le traitement. Bien que l'analyse actuelle n'ait pas inclus les patients traités avec des schémas plus courts, le GDG propose que les programmes qui mettent en œuvre ces schémas visent des tests de culture plus fréquents, en particulier après la phase intensive, pour confirmer la guérison bactériologique chez les patients qui terminent le traitement sans signe d'échec. Tout signe de récurrence après l'achèvement du traitement devrait également faire l'objet d'une investigation par examen microscopique de frottis, culture et DST.

5.4 Considérations liées à la mise en œuvre

Des échantillons d'expectorations de bonne qualité sont nécessaires afin de permettre aux laboratoires de diagnostiquer correctement la tuberculose. En outre, les laboratoires doivent avoir suffisamment d'espace pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des services dispensés aux clients dont les échantillons sont testés ainsi que pour assurer la sécurité du personnel de laboratoire, des patients et des visiteurs (93). Certains pays éprouvent des difficultés avec la mise en œuvre et l'assurance de la qualité de la culture d'expectoration, ce qui a une incidence sur cette recommandation, car elle dépend de l'accès à des laboratoires de qualité garantie qui peuvent proposer une culture pour la tuberculose. L'examen des frottis et de la culture dépend également de la qualité des expectorations, c'est pourquoi il convient de prendre des précautions pour prélever des échantillons adéquats et les transporter au laboratoire selon des procédures standards afin de préserver la viabilité des bacilles et d'obtenir un résultat de culture valide.

Dans les contextes programmatiques, le praticien traitant les patients atteints de tuberculose MR s'appuie généralement sur les tests bactériologiques, mais aussi sur les marqueurs de réponse au traitement ou d'évolution de la maladie, tels que l'état général du patient, la prise de poids au fil du temps, la résolution des manifestations de la maladie, les indices sanguins et les résultats de l'imagerie (par exemple la radiographie thoracique). La possibilité d'utiliser le Xpert MTB/RIF dans la surveillance de la réponse au traitement reste à déterminer (94, 95).

La mise en œuvre de tests de culture plus fréquents nécessiterait des ressources appropriées, tant pour les laboratoires qui effectuent les tests que pour le patient qui pourrait avoir à passer plus de temps dans les établissements et, parfois, à payer pour les tests. Les valeurs et les préférences des patients doivent être prises en considération afin de garantir un service plus acceptable et une prestation de soins centrée sur le patient. Une surveillance accrue ne devrait pas se faire au prix d'une surcharge des services de laboratoire ou de la perturbation de l'équité en matière de santé en déplaçant les ressources d'autres composantes essentielles du programme.

5.5 Suivi et évaluation

Les résultats de la culture et de l'examen microscopique pour les tests effectués chez les patients sous traitement de la tuberculose MR doivent être inscrits dans le registre pour le traitement antituberculeux

de deuxième intention ainsi que dans les registres de laboratoire respectifs (39). Parfois, ces registres peuvent faire partie d'un système de laboratoire électronique ou d'information sur les patients, ce qui facilite grandement l'accès aux données en temps réel par plusieurs utilisateurs et peut également contribuer à limiter les erreurs. Il est important que l'administrateur du programme examine les dossiers du registre pour le traitement antituberculeux de deuxième intention afin de vérifier l'exhaustivité des tests par examen microscopique et culture de frottis, toute discordance entre les deux modes ainsi que la cohérence des décisions relatives aux modifications du schéma ou à l'attribution des résultats (par exemple, un cas a-t-il suffisamment de résultats de culture négatifs pour être classé comme *guéri* ?). Les indicateurs de performance contribuent à améliorer la qualité des soins, comme les taux de contamination, les délais d'exécution et la proportion des tests de culture effectués sans que les résultats ne soient enregistrés dans le système d'information sur les patients. En cas de cultures positives répétées, il est important de réitérer les tests de sensibilité ou de résistance aux médicaments.

Section 6. Début du traitement antirétroviral chez les patients sous antituberculeux de deuxième intention

6.1 Recommandation

No.	Recommandation
6.1	Le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients VIH-positifs avec une tuberculose pharmacorésistante nécessitant des antituberculeux de deuxième intention, quel que soit le nombre de cellules CD4, le plus tôt possible (dans les 8 premières semaines) après le début du traitement antituberculeux (recommandation forte, données de très faible qualité).

6.2 Justification et données

La recommandation de la présente section porte sur une question PICO :

Question PICO 12 (tuberculose pharmacorésistante, 2011). *Chez les patients infectés par le VIH et la tuberculose pharmacorésistante recevant un traitement antirétroviral, l'utilisation de médicaments présentant des toxicités qui se chevauchent et potentiellement additives est-elle, comparativement à leur évitement, plus ou moins susceptible de mener à une guérison ou à d'autres résultats ?³⁸*

Les données ont été examinées à partir de 10 études (96-105) pour évaluer les résultats thérapeutiques des patients lorsque le TAR et les médicaments antituberculeux de deuxième intention étaient utilisés ensemble. Aucune des données ne provenait d'ECR. Des données individuelles des patients étaient disponibles pour 217 patients atteints de tuberculose pharmacorésistante au total, dont 127 recevaient un traitement antirétroviral. Le niveau de qualité des données dans les études d'observation individuelles allait de faible à très faible.

6.3 Résumé des conclusions

Les DIP regroupées des études longitudinales de cohorte ont montré un risque de décès plus faible et une plus grande probabilité de guérison et de résolution des signes et des symptômes de la tuberculose chez les patients utilisant le TAR par rapport à ceux qui ne l'utilisaient pas (données de faible qualité). Il existe des données de très faible qualité pour d'autres résultats qui étaient considérés comme critiques ou importants pour la prise de décisions (par exemple, EIG dus aux médicaments de deuxième intention pour la tuberculose pharmacorésistante, survenue de la conversion de culture ou de frottis, interactions du TAR avec les antituberculeux et abandon de traitement). Les données disponibles n'ont pas permis d'évaluer plusieurs autres résultats intéressants, à savoir éviter l'acquisition d'une résistance supplémentaire aux médicaments, prévenir la transmission de la tuberculose, maintenir une guérison sans rechute, fixer la durée optimale du traitement de la tuberculose MR,

³⁸ Les résultats pris en compte pour cette question étaient : 1. Guérison (échec du traitement), 2. Instauration rapide d'un traitement adapté, 3. Éviter l'acquisition ou l'amplification de la résistance aux médicaments, 4. Survie (décès dû à la tuberculose), 5. Rester exempt de maladie après le traitement ; guérison durable (rechute), 6. Suivi des malades de sorte que le patient tuberculeux reste adhérent au traitement (abandon ou interruption de traitement en raison de la non-observance), 7. Couverture de la population ou accès à un traitement approprié de la tuberculose pharmacorésistante, 8. Conversion des frottis ou cultures pendant le traitement, 9. Détection accélérée de la résistance aux médicaments, 10. Évitement d'un traitement inutile contre la tuberculose MR, 11. Couverture de la population ou accès à un diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante, 12. Prévention ou interruption de la transmission de la tuberculose pharmacorésistante à d'autres personnes, y compris d'autres patients et agents de santé, 13. Durée de traitement la plus courte possible, 14. Éviter la toxicité et les réactions indésirables des médicaments antituberculeux, 15. Coût pour le patient, y compris les frais médicaux directs et d'autres coûts tels que le transport et la perte de salaire due au handicap, 16. Résolution des signes et symptômes de la tuberculose ; capacité à reprendre les activités de la vie courante, 17. Interaction des antituberculeux avec d'autres médicaments, et 18. Coût pour le programme de lutte contre la tuberculose.

éviter un traitement inutile de la tuberculose MR, réduire les coûts et améliorer l'accès de la population à des soins appropriés.

6.4 Bénéfices

La recommandation forte en faveur de l'utilisation du TAR repose en partie sur des données indirectes de son utilisation chez tout patient atteint de tuberculose active, qui montrent des effets bénéfiques importants ainsi qu'une mortalité très élevée lorsque le TAR n'est pas utilisé (106), en particulier chez les patients fortement immunodéprimés (nombre de CD4 <50 cellules/mm³) (107, 108). En l'absence d'autres données spécifiques aux patients atteints de tuberculose pharmacorésistante recevant des antituberculeux de deuxième intention, la décision concernant le moment pour commencer le TAR ne doit pas être différente de l'approche pour le patient VIH-positif atteint de tuberculose sensible au médicament. Le TAR doit donc être débuté quel que soit le nombre de cellules CD4 et dès que le traitement antituberculeux est toléré, idéalement dès 2 semaines et au plus tard 8 semaines après le début du traitement antituberculeux (106, 109). Toutefois, les patients tuberculeux VIH-positifs fortement immunodéprimés (p. ex. nombre de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³) doivent recevoir un TAR dans les deux premières semaines suivant le début du traitement de la tuberculose. (29)

6.5 Risques

La mise en œuvre réussie de cette recommandation dépendra de la disponibilité d'un plus grand nombre de prestataires formés spécifiquement aux soins du VIH et de la tuberculose pharmacorésistante, ainsi qu'aux interactions médicamenteuses. Une augmentation substantielle de la disponibilité du traitement et de l'accès des patients à ce dernier, ainsi qu'un soutien supplémentaire pour assurer l'observance seront probablement nécessaires. Une plus grande intégration des soins contre le VIH et la tuberculose sera nécessaire pour une prise en charge efficace des patients, une évaluation rapide des EI et une prise en charge des malades tout au long du traitement, et cela nécessitera davantage de ressources. Dans l'intérêt de l'utilisateur, un tableau des EI pour lesquels un antirétroviral et un antituberculeux étaient impliqués et pouvaient interagir a été inclus lorsque ces lignes directrices ont été publiées. Des informations actualisées sur les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les antituberculeux sont désormais disponibles en ligne (34).

6.6 Valeurs et préférences

Une grande importance a été accordée aux résultats comme la prévention des décès prématurés et de la transmission de la tuberculose, et une importance moindre aux ressources nécessaires pour mettre le TAR à la disposition de tous les patients atteints de tuberculose MR infectés par le VIH.

Section 7. Chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR

7.1 Recommandation

No.	Recommandation
7.1	Chez les patients atteints de tuberculose RR ou de tuberculose MR, la résection pulmonaire partielle réglée (lobectomie ou résection en coin) peut être utilisée parallèlement à un schéma recommandé contre la tuberculose MR (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>).

7.2 Justification et données

La recommandation de la présente section porte sur une question PICO :

Question PICO 13 (*tuberculose pharmacorésistante, 2016*). Parmi les patients sous traitement de la tuberculose MR, les deux interventions suivantes (report du début du traitement et chirurgie élective) sont-elles susceptibles d'aboutir à une guérison et à d'autres résultats ?³⁹

La chirurgie était employée dans le traitement des patients tuberculeux avant l'apparition de la chimiothérapie. Dans de nombreux pays, elle reste l'une des options thérapeutiques pour la tuberculose. Avec la perspective difficile dans de nombreux contextes de schémas inadéquats pour traiter la tuberculose MR-UR, et le risque de séquelles graves, le rôle de la chirurgie pulmonaire est réévalué en tant que moyen de réduire la quantité de tissu pulmonaire avec une pathologie réfractaire, de réduire la charge bactérienne et ainsi améliorer le pronostic. L'examen de cette question reposait sur une MA-DIP pour évaluer l'efficacité des différentes formes de chirurgie élective en complément du traitement combiné pour la tuberculose MR (110) ainsi que sur une revue systématique et une méta-analyse au niveau de l'étude (111) ([Tuberculose pharmacorésistante, 2016]). Les données démographiques, cliniques, bactériologiques et chirurgicales ainsi que celles sur les résultats des patients atteints de tuberculose MR sous traitement ont été obtenues auprès des auteurs de 26 études de cohorte contribuant aux données individuelles des patients adultes (DIPa) (58). Les analyses résumées dans les tableaux GRADE se composent de trois strates comparant le succès thérapeutique (p. ex. guérison et achèvement) avec différentes combinaisons d'échec thérapeutique, de rechute, de décès et de perte de vue. Deux ensembles de ces tableaux ont été préparés pour (i) la résection pulmonaire partielle, et (ii) la pneumonectomie. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à faible, en fonction du résultat évalué et du type d'étude.

La méta-analyse au niveau de l'étude qui examinait toutes les formes de chirurgie a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des résultats de guérison et de succès thérapeutique parmi les patients ayant subi une chirurgie. Cependant, quand la méta-analyse des DIPa portait sur les patients ayant subi une résection pulmonaire partielle et ceux ayant eu une pneumonectomie plus radicale par rapport à des patients n'ayant pas subi de chirurgie, ceux ayant subi une résection partielle avaient des taux de succès thérapeutiques statistiquement beaucoup plus élevés. Les patients ayant subi une pneumonectomie n'avaient pas de meilleurs résultats que ceux qui n'avaient pas subi de chirurgie. Le pronostic était meilleur quand la résection pulmonaire partielle était réalisée après la conversion de culture. Cet effet n'a pas été observé chez les patients ayant subi une pneumonectomie. Il existe plusieurs réserves importantes à ces données. Il peut exister un biais important, car seuls les

³⁹ Les résultats sont notamment : 1. Guérison à la fin du traitement, 2. Conversion de culture à 6 mois, 3. Échec, 4. Rechute, 5. Survie (ou décès), 6. Réactions indésirables (gravité, type, classe de systèmes d'organes) et 7. Observance du traitement (ou interruption du traitement en raison de la non-observance).

patients jugés aptes à la chirurgie auraient été opérés. Aucun patient présentant une coinfection par le VIH dans les DIPa n'avait subi de résection pulmonaire. Par conséquent, les effets de la chirurgie chez les patients atteints de tuberculose MR et infectés par le VIH n'ont pas pu être évalués. Aucune différence significative n'a été observée entre les taux de décès chez les patients ayant subi une chirurgie et ceux ayant reçu uniquement un traitement médical. Cependant, les résultats pourraient être biaisés car le risque de décès aurait pu être beaucoup plus élevé chez les patients auxquels une chirurgie avait été prescrite s'ils n'avaient pas été opérés.

7.3 Considérations liées aux sous-groupes

Les avantages relatifs de la chirurgie devraient dépendre considérablement des sous-groupes de population visés. L'analyse n'a pas permis de distinguer clairement le type de patient le plus susceptible de bénéficier d'une intervention ni le type d'intervention qui aurait le plus d'avantages. L'effet devrait être modéré chez le patient moyen considéré comme adapté à la chirurgie. Les chances de succès pour les patients atteints de tuberculose UR étaient statistiquement beaucoup plus faibles lorsqu'ils subissaient une chirurgie que pour les autres patients (ORa 0,4, 95% CL: 0,2–0,9). Cet effet peut être biaisé, étant donné que les patients qui ont subi une chirurgie auraient eu d'autres facteurs prédisposant à de mauvais résultats, qui ne pouvaient pas être ajustés.

7.4 Considérations liées à la mise en œuvre

La résection pulmonaire partielle pour les patients atteints de tuberculose MR doit être envisagée uniquement dans des conditions réunissant des services de chirurgie performants, des chirurgiens formés et expérimentés et une sélection minutieuse des candidats.

7.5 Suivi et évaluation

Aucune différence significative n'a été observée entre les taux de décès dans les DIP pour les résultats chirurgicaux chez les patients ayant subi une chirurgie et ceux ayant reçu uniquement un traitement médical. Les données sur les EI, les complications chirurgicales ou les séquelles à long terme – dont certaines peuvent être fatales – étaient insuffisantes pour permettre une analyse significative. Malgré le niveau inconnu des complications peropératoires, le GDG a supposé que, globalement, la chirurgie offrait un avantage certain.

Section 8. Soins et soutien des patients atteints de tuberculose MR-RR

8.1 Recommandations

No.	Recommandation
8.1	Une éducation sanitaire et des conseils sur la maladie et l'observance du traitement doivent être fournis aux patients sous traitement de la tuberculose (<i>recommandation forte, certitude moyenne quant aux données</i>).
8.2	Un ensemble d'interventions sur l'observance peut être proposé aux patients sous traitement de la tuberculose conjointement à la sélection d'une option adaptée d'administration du traitement. ^{40, 41} (<i>recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données</i>).
8.3	Une ou plusieurs des interventions suivantes pour l'observance du traitement (complémentaires et qui ne s'excluent pas mutuellement) peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux ou aux prestataires de soins de santé : <ul style="list-style-type: none">a. aides au suivi du traitement et/ou moniteurs numériques de médicaments (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>) ;^{42,43}b. soutien matériel du patient (<i>recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données</i>) ;⁴⁴c. soutien psychologique du patient (<i>recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données</i>) ;⁴⁵d. éducation du personnel (<i>recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données</i>).⁴⁶

⁴⁰ Les interventions sur l'observance du traitement incluent le soutien social comme le soutien matériel (p. ex. nourriture, incitations financières, frais de transport), le soutien psychologique, les aides au suivi du traitement tels que les visites à domicile ou les communications en santé numérique (p. ex. SMS, appels téléphoniques), le moniteur de médicaments et l'éducation du personnel. Les interventions doivent être sélectionnées en fonction de l'évaluation des besoins individuels du patient, des ressources du prestataire et des conditions pour la mise en œuvre.

⁴¹ Les options d'administration du traitement comprennent le DOT, le DOT non quotidien, le VOT ou le traitement non supervisé.

⁴² Les aides au suivi du traitement sont des moyens de communication avec le patient incluant les visites à domicile ou les SMS et les appels téléphoniques.

⁴³ Un moniteur numérique de médicaments est un appareil qui peut mesurer le temps écoulé entre chaque ouverture de la boîte à pilules. Le moniteur de médicaments peut émettre un rappel audio ou envoyer un SMS pour rappeler au patient de prendre des médicaments et enregistrer lorsque la boîte à pilules est ouverte.

⁴⁴ Le soutien matériel peut consister en nourriture ou en soutien financier, comme par exemple des repas, des paniers alimentaires, des compléments alimentaires, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou un bonus financier. Ce soutien compense les coûts indirects supportés par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

⁴⁵ Le soutien psychologique peut consister en séances de conseil ou en groupes de soutien par les pairs.

⁴⁶ L'éducation du personnel peut être une formation à l'observance du traitement, des rappels sous forme de tableaux ou de graphiques, des outils pédagogiques, et des aides informatiques pour la prise de décision et les rappels.

No.	Recommandation
8.4	<p>Les options d'administration du traitement suivantes peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux :</p> <p>a. Le traitement directement observé (DOT) en communauté ou à domicile est recommandé plutôt que le DOT en établissement de santé ou le traitement non supervisé (<i>recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données</i>).</p> <p>b. Le DOT administré par des non-professionnels ou des agents de santé est recommandé plutôt que le DOT administré par les membres de la famille ou un traitement non supervisé (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>).</p> <p>c. Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand les technologies de communication vidéo sont disponibles et qu'il peut être organisé et mis en œuvre par les agents de santé et les patients (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>).</p>
8.5	<p>Les patients atteints de tuberculose MR doivent être traités principalement dans des services de soins ambulatoires plutôt que dans des services d'hospitalisation (<i>recommandation conditionnelle, données de très faible qualité</i>).</p>
8.6	<p>Un modèle de soins décentralisé est recommandé par rapport à un modèle centralisé pour les patients sous traitement de la tuberculose multirésistante (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>).</p>

8.2 Justification et données

Les recommandations de cette section portent sur trois questions PICO.

Question PICO 14 (*tuberculose pharmacosensible, 2017*). *Chez les patients atteints de tuberculose, est-ce que certaines interventions visant à promouvoir l'observance du traitement de la tuberculose sont plus ou moins susceptibles d'aboutir aux résultats énumérés ci-dessous ?*⁴⁷

Question PICO 15 (*tuberculose pharmacorésistante, 2011*). *Chez les patients atteints de tuberculose MR, le traitement ambulatoire, par rapport au traitement hospitalier, est-il plus ou moins susceptible d'aboutir aux résultats énumérés ci-dessous ?*⁴⁸

⁴⁷ Les résultats sont notamment : 1. Observance du traitement (ou interruption du traitement en raison de la non-observance). 2. Résultats usuels du traitement de la tuberculose : guérison ou achèvement du traitement, échec, rechute, survie/décès, 3. Réactions indésirables dues aux antituberculeux (gravité, type, classe de système d'organe), 4. Coût pour le patient, y compris les frais médicaux directs et d'autres coûts tels que le transport et la perte de salaire due au handicap, 5. Coût pour les services de santé.

⁴⁸ Les résultats sont notamment : 1. Guérison (échec du traitement). 2. Instauration rapide d'un traitement adapté. 3. Éviter l'acquisition ou l'amplification de la résistance aux médicaments. 4. Survie (décès dû à la tuberculose). 5. Rester exempt de maladie après le traitement ; guérison durable (rechute). 6. Suivi des malades de sorte que le patient tuberculeux reste adhérent au traitement (abandon ou interruption de traitement en raison de la non-observance). 7. Couverture de la population ou accès à un traitement approprié de la tuberculose pharmacorésistante. 8. Conversion des frottis ou cultures d'expectorations pendant le traitement. 9. Détection accélérée de la résistance aux médicaments. 10. Évitement d'un traitement inutile contre la tuberculose MR. 11. Couverture de la population ou accès à un diagnostic de la tuberculose pharmacorésistante. 12. Prévention ou interruption de la transmission de la tuberculose pharmacorésistante à d'autres personnes, y compris d'autres patients et agents de santé. 13. Durée de traitement la plus courte possible. 14. Éviter la toxicité et les réactions indésirables dues aux médicaments antituberculeux. 15. Coût pour le patient, y compris les frais médicaux directs et d'autres coûts tels que le transport et la perte de salaire due au handicap. 16. Résolution des signes et symptômes de la tuberculose ; capacité à reprendre les activités de la vie courante. 17. Interaction des médicaments antituberculeux avec d'autres médicaments. 18. Coût pour le programme de lutte contre la tuberculose.

Question PICO 16 (*tuberculose pharmacosensible, 2017*). *Le traitement et les soins décentralisés pour les patients atteints de tuberculose-MR sont-ils plus ou moins susceptibles d'aboutir aux résultats énumérés ci-dessous ?*⁴⁹

Supervision du traitement. L'OMS définit actuellement le DOT comme toute personne qui observe le patient en train de prendre ses médicaments en temps réel. L'observateur du traitement n'est pas nécessairement un agent de santé, il peut s'agir d'un ami, d'un parent ou d'une personne de la communauté ayant un rôle de superviseur ou de soutien au traitement. L'observation du traitement peut également se faire par une vidéo en temps réel avec enregistrement. Cependant, dans le présent document, le DOT fait référence au traitement administré sous observation directe par une autre personne. Les définitions de l'observance variaient selon les études. Néanmoins, l'observance était généralement définie comme la prise de >90% des médicaments sous conditions d'observation directe par une autre personne.

La revue systématique réalisée pour ces lignes directrices reposait sur la synthèse des données issues d'essais randomisés contrôlés (112-119) et d'études d'observation (120-133) avec une préférence pour les résultats des essais randomisés contrôlés. Les résultats du DOT et du traitement auto-administré (SAT pour *self-administrated treatment*) délivrés dans les conditions habituelles et sans soutien supplémentaire ont été comparés. Le DOT pouvait être administré par un agent de santé, un membre de la famille ou un membre de la communauté et à domicile, dans la communauté du patient ou en établissement de santé. Le DOT était généralement administré une fois par jour. Le GDG s'est concentré de préférence sur les données des essais randomisés contrôlés de la revue systématique. Quand les données de ces essais étaient limitées ou indisponibles, les données des études d'observation étaient examinées et leurs résultats présentés. Il convient cependant d'interpréter avec prudence les associations en raison des limites des données d'observation lorsque les associations sont confondues par différents facteurs. Dans les études d'observation non contrôlées par exemple, les patients atteints d'une forme de maladie plus grave ou ayant un risque plus élevé de non-observance sont susceptibles d'être assignés au DOT ; inversement les patients moins malades ou moins susceptibles de ne pas observer le traitement sont assignés au SAT. Le même principe s'applique à la sélection du lieu du DOT, des prestataires de DOT ou d'autres interventions dans les études de cohorte. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à moyen, en fonction du résultat évalué et du type d'étude.

Quand le DOT seul était comparé au SAT, les patients sous DOT avaient de meilleurs taux en termes de succès thérapeutique, d'observance et de conversion de l'expectoration à 2 mois et des taux légèrement inférieurs pour les résultats perdus de vue et résistance acquise aux médicaments. En revanche, ils avaient un taux de rechute légèrement supérieur. Le GDG a considéré que, dans l'ensemble, les données ne démontraient pas de façon uniforme d'avantages clairs du DOT seul par rapport au SAT ou vice versa. Elles montraient néanmoins que certains sous-groupes de patients (par exemple les patients tuberculeux vivant avec le VIH) chez qui l'observance du traitement peut être affectée par plusieurs facteurs, ont plus de chance que d'autres de bénéficier du DOT ; ou que certains types de délivrance du DOT (c'est-à-dire lieux ou prestataires différents) sont susceptibles de fonctionner mieux que d'autres. Les données montraient également que lorsque les patients bénéficiaient d'interventions sur l'observance du traitement (p. ex. différentes combinaisons d'éducation du patient, d'éducation du personnel, de soutien matériel, de soutien psychologique, d'utilisation d'une aide au suivi du traitement ou d'un moniteur numérique de médicaments) associées au DOT ou au SAT, les résultats thérapeutiques étaient sensiblement meilleurs par rapport au DOT ou au SAT seul (voir ci-dessous). Seules des études de cohorte étaient disponibles pour examiner le DOT et le SAT chez les patients tuberculeux VIH-positifs (134-150), et beaucoup de ces études ont été réalisées dans la période précédant le TAR ou peu de temps après l'introduction du TAR précoce pour les

⁴⁹ Les résultats sont notamment : 1. Observance du traitement (ou interruption du traitement en raison de la non-observance). 2. Résultats usuels du traitement de la tuberculose : guérison ou achèvement du traitement, échec, rechute, survie/décès, 3. Réactions indésirables dues aux antituberculeux (gravité, type, classe de système d'organe), 4. Acquisition (amplification) de la résistance aux médicaments, 5. Coût pour le patient, y compris les frais médicaux directs et d'autres coûts tels que le transport et la perte de salaire due au handicap, 6. Coût pour les services de santé.

patients tuberculeux VIH-positifs (146-149). Comme ci-dessus, le DOT pouvait avoir été administré par différentes personnes dans différents contextes, y compris le domicile et les établissements de santé, et parfois, pendant la phase intensive initiale du traitement, à l'hôpital. Quelques études fournissaient des incitations et des facilitateurs ou proposaient le DOT uniquement aux patients considérés comme à haut risque d'être perdus de vue. Les patients tuberculeux VIH-positifs sous SAT avaient des taux plus faibles de succès thérapeutique, d'achèvement du traitement et de guérison. Leurs taux de mortalité, d'échec thérapeutique et de perte de vue étaient plus élevés. Les données montraient que les patients tuberculeux VIH-positifs, en tant que sous-groupe, bénéficiaient davantage du DOT que les autres patients, et que le SAT seul n'était pas conseillé pour eux. Des taux accrus d'interactions médicamenteuses et des formes de maladie plus graves dans cette cohorte peuvent expliquer que le DOT offre un avantage significatif par rapport au SAT. Le DOT et le SAT chez les patients atteints de tuberculose MR ont également été examinés dans la revue systématique. Mais seules des données très limitées d'une étude de cohorte étaient disponibles (137). Les patients atteints de tuberculose MR sous SAT avaient des taux de mortalité et de non-observance plus élevés et des taux d'achèvement du traitement plus faibles que ceux sous DOT, même si les différences n'étaient pas significatives.

Prestataires de DOT. Des essais randomisés contrôlés (114, 116-118) et des études d'observation (122, 125, 127, 132, 135, 140, 142, 143, 145, 146, 150, 151) étaient disponibles pour l'examen des effets des prestataires de DOT par rapport au SAT. Les prestataires étaient classés en trois catégories : agents de santé, non-professionnels et membres de la famille. Le groupe des agents de santé était varié et comprenait du personnel travaillant à différents niveaux du système de santé et qui avait reçu une formation en santé. Il pouvait s'agir d'infirmières, de médecins ou d'agents de santé communautaire ayant reçu une formation. Les non-professionnels étaient également variés et pouvaient inclure des enseignants, des bénévoles communautaires ou des guérisseurs traditionnels. Le DOT administré par des non-professionnels avait des taux de succès thérapeutique et de guérison plus élevés et un taux de perte de vue légèrement plus faible par rapport au SAT. Les patients recevant le DOT d'un membre de la famille avaient des taux de succès thérapeutique plus élevés et des taux de perte de vue plus faibles par rapport aux patients sous SAT. Le DOT administré par un agent de santé avait des taux de guérison et d'observance plus élevés et des taux de rechute et d'acquisition de pharmacorésistance plus faibles que ceux du SAT. L'effet des différents types de prestataires de DOT sur les résultats a également été examiné. Le DOT fourni par les agents de santé et le DOT fourni par des non professionnels ont été comparés. Seules des études d'observation étaient disponibles dans la littérature (122, 125, 142, 152-156). Des taux légèrement plus élevés de succès thérapeutique ainsi que des taux plus faibles de mortalité, d'échec et de perte de vue ont été observés chez les patients ayant bénéficié d'un DOT administré par un non-professionnel par rapport à un agent de santé, cependant la différence n'était pas statistiquement significative. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à élevé, en fonction du résultat évalué et du type d'étude.

Les patients dont le DOT était délivré par un membre de la famille obtenaient des taux de mortalité, de perte de vue et d'échec thérapeutique plus élevés et des taux de succès thérapeutique, de guérison et d'observance du traitement plus faibles que les patients dont le DOT était délivré par un agent de santé. C'est pourquoi, même si le DOT délivré par un agent de santé, un non-professionnel formé et un membre de la famille présentait des avantages par rapport au SAT, les options privilégiées restent le DOT par un non-professionnel formé et un agent de santé et la moins souhaitable est le DOT par un membre de la famille.

Lieu d'administration du DOT Des essais randomisés contrôlés et des études d'observation ont examiné l'impact du lieu d'administration du DOT sur le résultat du traitement. Les différents lieux ont été classés en DOT en communauté ou DOT à domicile et DOT en établissement de santé (114, 116, 117, 120, 127, 132, 140, 142, 145, 146, 157-194). Le DOT en communauté ou à domicile était défini comme un DOT délivré dans la communauté qui est proche du domicile du patient ou de son lieu de travail. En général, le DOT en communauté ou à domicile était délivré dans un lieu à proximité des patients. Le DOT en établissement de santé était défini comme un DOT délivré dans un centre de soins, un dispensaire ou un hôpital. Dans certains cas, le DOT en communauté ou à domicile était

délivré par des agents de santé. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à élevé, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. Lorsqu'on compare les lieux d'administration du DOT, les taux de succès thérapeutique, de guérison, d'achèvement du traitement et de conversion des expectorations à deux mois étaient plus élevés pour celui en communauté ou à domicile. Le DOT en communauté ou domicile affichait également des taux de mortalité et d'issues défavorables plus faibles que le DOT en établissement de santé. La comparaison du DOT en communauté ou à domicile ou du DOT en établissement de santé avec le SAT n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les résultats dans les ECR. Toutefois, les études de cohorte montraient des taux de succès et d'observance du traitement plus élevés, et un taux de perte de vue plus faible avec le DOT en communauté/à domicile par rapport au SAT. Les données d'observation issues des études de cohorte montraient également des taux d'achèvement du traitement plus faibles et des taux d'échec et de perte de vue légèrement plus élevés pour le DOT en établissement de santé par rapport au SAT. Par conséquent, le DOT en communauté ou à domicile est l'option privilégiée par rapport au DOT en établissement et au SAT. En combinant les données relatives aux prestataires de DOT et au lieu d'administration, il s'avère préférable que le DOT soit délivré à domicile ou en communauté et par un agent de santé ou un non-professionnel formé. Le DOT délivré dans un établissement de santé ou par un membre de la famille ainsi que le traitement non supervisé ne sont pas des options privilégiées.

Traitement observé par vidéo (VOT) Pour le VOT, il n'y avait que deux études de cohorte, provenant de pays à revenu élevé et aucune donnée provenant de pays à revenu faible ou intermédiaire (195, 196). Ces études comparaient le DOT en présentiel et le VOT en temps réel. Aucune différence statistiquement significative en matière d'achèvement du traitement et de mortalité n'a été observée entre les patients avec un VOT et ceux avec un DOT en présentiel. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible. Malgré quelques préoccupations quant au caractère indirect des données pour le VOT, étant donné que les études ont été menées dans des pays à revenu élevé, et à l'incertitude des données sur l'utilisation du VOT, les résultats des deux études de cohorte ont montré que le DOT en présentiel ne donnait pas de meilleurs résultats que le VOT. Le DOT est la norme de soins à laquelle aspirent de nombreux programmes, même si dans la pratique ils doivent recourir au SAT chez de nombreux patients en raison du manque de ressources. L'avantage du VOT est qu'il permet d'observer à distance l'observance du traitement – même quand un patient voyage ou ne peut aller voir un prestataire de DOT ou le recevoir. Il offre également une plus grande souplesse puisque l'observation virtuelle peut être faite à différents moments de la journée. Le VOT pourrait donc contribuer à obtenir de meilleurs niveaux d'interaction avec les patients à un coût bien moindre et avec moins de contraintes que le DOT en présentiel. Le VOT peut être utilisé en plus ou à la place du DOT en présentiel ou d'autres options de traitement. Ainsi, on ne s'attend pas à ce qu'un patient utilise le VOT pendant toute la durée de son traitement. En outre, la technologie requise pour le VOT (internet haut débit et smartphone) est de plus en plus disponible dans les contextes à ressources limitées. Enfin, les options de réalisation du VOT sont en train d'évoluer (p. ex. davantage de possibilités de communication en temps réel en plus des vidéos enregistrées) et, par conséquent, les données et les meilleures pratiques sont susceptibles de se développer davantage dans les années à venir, en particulier à partir des ECR en cours. Les avantages du VOT pourraient être plus évidents à mesure que les programmes pourront choisir des formes de VOT qui répondent le mieux à leurs besoins. En fait, le VOT peut être particulièrement utile pour alléger la charge supportée par le système de santé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Ensemble d'interventions combinées sur l'observance du traitement. Des ECR et des études d'observation concernant les effets des interventions combinées sur l'observance du traitement ont été examinés (161-167, 196-202). Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à moyen, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. La comparaison de patients bénéficiant d'interventions combinées pour l'observance du traitement parallèlement au DOT ou au SAT à des patients bénéficiant uniquement du DOT ou du SAT a mis en évidence des taux plus élevés de succès thérapeutique, d'achèvement du

traitement, de guérison et d'observance ainsi que des taux plus faibles de mortalité et de perte de vue pour les premiers. La combinaison de types d'interventions d'observance était variée (tableau 8.1). Il s'agissait notamment de différentes combinaisons d'éducation des patients, d'éducation du personnel, de soutien matériel (p. ex. repas, incitations financières, frais de transport, primes pour atteindre les objectifs de traitement), de soutien psychologique et de conseils. Les interventions sur l'observance du traitement comprenaient également des aides au suivi du traitement comme des visites à domicile, l'utilisation de la communication en santé numérique (p. ex. SMS, appels téléphoniques) ou un moniteur numérique de médicaments. Les interventions doivent être sélectionnées en fonction de l'évaluation des besoins individuels du patient, des ressources des prestataires et des conditions pour la mise en œuvre.

Tableau 8.1. Interventions sur l'observance du traitement

Intervention sur l'observance du traitement	Description
Éducation des patients	Éducation sanitaire et conseils
Éducation du personnel	Éducation, rappels sous forme de tableau ou de graphique, outils pédagogiques et aide informatique pour la prise de décision et aide-mémoire.
Soutien matériel	Soutien alimentaire ou financier, comme des repas, des paniers alimentaires, des compléments alimentaires, des bons d'alimentation, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou une prime financière. Ce soutien compense les coûts indirects supportés par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.
Soutien psychologique	Séances de conseils ou groupes de soutien par les pairs.
Aide au suivi du traitement	Communication avec le patient, incluant des visites à domicile ou une communication par téléphone mobile, c'est-à-dire SMS ou appel téléphonique.
Moniteur numérique de médicaments	Un moniteur numérique de médicaments est un appareil qui peut mesurer le temps écoulé entre chaque ouverture de la boîte à pilules. Le moniteur de médicaments peut émettre un rappel audio ou envoyer un SMS pour rappeler au patient de prendre des médicaments, et enregistrer lorsque la boîte à pilules est ouverte.

Aides au suivi du traitement et interventions de santé numérique plutôt que le VOT. Différentes aides au suivi du traitement ont été incluses dans les ECR et les études d'observation (195, 196, 203-215). Ces interventions pouvaient comprendre des SMS, des appels téléphoniques ou des rappels téléphoniques automatiques. Les patients qui manquaient les rendez-vous ou ne venaient pas chercher leurs médicaments recevaient des lettres de rappel ou des visites à domicile d'agents de santé. Des moniteurs de médicaments ou des systèmes informatiques dans le dispensaire étaient également utilisés pour aider les agents de santé à suivre les patients. Les moniteurs de médicaments peuvent mesurer le temps écoulé entre les ouvertures de la boîte à pilules, envoyer des rappels sonores, enregistrer quand la boîte à pilules est ouverte ou envoyer des SMS pour rappeler au patient de prendre ses médicaments. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à faible, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. Les taux de succès thérapeutique, d'observance et de conversion des expectorations sur deux mois étaient plus élevés et les taux de mortalité, de perte de vue et

d'acquisition de la résistance étaient plus faibles avec les aides au suivi du traitement, que ce soit avec les visites à domicile ou avec la communication par téléphone mobile (SMS ou appel téléphonique). Lorsque les interventions par téléphone mobile (SMS ou appel) ont été examinées séparément, des taux plus élevés de succès thérapeutique, de guérison et de conversion des expectorations à deux mois, ainsi que des taux plus faibles d'échec thérapeutique, de perte de vue, de mauvaise observance et d'issues défavorables ont été observés avec des rappels par téléphone mobile par rapport à l'absence d'intervention. Les moniteurs de médicaments étaient associés à de meilleurs taux d'observance et d'issues favorables, et les interventions combinées de SMS et de moniteurs de médicaments montraient également une meilleure observance par rapport à l'absence d'intervention. Il convient toutefois de noter que seul un petit nombre d'études était disponible pour toutes les interventions de santé numérique. Avec toutes les interventions numériques et les aides au suivi, y compris le VOT, le soutien aux patients et la capacité du patient à interagir avec les agents de santé devraient être préservés. En fait, ces interventions doivent être considérées comme des outils permettant une meilleure communication avec les prestataires de soins de santé plutôt que comme des alternatives à d'autres interventions d'observance. Dans la pratique, on s'attend à ce que les SMS, les appels téléphoniques et le VOT puissent remplacer le DOT en présentiel sur certaines périodes plutôt que sur toute la durée du traitement et qu'ils favorisent des approches de soins centrées sur le patient. Les interventions par téléphone mobile, les aides au suivi du traitement et le VOT peuvent également accroître l'équité en santé si la nécessité de se rendre à un centre de santé ou au domicile d'un patient est réduite. La capacité à participer à ces programmes est cependant limitée aux patients qui vivent dans une zone dotée d'une bonne infrastructure de télécommunication.

Soutien matériel aux patients. Les effets du soutien matériel ont été examinés à la fois avec des ECR (174-177) et des études d'observation (183, 216-223). Les interventions consistaient notamment à distribuer des repas avec le DOT, des bons alimentaires mensuels, des paniers-repas, des compléments alimentaires et des vitamines. Le soutien alimentaire aux patients et aux membres de la famille est une incitation pour les patients atteints de tuberculose et contribue également à les protéger contre les coûts faramineux associés à cette maladie. L'alimentation peut être une incitation, mais elle peut également améliorer les résultats biologiques en réduisant la malnutrition et donc en améliorant la fonction immunitaire. Les autres types de soutien matériel peuvent être une aide financière sous forme d'incitations financières, de subventions aux transports, d'indemnités de subsistance, d'aides au logement ou de primes financières après avoir atteint les objectifs de traitement. Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à élevé, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. Il y a eu des taux de succès thérapeutique, d'achèvement du traitement et de conversion des expectorations plus élevés chez les patients ayant bénéficié d'un soutien matériel, et des taux plus faibles d'échec thérapeutique et de perte de vue chez les patients qui n'en ont pas bénéficié. Il est à noter que toutes ces études ont été réalisées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, et de ce fait il est probable que ces incitations aient eu une grande importance pour les patients dans ces milieux. Toutefois, un soutien matériel aurait une valeur significative pour les patients atteints de tuberculose même dans les pays à revenu plus élevé, en particulier ceux qui ne disposent pas d'un bon système de protection sociale, car la tuberculose est une maladie de la pauvreté. Les études de cette revue ont révélé que le soutien matériel était habituellement accordé aux groupes les plus vulnérables, ce qui a probablement amélioré l'équité en santé. Par contre, si ces mesures d'incitation ne sont pas appliquées de façon équitable, cela peut accroître les disparités en matière de santé. La distribution du soutien matériel dépendra probablement du contexte du pays et peut avoir des effets différents d'un pays à l'autre et à l'intérieur d'un même pays.

Éducation des patients ou conseil éducatif. L'analyse des bénéfices de l'éducation des patients comprenait des ECR (169-172) et une étude d'observation (180). Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à moyen, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. Les patients ayant bénéficié d'une éducation ou de conseils éducatifs avaient de meilleurs taux de succès thérapeutique, d'achèvement du traitement, de guérison et d'observance, et des taux de perte de vue plus faibles. Il convient de noter

que dans ce cas le terme « conseil » signifie conseil éducatif et non conseil psychologique. L'éducation des patients peut être orale ou écrite, dispensée par des agents de santé ou des pharmaciens. Elle peut avoir lieu une seule fois à la fin de la phase initiale du traitement ou lors de chaque visite de suivi. La séance peut se faire en présence uniquement de l'agent de santé ou avec le réseau social du patient et les membres de sa famille. Il est important de veiller à ce que l'éducation et les conseils soient adaptés à la culture. En outre, certaines populations marginalisées peuvent avoir besoin de mesures éducatives spéciales.

Éducation du personnel. L'éducation du personnel peut inclure une formation par les pairs, des supports visuels pour aider à engager la conversation avec les patients, d'autres outils d'aide à la décision et de rappels et la formation du personnel de laboratoire. Cette intervention a été examinée dans des ECR et des études d'observation (173, 174, 223, 224). Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à moyen, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. L'éducation du personnel était associée à des taux de succès thérapeutique plus élevés et des taux de mortalité et de perte de vue légèrement plus faibles. Une meilleure formation du personnel peut améliorer le traitement des patients et réduire la stigmatisation des patients par les agents de santé, car elle permet à ces derniers de mieux connaître la tuberculose et son traitement.

Soutien psychologique. Le soutien psychologique était varié et pouvait inclure des groupes d'entraide, des conseils pour le sevrage alcoolique et des clubs de lutte contre la tuberculose, examinés dans des ECR et des études d'observation (161, 179, 225). Après évaluation, effectuée à l'aide de critères prédéfinis et décrits dans GRADEpro, le niveau de certitude des données a été jugé très faible à élevé, en fonction du résultat évalué et du type d'étude. Les patients ayant bénéficié d'un soutien psychologique avaient des taux d'achèvement du traitement et de guérison plus élevés, ainsi que des taux plus faibles d'échec thérapeutique et de perte de vue. Cependant, le GDG était préoccupé par les facteurs de confusion dans ces études dus à la gravité de la maladie dans les groupes bénéficiant d'un soutien. De plus, l'attribution des patients dans les groupes de soutien n'était pas toujours randomisée. Si l'on examine ces données, il faut également noter que les types de soutien psychologique sont très larges et risquent de ne pas être bien représentés dans cette revue. Afin de maximiser l'équité en santé, le soutien psychologique devrait cibler les populations les plus marginalisées.

Soins ambulatoires. Les résultats des modèles de soins de la tuberculose MR basés principalement sur le traitement ambulatoire en dispensaire ont été comparés à ceux principalement basés sur le traitement hospitalier. Les données utilisées provenaient d'études sur le rapport coût-efficacité menées dans quatre pays (Estonie et Fédération de Russie [Tomsk oblast] (226), Pérou (227) et Philippines (228)). La conception de ces études d'observation n'a pas permis de comparer directement les effets entre les modèles de soins. Étant donné qu'aucun ECR ne figurait parmi ces études, les données ont été considérées comme étant de très faible qualité. Le rapport coût-efficacité a été modélisé pour tous les États membres possibles de l'OMS dans le cadre d'une analyse probabiliste des données des quatre pays (229).

Une grande importance a été accordée à la conservation des ressources et aux résultats des patients, comme la prévention des décès et de la transmission de la tuberculose MR suite à un retard de diagnostic et un traitement en établissement. Un établissement de réserve devrait toujours être prévu pour prendre en charge les patients ayant besoin d'un traitement en établissement. Cela peut être nécessaire pour certains groupes de patients particulièrement à risque, notamment les enfants durant la phase intensive, qui peuvent avoir besoin d'une surveillance étroite pendant une période donnée.

Soins décentralisés. À mesure que l'utilisation de Xpert MTB/RIF s'étend, de plus en plus de patients seront diagnostiqués et suivront un traitement contre la tuberculose MR. Une approche pratique pour intensifier le traitement et les soins des patients éligibles au traitement de la tuberculose MR consiste à les dispenser dans des établissements décentralisés. C'est pourquoi une revue systématique a été menée sur le traitement et les soins des patients atteints de tuberculose MR bactériologiquement confirmée ou cliniquement diagnostiquée dans des systèmes décentralisés par rapport à des systèmes

centralisés ; le but était de recueillir des données permettant de déterminer si la qualité du traitement et des soins pouvait être compromise par une approche décentralisée. Les données des ECR et des études d'observation ont été analysées, la majorité provenant de pays à revenu faible ou intermédiaire (225, 230–237). La revue a ajouté de la valeur à la recommandation formulée dans les lignes directrices précédentes (6) sur les modèles de soins ambulatoires par rapport aux modèles hospitaliers pour les patients atteints de tuberculose MR, où les données étaient examinées uniquement pour le traitement et les soins des patients à l'intérieur ou à l'extérieur des hôpitaux. Dans la revue, les soins décentralisés étaient définis comme des soins dispensés dans la communauté locale où vit le patient, que ce soit par des centres de santé périphériques ou non spécialisés, des agents de santé ou du personnel infirmier communautaires, des médecins non spécialisés, des volontaires communautaires ou des agents d'appui au traitement. La qualité des données a été jugée de très faible à faible selon les résultats évalués et le type d'étude.

Les soins pouvaient être dispensés dans des sites locaux, au domicile du patient ou sur son lieu de travail. Le traitement et les soins comprenaient le DOT et le soutien aux patients, en plus des injections pendant la phase intensive. Dans ce groupe, une courte phase d'hospitalisation inférieure à un mois a été acceptée pour les patients qui en avaient besoin dans la phase initiale du traitement ou en cas de complications de traitement. Les soins centralisés étaient définis comme des traitements hospitaliers et des soins fournis uniquement par des centres ou des équipes spécialisés dans la tuberculose pharmacorésistante, pendant toute la durée de la phase intensive du traitement ou jusqu'à la conversion de la culture ou du frottis. Par la suite, les patients pouvaient recevoir des soins décentralisés. Les soins centralisés étaient généralement prodigués par des médecins ou des infirmières spécialisés et pouvaient l'être dans des services de consultations externes centralisés (établissements externes situés dans l'hôpital central ou à proximité). L'analyse des données a montré que le succès thérapeutique et le nombre de patients perdus de vue étaient meilleurs avec les soins décentralisés qu'avec les soins centralisés. Les risques de décès et d'échec thérapeutique présentaient des différences minimales entre les patients sous traitement décentralisé et ceux sous traitement centralisé.

Les données relatives aux réactions indésirables, à l'observance, à la résistance acquise aux médicaments et au coût étaient limitées. Les personnes VIH-négatives et VIH-positives ont été incluses dans les études examinées ; cependant, les études n'avaient pas stratifié les patients en fonction de leur statut sérologique pour le VIH. La qualité des données a fait l'objet de discussions. Le GDG a exprimé des réserves quant au fait que les agents de santé aient pu choisir pour les groupes de soins centralisés les patients qui, selon eux, pouvaient avoir un moins bon pronostic. Aucune des études n'a contrôlé ce risque de biais.

8.3 Considérations liées aux sous-groupes

Administration du traitement. Si les données examinées n'ont pas permis de tirer des conclusions sur les avantages du DOT par rapport au SAT ou vice versa pour les patients atteints de tuberculose, une analyse en sous-groupe des patients tuberculeux vivant avec le VIH a mis en évidence un avantage certain du DOT avec une amélioration significative des résultats thérapeutiques. Le DOT n'est probablement pas bénéfique pour tous les patients, mais il peut avoir plus d'avantages dans certains sous-groupes. Mis à part les patients tuberculeux VIH-positifs, d'autres facteurs ou groupes de patients plus ou moins susceptibles d'entraîner l'observance du traitement et donc de nécessiter un DOT n'entraient pas dans le champ de la revue systématique.

Soins décentralisés. Les soins décentralisés risquent de ne pas être adaptés pour les patients avec une tuberculose étendue, une forme extrêmement contagieuse de la maladie, des comorbidités graves ou ceux qui ont des soucis d'observance du traitement. Les mesures visant à protéger la sécurité des patients sous schéma de tuberculose MR, en particulier ceux qui contiennent des médicaments nouveaux, doivent être maintenues dans les services ambulatoires. Ces recommandations en faveur des soins décentralisés ne doivent pas exclure une hospitalisation si elle est nécessaire. Cette revue n'incluait pas les patients ayant besoin d'une intervention chirurgicale.

8.4 Considérations liées à la mise en œuvre

Interventions sur l'observance du traitement. La seule surveillance du traitement n'étant probablement pas suffisante pour garantir de bons résultats thérapeutiques, d'autres interventions sur l'observance doivent être mises en place. Tous les patients sous traitement antituberculeux doivent bénéficier d'une éducation. Plusieurs autres interventions sur l'observance doivent également être proposées à ces patients. Il convient de les sélectionner en fonction de l'évaluation des besoins individuels du patient, des ressources des prestataires et des conditions pour la mise en œuvre. En ce qui concerne les interventions par téléphone ou par vidéo, certains peuvent être réticents à utiliser les nouvelles technologies, ce qui complique la mise en œuvre. Elles peuvent également susciter des inquiétudes concernant la sécurité des données téléphoniques, c'est pourquoi le codage et d'autres mesures de protection de la vie privée devront être envisagés. La faisabilité de la mise en œuvre de ces types d'interventions dépend de l'infrastructure des télécommunications, de la disponibilité de téléphones et des coûts de connexion. Plusieurs organisations ayant lancé ce genre de programmes, les programmes de lutte contre la tuberculose pourraient décider de collaborer et de communiquer avec d'autres programmes de prestation de services médicaux qui disposent déjà d'infrastructure en place. Les responsables de la mise en œuvre (p. ex. les gouvernements nationaux ou locaux, les partenaires de santé) peuvent hésiter à payer pour les mesures d'incitation, mais être plus enclins à financer le soutien matériel destiné à des sous-groupes plus petits présentant un risque particulièrement élevé (p. ex. les patients atteints de tuberculose MR). Toutefois, l'une des composantes de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose (230) est de garantir la « protection sociale et l'atténuation de la pauvreté » pour les patients tuberculeux. Cette publication appelle expressément à prendre des mesures pour « atténuer la perte de revenus et les coûts non médicaux liés à la mise en place et à la poursuite des soins ». Sont inclus dans ces protections proposées les prestations sociales, les bons d'achat et les colis alimentaires. L'avantage du soutien matériel constaté dans cette revue correspond à ces composantes de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose (230). Pour distribuer le soutien matériel, le gouvernement et/ou l'organisation non gouvernementale (ONG) doivent disposer d'une infrastructure, avec des mécanismes de lutte contre la fraude (par exemple des identifiants personnels uniques fiables) et une comptabilité appropriée pour veiller à ce que les incitations soient fournies de façon équitable, à ceux qui en ont le plus besoin. Les pays doivent choisir les incitations les plus adaptées à leur situation.

Administration du traitement. Le DOT en communauté ou à domicile a plus d'avantages que le DOT en établissement, toutefois les membres de la famille ne doivent pas être la première ou la seule option pour le délivrer. L'idéal est une administration à domicile ou dans la communauté, par des non-professionnels formés ou des agents de santé. Cependant, l'administration par des agents de santé peut être difficile, car cela implique une augmentation du nombre d'agents et des coûts liés au temps de travail, ainsi que des déplacements quotidiens vers la communauté ou le domicile du patient. L'administration du DOT en communauté ou à domicile par des non-professionnels formés est plus facile. Une autre option consiste également à combiner non-professionnels et agents de santé. Le DOT en communauté ou à domicile a plus de chance d'être acceptable et accessible pour les patients que les autres formes de DOT. Toutefois, la stigmatisation peut rester un problème avec ce mode de délivrance. En effet, la venue régulière d'un agent de santé chez un patient peut être stigmatisante et le sentiment d'être « surveillé » peut être déresponsabilisant pour le patient. D'autres formes de DOT (p. ex. par un parent ou un ami proche apportant un soutien émotionnel) peuvent être plus acceptables, mais tout de même stigmatisantes. Compte tenu de la dynamique sociale familiale complexe, les membres de la famille ne sont pas toujours les meilleures personnes pour superviser le traitement, et il convient d'analyser soigneusement la validité de ces superviseurs de l'observance du traitement dans chaque contexte national ou local. Si des membres de la famille fournissent le DOT, ils doivent être rigoureusement identifiés et formés. Une surveillance supplémentaire par des soutiens locaux ou des agents de santé reste nécessaire, car il n'est pas possible de compter sur les membres de la famille comme seule option pour les soins. Les patients auront toujours besoin d'un soutien social, même si les membres de leur famille leur délivrent le DOT. L'évaluation des facteurs de risque pour une mauvaise observance doit être prise en compte par les agents de santé

au début du traitement afin de décider de l'option d'administration du traitement à choisir pour le patient. Certains groupes de patients moins susceptibles d'adhérer au traitement peuvent bénéficier davantage du DOT que d'autres. Un autre facteur à prendre en compte lors du choix des options d'administration du traitement est que certains patients peuvent avoir des responsabilités familiales ou professionnelles ne leur permettant pas d'avoir la souplesse nécessaire pour adopter le DOT. Toute option d'administration du traitement proposée à un patient doit être fournie avec des soins médicaux appropriés, y compris la collecte régulière des médicaments antituberculeux, des consultations avec un médecin ou d'autres agents de santé au besoin, un traitement gratuit et la fourniture au patient d'informations essentielles sur le traitement.

Soins ambulatoires. Le coût variait considérablement selon les environnements modélisés. Le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) évitée par un modèle ambulatoire dans un environnement était parfois plus élevé que le coût par DALY évitée par un modèle d'hospitalisation dans un autre environnement. Toutefois, ce coût était plus faible dans les services de soins ambulatoires que dans les services de soins hospitaliers dans la grande majorité (au moins 90 %) des environnements où le rapport coût-efficacité a été modélisé. La variation du rapport coût-efficacité entre les environnements était davantage liée à celle du coût des services généraux de soins de santé et des coûts autres que ceux des médicaments. Malgré certaines limites dans les données disponibles, aucun élément ne venait en contradiction avec la recommandation et n'indiquait que le traitement en milieu hospitalier donnait de meilleurs résultats thérapeutiques.

Le rapport coût-efficacité global des soins pour un patient recevant un traitement contre la tuberculose MR peut être amélioré avec un modèle ambulatoire. Les avantages sont notamment une utilisation réduite des ressources et au moins autant de décès évités dans les cas primaires et secondaires que pour les modèles d'hospitalisation. Ce résultat repose sur un traitement ambulatoire en dispensaire (les patients fréquentent un établissement de soins) ; dans certains contextes, le traitement ambulatoire à domicile (fourni par un agent communautaire) pourrait améliorer encore davantage le rapport coût-efficacité. On peut espérer une baisse de la transmission uniquement si des mesures de lutte contre l'infection adéquates sont en place, tant à domicile que dans le dispensaire. Le risque d'exposition aux personnes contagieuses peut être minimisé en réduisant ou en évitant autant que possible l'hospitalisation, en réduisant le nombre de consultations externes, en évitant la surpopulation dans les services et les zones d'attente et en donnant la priorité aux approches de soins communautaires pour la prise en charge de la tuberculose (214). Le schéma thérapeutique utilisé dans l'une des études sur les soins ambulatoires datait d'une période où les associations de médicaments n'étaient pas encore optimisées, c'est pourquoi les résultats obtenus étaient probablement inférieurs à ceux pouvant être obtenus avec les schémas utilisés aujourd'hui. L'hospitalisation non justifiée peut également avoir des conséquences sociales et psychologiques importantes qui doivent être prises en compte.

L'accès aux soins ambulatoires en dispensaire peut se heurter à des obstacles importants, notamment les distances à parcourir et d'autres frais pour les patients individuels. Il faut éviter de transférer les coûts du prestataire au patient, et il peut être nécessaire d'associer la mise en œuvre à des facilitateurs appropriés. Si le fait de placer les patients sous le bon traitement devrait permettre de réduire la charge bactérienne et la transmission de la tuberculose pharmacorésistante, les mesures de lutte contre l'infection à domicile et dans les dispensaires devront faire partie d'un modèle de soins ambulatoires visant à réduire le risque de transmission dans les foyers, la communauté et les dispensaires. Les programmes de lutte contre la tuberculose devront déterminer s'ils peuvent réaffecter les ressources de l'hôpital aux soins ambulatoires afin de procéder aux changements nécessaires dans la prise en charge des patients. Le choix entre ces options aura une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre de la recommandation dans un programme particulier.

Soins décentralisés. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent disposer de lignes directrices normalisées concernant les patients qui sont éligibles aux soins décentralisés. Il convient d'accorder une grande importance à la préférence des patients lors du choix de soins centralisés ou décentralisés.

Les soins décentralisés pour les patients atteints de tuberculose MR nécessitent une supervision appropriée du traitement, une éducation des patients et un soutien social, une formation du personnel, des pratiques de lutte contre l'infection et une assurance de la qualité. Les options optimales de supervision du traitement et les interventions sur l'observance du traitement recommandées dans cette section doivent être envisagées pour les patients atteints de tuberculose MR sous soins décentralisés.

Plusieurs études de la revue portaient sur les coûts du traitement. Toutefois, il a été constaté que les estimations des coûts variaient considérablement et aucune recommandation concrète n'a pu être formulée à ce sujet. Les besoins en ressources peuvent varier en raison de la grande variabilité des programmes de traitement de la tuberculose, c'est pourquoi les coûts pour ces programmes diffèrent également d'un pays à l'autre. Le GDG a soulevé plusieurs questions que les programmes de lutte contre la tuberculose doivent prendre en compte. Si l'hospitalisation est généralement considérée comme étant plus coûteuse que les soins ambulatoires, les coûts de bons programmes ambulatoires peuvent également être importants. En outre, les coûts des consultations externes peuvent varier considérablement en fonction des services dispensés. Une mesure d'économie à prendre en compte dans les soins décentralisés est que les patients peuvent recevoir un traitement plus rapidement. Les soins décentralisés présentent des avantages financiers, notamment en permettant de détecter les patients avant qu'ils ne soient très malades et aient besoin de plus de soins médicaux, ainsi que des avantages du point de vue de la santé publique, en permettant de traiter les patients avant que la tuberculose ne puisse être transmise aux contacts.

Si un patient vit avec une personne d'un groupe à haut risque, comme une PVVIH ou un jeune enfant, il peut être compliqué de le renvoyer chez lui pour le traitement. Toutefois, le risque encouru par ces groupes à haut risque varie considérablement, selon que le programme de lutte antituberculeux leur donne ou pas un traitement préventif. Des études portant sur le traitement préventif pour la tuberculose MR sont en cours.

Autre question de mise en œuvre à prendre en compte, il peut être illégal dans certains milieux de traiter les patients atteints de tuberculose MR par une approche décentralisée, en particulier lorsque le traitement implique des injections. Il convient d'aborder ces préoccupations d'ordre juridique.

Lacunes de la recherche

Les revues effectuées pour ces lignes directrices unifiées ont résumé les données disponibles, mais ont également mis en évidence plusieurs lacunes dans les connaissances actuelles sur les domaines essentiels dans le traitement et les soins de la tuberculose pharmacorésistante. Le niveau de certitude quant à l'estimation de l'effet pour les études sur les patients a été jugé très faible, ce qui explique en grande partie pourquoi la plupart des recommandations dans ces lignes directrices sont conditionnelles. Certaines lacunes persistent par rapport à celles identifiées dans les précédentes lignes directrices sur le traitement de la tuberculose (10, 11). Pour compléter les tableaux décisionnels GRADE, il manquait des études sur l'importance accordée par les patients, les soignants et autres intervenants aux divers options et résultats thérapeutiques, comme le temps de conversion des frottis, la guérison, l'échec thérapeutique, la rechute, le décès et les EIG. Une recherche sur la mise en œuvre et des études sur l'utilisation des ressources, le coût différentiel, l'acceptabilité, la faisabilité, l'équité, les valeurs et les préférences des patients et des agents de santé ainsi que sur l'inclusion d'indicateurs de la qualité de vie seraient utiles pour de nombreuses questions prioritaires dans la gestion programmatique de la tuberculose pharmacorésistante.

Les lacunes de la recherche qui ont été identifiées par les GDG successifs sont regroupées par sections respectives de ces lignes directrices, même si certaines sont liées entre elles.

Section 1. Schémas pour la tuberculose pharmacorésistante

L'élaboration des recommandations actuelles a été rendue possible par l'existence d'un ensemble de DIP mondial sur la tuberculose Hr. Comme pour d'autres analyses de DIP effectuées pour guider les lignes directrices thérapeutiques de l'OMS ces dernières années, celle des DIP sur la tuberculose Hr a facilité la comparaison des différents groupes de patients, un ajustement pour les covariables et une meilleure interprétation des résultats (60). Il est important que les chercheurs et les programmes nationaux continuent d'alimenter les DIP sur la tuberculose Hr en dossiers de patients afin d'accroître leur valeur en tant que source d'information pour la future politique de traitement.

Il convient de noter que toutes les recommandations étaient conditionnelles et fondées sur un niveau de certitude quant à l'estimation de l'effet très faible. C'est pourquoi d'autres recherches sont nécessaires pour améliorer les politiques visant à optimiser le traitement de la tuberculose Hr. Le GDG a identifié plusieurs priorités de recherche, parmi lesquelles :

- Le besoin en ECR évaluant l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité des schémas pour la tuberculose Hr, et pour les cas ayant une résistance supplémentaire à d'autres médicaments tels que l'éthambutol ou le pyrazinamide (par exemple la multirésistance) ;
- Une recherche visant à clarifier les avantages et les risques potentiels du traitement à base d'isoniazide à forte dose ;
- Des études de qualité sur l'optimisation de la composition et de la durée des schémas chez les enfants et les adultes, en particulier l'isoniazide à forte dose, les fluoroquinolones et d'autres médicaments de deuxième intention et sur la réduction de la durée du pyrazinamide ;
- Des études de modélisation visant à estimer le nombre de patients à traiter pour une utilisation empirique d'un schéma de tuberculose Hr, mettant en balance les risques et les avantages ;
- Des études de haute qualité sur la prolongation du traitement chez les personnes VIH-positives ;
- Des études de haute qualité évaluant les schémas thérapeutiques pour la tuberculose extrapulmonaire ou disséminée ;

- La possibilité de mettre au point une ADF pour le schéma REZ seul (avec ou sans intégration de lévofloxacine) ;
- La surveillance de la réponse des patients par génotype de la résistance à l'isoniazide (p. ex. mutations katG contre inhA), soit chez un patient individuel, soit dans une population ;
- Rapport coût-efficacité des différentes approches de DST, dont le dépistage rapide de tous les patients atteints de tuberculose pour la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine avant le début du traitement ;
- Recherche pragmatique participative au sein des collectivités et avec d'autres intervenants (p. ex. praticiens sur le terrain, agents communautaires) afin d'étudier les facteurs socioculturels qui peuvent faciliter l'observance du traitement et avoir une incidence sur les résultats ;
- Effet de la multirésistance sous-jacente aux fluoroquinolones/à l'isoniazide sur les résultats thérapeutiques ;
- Précision diagnostique des LPA de deuxième intention chez les patients sensibles à la rifampicine.

Section 2. Schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, pour la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine

- L'efficacité/l'innocuité des variantes du schéma thérapeutique plus court de la tuberculose MR dans lesquelles le produit injectable est remplacé par un produit oral (p. ex. bédaquiline) et la durée totale réduite à 6 mois ou moins ;
- La comparaison de l'efficacité de ces variantes du schéma plus court serait utile dans
 - les sous-groupes de patients qui sont souvent exclus des études ou des cohortes de programmes nationaux, comme les enfants, les patients avec une résistance supplémentaire ou une tuberculose extrapulmonaire, les femmes enceintes/allaitantes ;
 - les contextes où la résistance de fond aux médicaments autres que les fluoroquinolones et les produits injectables de deuxième intention est élevée (p. ex. résistance au pyrazinamide ou à l'isoniazide à forte dose).
- Des ECR supplémentaires et un odds ratio sur tous les schémas thérapeutiques plus courts, entièrement oraux, de la tuberculose MR, permettant également de comparer des schémas plus courts entièrement oraux avec des schémas plus longs entièrement oraux ;
- Données programmatiques provenant d'autres pays (autres que l'Afrique du Sud) ;
- Données relatives aux enfants, aux femmes enceintes, aux personnes âgées, aux patients diabétiques et autres populations spéciales ;
- Données sur les patients avec une tuberculose maladie étendue ;
- Comprendre la fréquence et les mécanismes de l'acquisition de la résistance à la bédaquiline ainsi que les marqueurs génétiques indiquant une résistance probable ;
- Identifier les médicaments associés optimaux qui protègent la bédaquiline et limitent l'acquisition de la résistance à la bédaquiline, en tenant compte de la nécessité de protéger la longue phase finale d'une possible exposition à un seul médicament (compte tenu de sa demi-vie exceptionnellement longue) si la BDQ est arrêtée en même temps que les médicaments associés.

Section 3. Schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine

- La combinaison de médicaments optimale et la méthode de conception du schéma pour les adultes et les enfants atteints de tuberculose MR-RR avec ou sans résistance supplémentaire aux principaux produits ;
- Les ECR, en particulier ceux sur les nouveaux médicaments et les nouveaux schémas, restent rares. La publication des résultats des premiers essais de phase III sur la tuberculose MR a suscité un vif débat sur la pertinence clinique de la conception et des points de virage choisis pour ces études,

nécessitant parfois une analyse supplémentaire et hors protocole des données pour étudier la valeur ajoutée potentielle des interventions expérimentales.

- L'inclusion et la notification des résultats séparée pour les sous-groupes clés dans les ECR, en particulier les enfants, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes VIH-positives sous traitement ;
- Études de pharmacocinétique et d'innocuité pour déterminer la dose optimale de médicaments (en particulier pendant la grossesse) et l'effet de la manipulation extemporanée des formes pharmaceutiques existantes ;
- Enregistrement complet des EI et données normalisées sur la classe de système d'organe, la gravité et la certitude de l'association afin de permettre une comparaison significative de l'association entre les EI et l'exposition à différents médicaments entre les études, les sous-groupes de patients et les différents schémas ;
- Détermination du nombre minimum de médicaments et de la durée du traitement (en particulier chez les patients précédemment traités pour la tuberculose MR) ;
- Amélioration des produits de diagnostic et des méthodes de DST (p. ex. quel test pour le pyrazinamide, en particulier pour les médicaments pour lesquels aucune méthode moléculaire rapide n'est actuellement disponible sur le terrain) ;
- D'autres travaux de recherche et développement seraient particulièrement utiles pour les produits suivants :
 - *Lévofloxacine* : optimisation de la dose (l'étude Opti-Q fournira prochainement de nouvelles informations à ce sujet (238) ;
 - *Bédaquiline* : utilisation chez les enfants pour déterminer les propriétés pharmacocinétiques optimales ; analyses coût-efficacité révisées sur la base de la MA-DIP ; optimisation de la durée chez les adultes et les enfants ; utilisation pendant la grossesse ;
 - *Linézolide* : optimisation de la dose et de la durée chez les adultes et les enfants ; facteurs prédictifs des patients pour les réactions indésirables ;
 - *Clofazimine* : optimisation de la dose en particulier chez les enfants ; toute valeur ajoutée dans l'utilisation d'une dose de charge ; disponibilité des méthodes de DST ;
 - *Cyclosérine/térizidone* : différences d'efficacité entre les deux médicaments ; approches pour tester la sensibilité à ces produits ; meilleures pratiques en matière de soins psychiatriques pour les personnes sous ces médicaments ;
 - *Délamanide* : meilleure connaissance de son rôle dans les schémas thérapeutiques pour la tuberculose MR, y compris chez les enfants (pharmacocinétique/pharmacodynamique [PK/PD]), les PVVIH et les femmes enceintes ; mécanismes de développement de la résistance aux médicaments ; optimisation de la durée chez les adultes et les enfants ;
 - *Pyrazinamide* : test moléculaire pour la résistance (réalisation de LPA ou autre approche) ;
 - *Carbapénèmes* : compte tenu de leur efficacité dans les revues de données, il est important d'approfondir la recherche sur leur rôle dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR, y compris le rôle potentiel et le rapport coût-efficacité de l'ertapénème (qui peut être administré par voie intramusculaire) en remplacement du méropénème et de l'imipénème–cilastatine ;
 - *Amikacine* : innocuité et efficacité de l'administration trois fois par semaine à une dose plus élevée (environ 25 mg/kg/jour) (80).
- Identification des facteurs qui déterminent la durée optimale du traitement (p. ex. antécédents de traitement, schémas de résistance au départ, site de la maladie, âge) ;
- Étude de stratégies visant à optimiser l'équilibre entre les avantages et les préjudices de la durée du schéma par des approches de stratification des risques.

Section 4. Schéma thérapeutique bédaquiline, prêtomanide et linézolide (BPaL) pour la tuberculose multirésistante avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones

- Recherche sur l'utilisation du BPaL pour comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité à d'autres schémas thérapeutiques entièrement oraux.
- Données provenant d'autres régions et pays (au-delà de l'Afrique du Sud)
- Description du mécanisme et des marqueurs moléculaires de la résistance au prêtomanide. Surveillance pour le développement de la résistance avec une prise en compte adéquate de l'impact de certaines mutations.
- Décrire le profil complet des effets indésirables du prêtomanide, et la fréquence des effets indésirables importants, en mettant l'accent sur l'hépatotoxicité et la toxicité pour la reproduction chez l'homme. Des toxicités pour la reproduction du prêtomanide ont été signalées dans des études sur des animaux, mais les effets potentiels de ce médicament sur la fécondité humaine n'ont pas encore été bien évalués et nécessitent une recherche appropriée.
- Étudier l'efficacité relative (et la valeur ajoutée dans les schémas de polychimiothérapie) du prêtomanide et du délamanide.
- Recherche sur la dose et la durée optimale de l'utilisation du linézolide dans les schémas thérapeutiques pour la tuberculose pharmacorésistante (étude ZeNix).

Section 5. Suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR par la culture

- À l'avenir, l'analyse des facteurs prédictifs et des biomarqueurs de l'échec thérapeutique (lié à la souche, au schéma et à l'hôte), en plus de la réponse bactériologique, dans les sous-groupes importants suivants serait utile pour identifier plus d'options économes en ressources et réduire le temps nécessaire à la prise de décisions :
 - patients <15 ans
 - patients atteints d'une maladie extrapulmonaire (différentes formes)
 - patients sous schémas plus courts de tuberculose MR (variantes normalisées ou entièrement orales) ;
- Il sera également utile de continuer à évaluer le rôle potentiel des tests moléculaires rapides de future génération au-delà des tests diagnostiques afin de surveiller également la réponse au traitement ;
- Les défis techniques liés à la mise en œuvre de systèmes de culture liquide plus abordables doivent être évalués.

Section 7. Chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR

- Le rôle de la chirurgie (c.-à-d. les décisions sur le moment d'opérer et le type d'intervention chirurgicale, les schémas de résistance aux médicaments) doit être mieux défini ;
- Amélioration de la collecte, de la notification, de la normalisation des données sur la chirurgie, y compris la survie à long terme après la chirurgie.

Section 8. Soins et soutien des patients atteints de tuberculose multirésistante

- Interventions de soutien aux patients et de supervision du traitement les mieux adaptées aux populations particulières ;
- Interventions de soutien aux patients les plus efficaces dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ;
- Analyse du rapport coût-efficacité des différents types d'incitations ;

- Recherche sur l'efficacité du VOT dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, car les données disponibles proviennent de pays à revenu élevé ;
- Déterminer les types de soutien psychologique les plus appropriés ;
- Évaluation du risque de transmission de la tuberculose dans différents contextes ; c'est-à-dire, est-ce que le traitement centré sur les soins hospitaliers ou sur les soins ambulatoires présente un risque plus élevé de transmission ?
- Études supplémentaires sur le rapport coût-efficacité des soins décentralisés par rapport aux soins centralisés ;
- Collecte et publication systématiques des données sur les soins décentralisés. De nombreux programmes dispensent des soins décentralisés, mais très peu publient les données.

Références bibliographiques

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva, Switzerland World Health Organization; 2019.
- 2 World Health Organization. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). Geneva, Switzerland World Health Organization; 1997 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63465/1/WHO_TB_96.210_%28Rev.1%29.pdf, accessed).
- 3 World Health Organization. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) (WHO/CDS/TB/2000.279). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000 (whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_TB_2000.279.pdf, accessed).
- 4 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- 5 Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes - Mise à jour d'urgence pour 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402). Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé; 2008.
- 6 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 (http://who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/, accessed 2017/03/02/).
- 7 The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance [WHO/HTM/TB/2013.6]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/>, accessed 2017/03/03/).
- 8 World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/tb/features_archive/delamanid/en/, accessed 2017/03/02/).
- 9 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf, accessed 20 March 2020).
- 10 World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4). Geneva, Switzerland World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
- 11 World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>, accessed 20 March 2020).
- 12 World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva, Switzerland World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf, accessed 20 March 2020).
- 13 Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*. 2001;119(6):1730-1736.

- 14 Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(11):952-958.
- 15 Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 2008;8(6).
- 16 Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(4):265-275.
- 17 Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(7):1431-1446.
- 18 Centers of Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2001;50(34):733-735.
- 19 Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *The South African Journal of Communication Disorders*. 1996;43(1):3-6.
- 20 Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkekol FÖ, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2006;100(10):1834-1842.
- 21 Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(3):275-281.
- 22 Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *The European Respiratory Journal*. 2012;39(3):626-634.
- 23 World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf?ua=1, accessed 20 March 2020).
- 24 The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246131/1/9789241510561-eng.pdf?ua=1>, accessed 20 March 2020).
- 25 Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero J. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(8):1099-1104.
- 26 Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind S, LN F et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(4):603-662.
- 27 Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(8):1154-1163.
- 28 Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1>, accessed 20 March 2020).
- 29 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach, 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1, accessed 20 March 2020).

- 30 World Health Organization. Rapid Communication: Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. Geneva, Switzerland World Health Organization 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
- 31 Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(10):1185-1192.
- 32 Ramachandran G, Kumar AKH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *The Indian Journal of Medical Research*. 2012;136(6):979.
- 33 Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997;32(2):101-119.
- 34 University of Liverpool. HIV Drug Interactions. Liverpool, United Kingdom University of Liverpool 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
- 35 Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of Mycobacterium tuberculosis can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Scientific Reports*. 2018;8(3246).
- 36 Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(7):e147-e195.
- 37 WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
- 38 Stop TB Partnership. Global Drug Facility (GDF) Products Catalog. Geneva, Switzerland: Stop TB Partnership; 2020 (http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp, accessed 20 March 2020).
- 39 Définitions et cadre de notification pour la tuberculose - Révision 2013 (Mise à jour décembre 2014) [WHO/HTM/TB/2013.2]. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/110724/9789242505344_fre.pdf?sequence=1, consulté le 20 mars 2020).
- 40 Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices concernant la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant dans le cadre des programmes nationaux (WHO/HTM/TB/2014.03). Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251469/9789242548747_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consulté le 20 mars 2020).
- 41 Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):684-692.
- 42 Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(5):517-524.
- 43 Trébuq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2018;22(1):17-25.
- 44 Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(10):1188-1194.
- 45 Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1201-1213.

- 46 World Health Organization. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Geneva, Switzerland World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/, accessed 20 March 2020).
- 47 Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar SV, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(7):779-787.
- 48 South Africa Department of Health. Interim clinical guidance for the implementation of injectable-free regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in adults, adolescents and children Pretoria, South Africa South Africa Department of Health. 2018.
- 49 Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook Hamilton, Canada, GRADE Working Group 2013 (<https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>, accessed 4 March 2020).
- 50 WHO handbook for guideline development - 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/>, accessed 20 March 2020).
- 51 Brill MJE, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017;49(2):212-217.
- 52 Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(11):6406-6412.
- 53 Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(6):2780-2787.
- 54 Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(1):23-41.
- 55 Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/, accessed 20 March 2020).
- 56 Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliuskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *European Respiratory Journal*. 2019;54(6):1901522.
- 57 Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf, accessed 20 March 2020).
- 58 Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
- 59 Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2018;15(7):e1002591.
- 60 Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018;392(10150):821-834.

- 61 Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69(5):458-464 (2016/04/01/06:41:19).
- 62 WHO | Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. WHO. 2018;(http://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/, accessed 2018/02/27/21:42:27).
- 63 Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. 2016;(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670, accessed 2016/11/17/19:53:29).
- 64 von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(3):249-259.
- 65 Khan U, Huerga H, Khan AJ, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(733).
- 66 World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).
- 67 WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf, accessed 20 March 2020).
- 68 Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):383-394.
- 69 Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *European Respiratory Journal*. 2015;45(1):161-170.
- 70 Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;Published online 6 March 2020.
- 71 Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHindsight): A randomized open-label clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;Epub ahead of print Jan. 16 2020.
- 72 United States Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information Sirturo. Maryland, United States of America United States Food and Drug Administration. 2020 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204384, accessed 28 May 2020).
- 73 Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Fluoroquinolones for Tuberculous Meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(7):3244-3253.
- 74 Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*. 2010;90(6):375-392.
- 75 Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(10):6297-6301.

- 76 Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(4):523-524.
- 77 Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udawadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(10):e00913-00919.
- 78 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. 1985;10(6):532-534.
- 79 United States Food and Drug Administration. Sirturo (bedaquiline) label Maryland, United States of America, United States Food and Drug Administration. 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf, accessed 28 February 2020).
- 80 World Health Organization. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.6). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260440/1/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
- 81 United States Food and Drug Administration. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Maryland, United States of America, United States Food and Drug Administration. 2012 (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf, accessed 20 March 2020).
- 82 European Medicines Agency. Sirturo (bedaquiline). Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency. 2020 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, accessed 20 March 2020).
- 83 European Medicines Agency. Delyba. Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency. 2013 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>, accessed 20 March 2020).
- 84 Organization WH. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2015.
- 85 World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/, accessed 20 March 2020).
- 86 Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):893-902.
- 87 World Health Organization. Emergence of XDR-TB. Geneva, Switzerland World Health Organization 2006 (<https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np23/en>, accessed 28 February 2020).
- 88 Global Alliance for TB Drug Development. Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNiX) Maryland, United States of America U.S. National Library of Medicine. 2017 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486>, accessed 20 March 2020).
- 89 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;9(6):640-645.
- 90 United States Food and Drug Administration. Drug approval package: Pretomanid. Maryland, United States of America, U.S. Food and Drug Administration. 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm, accessed 28 February 2020).

- 91 Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(11):1553-1555.
- 92 Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *European Respiratory Journal*. 2016;48(4):1160-1170.
- 93 Organisation mondiale de la Santé. Manuel de sécurité biologique pour les laboratoires de la tuberculose (WHO/HTM/ TB/2012.11). Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/93398/9789242504637_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consulté le 20 mars 2020).
- 94 Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(6):462-470.
- 95 Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of Mycobacterium tuberculosis DNA with higher levels of rifapentine exposure. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(12):3028-3033.
- 96 Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(7):968-975.
- 97 Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9728):1798-1807.
- 98 Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(11):1700-1706.
- 99 El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *Journal of Infection* 2006;53(1):5-11.
- 100 Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000-2004. *European Respiratory Journal* 2010;36(3):584-593.
- 101 Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *European Respiratory Journal*. 2007;30(4):623-626.
- 102 Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. *Medicina*. 2006;66(5):399-404.
- 103 Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992-2002. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(10):1182-1189.
- 104 Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9(42).
- 105 Jamal L, Guibu I, Tancredi M, Ramalho M, Vasconcelos G, Cota I et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries, in Book Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. City, 2004(gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f5102280737.html, accessed).
- 106 Organisation mondiale de la Santé. *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations pour une approche de santé publique - Mise à jour 2010*. Genève, Suisse, Organisation

mondiale de la Santé, 2010 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44537/9789242599763_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consulté le 20 mars 2020).

- 107 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(8):697-706.
- 108 Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J et al. International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study, in Book International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. City, 2011(CROI conference abstracts prior to 2014 are no longer available online accessed 20 March 2020).
- 109 Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: "34% reduction in mortality in early arm", in Book Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: "34% reduction in mortality in early arm". City, 2010(www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm, accessed 20 March 2020).
- 110 Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(7):887-895.
- 111 Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1)(<http://bmcinfecdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>, accessed 2016/06/12/07:26:06).
- 112 Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *The Lancet*. 1995;345(8964):1545-1548.
- 113 Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999;93(5):552-557.
- 114 MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinlaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(9):848-854.
- 115 Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1997;1(6):509-517.
- 116 Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *The Lancet*. 2001;357(9257):664-669.
- 117 Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(6):550-554.
- 118 Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *The Lancet*. 1998;352(9137):1340-1343.
- 119 Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2002;56(1):19-21.
- 120 Akksilp S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(12):1061-1065.

- 121 Balasubramanian V, Solapure S, Gaonkar S, Mahesh Kumar KN, Shandil RK, Deshpande A et al. Effect of coadministration of moxifloxacin and rifampin on Mycobacterium tuberculosis in a murine aerosol infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(6):3054-3057.
- 122 Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(10):912-919.
- 123 Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(8):662-665.
- 124 Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(8):730-734.
- 125 Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2005;52(2):73-77.
- 126 Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Tropical Doctor*. 2006;36(3):163-165.
- 127 Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(7):762-768.
- 128 Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2007;13(3):664-669.
- 129 Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Advances in Respiratory Medicine*. 2009;77(1):11-22.
- 130 Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research*. 2009;10(1):121.
- 131 Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *International Journal of Nursing Studies*. 2009;46(3):302-309.
- 132 Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Services Research*. 2009;9(1):169.
- 133 Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2010;42(4):281-287.
- 134 Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *South African Medical Journal*. 2014;104(5):362-368.
- 135 Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(17):1179-1184.
- 136 Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120(5):1514-1519.
- 137 Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(2):137-141.
- 138 Pungrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Tropical Medicine & International Health*. 2002;7(3):271-279.

- 139 Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(5):561-566.
- 140 Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(5):544-549.
- 141 Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(3):289-292.
- 142 Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One*. 2008;3(8):e3089.
- 143 Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(2):232-237.
- 144 Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011;37(2):223-231.
- 145 Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One*. 2014;9(2):e88937.
- 146 Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One*. 2014;9(3):e92131.
- 147 Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 1994;8(8):1103-1108.
- 148 Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *BioMed Research International*. 2014;2014(Article ID 937817).
- 149 Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(2):215-221.
- 150 Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(4):458-464.
- 151 Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(5):409-413.
- 152 Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(9):S86-S91.
- 153 Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India [Notes from the Field]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(6):800-802.

- 154 Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *Journal of Health Systems Research*. 2008;2(2):1127-1134.
- 155 Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action*. 2013;3(3):230-234.
- 156 Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Tropical Medicine & International Health*. 1997;2(7):700-704.
- 157 Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Tropical Medicine & International Health*. 2003;8(3):204-210.
- 158 Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(10):1248-1254.
- 159 Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Tropical Medicine & International Health*. 2004;9(5):559-565.
- 160 Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9514):903-909.
- 161 Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and "compliance": lessons from rural Haiti. *Seminars in Respiratory Infections*. 1991;6(4):254-260.
- 162 Soares ECC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(12):1581-1586.
- 163 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(12):1360-1366.
- 164 Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63174.
- 165 Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients—a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(2):e57719.
- 166 Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2013;27(1):117-122.
- 167 Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*. 1998;114(5):1239-1243.
- 168 Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, Barnsley J, Arenovich T, van Lettow M et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implementation Science*. 2015;10(38).
- 169 Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5443.
- 170 Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(5):497-505.

- 171 Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*. 2005;72(4):375-380.
- 172 Liefoghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;3(12):1073-1080.
- 173 Baral SC, Aryal Y, Bhattra R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*. 2014;14(46).
- 174 Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *British Medical Journal* 2009;339(b4248).
- 175 Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(154).
- 176 Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Medical Journal*. 2010;51(12):957-962.
- 177 Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(6):Article no.:CD006086.
- 178 Álvarez Gordillo GdC, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2003;14(6):402-408.
- 179 Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia. *Social Science & Medicine*. 2003;56(10):2009-2018.
- 180 Dick J, Lombard C. Shared vision—A health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment [planning and practice]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1997;1(2):181-186.
- 181 Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(4):333-339.
- 182 Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(10):920-925.
- 183 Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Solmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(6):657-662.
- 184 Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(9):S48-S55.
- 185 Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TNd, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Revista de Saude Publica*. 2010;44(2):339-343.
- 186 Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(9):S92-S98.
- 187 Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(9):S80-S85.

- 188 Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2003;9(4):709-717.
- 189 Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(8):732-740.
- 190 Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution - a study from New Delhi. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2003;50:143-150.
- 191 Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(7):599-608.
- 192 van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(12):1524-1529.
- 193 Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(9):838-842.
- 194 Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(1):90-96.
- 195 Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(5):588-593.
- 196 Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home Videophones Improve Direct Observation in Tuberculosis Treatment: A Mixed Methods Evaluation. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e50155 (<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0050155>, accessed 2016/07/14/07:18:47).
- 197 Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2013;96(3):365-373.
- 198 Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Education Quarterly*. 1990;17(3):253-266.
- 199 Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique*. 2009;21(5):485-497.
- 200 Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(4):380-386.
- 201 Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical Nursing*. 2008;17(7):869-875.
- 202 Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(1):84-89.
- 203 Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: A parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. *Journal of Mobile Technology in Medicine*. 2012;1(45):23-24.
- 204 Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle*. 1981;62(2):103-112.
- 205 Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2011;42(6):1444-1451.

- 206 Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2003;9(4):702-708.
- 207 Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: A controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian Journal of Tuberculosis*. 1993;40:185-190.
- 208 Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Medical Care*. 1994;32(4):380-389.
- 209 Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(4):313-319.
- 210 Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Medicine*. 2015;12(9):e1001876.
- 211 Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health*. 2012;7(12):621.
- 212 Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;92(6):1271-1279.
- 213 Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2011;105(6):320-326.
- 214 Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(4):345-349.
- 215 Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemedicine and e-Health*. 2012;18(1):24-31.
- 216 Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. *Western Pacific Surveillance and Response*. 2013;4(1):34-38.
- 217 Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(8):1056-1064.
- 218 Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *Western Pacific Surveillance and Response Journal*. 2013;4(1):19-24.
- 219 Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infectious Diseases of Poverty*. 2012;1(1):9.
- 220 Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35(10):992-997.
- 221 Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(1):44-48.
- 222 Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *Journal of Infection*. 2010;61(3):235-243.
- 223 Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives [notes from the field]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(1):96-98.

- 224 Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: An intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Services Research*. 2011;1(11):187.
- 225 Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in T omsk, R ussia. *Addiction*. 2013;108(8):1387-1396.
- 226 Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *European Respiratory Journal* 2012;40(1):133-142.
- 227 Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *The Lancet*. 2002;359(9322):1980-1989.
- 228 Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Medicine*. 2006;3(9):e352.
- 229 Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(1):63-80.
- 230 World Health Organization. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/tb/strategy/en/>, accessed 20 March 2020).
- 231 Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(4):441-448.
- 232 Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(7):955-960.
- 233 Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(2):163-171.
- 234 Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Tropical Medicine & International Health*. 2016;21(2):176-182.
- 235 Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(2):172-178.
- 236 Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest*. 2001;120(2):343-348.
- 237 Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(8):584-593.
- 238 Boston University. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q). Maryland, United States of America U.S. National Library of Medicine 2019 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>, accessed 20 March 2020).

Tableau supplémentaire

Résumé des modifications apportées aux recommandations de l'OMS sur le traitement de la tuberculose MR-RR entre 2019 et les mises à jour actuelles

Remarque : Les lignes directrices unifiées de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante compilaient des recommandations existantes et nouvelles sur le traitement et la prise en charge de la tuberculose MR-RR et, de ce fait elles comprenaient les nouvelles recommandations publiées en 2019 et celles publiées auparavant. La mise à jour actuelle (2020) comprend deux nouvelles recommandations (Recommandations 20 et 21) et une modification mineure de la formulation d'une recommandation préexistante (Recommandation 3). La Recommandation 20 est une mise à jour d'une recommandation antérieure sur des schémas plus courts pour la tuberculose MR-RR tandis que la Recommandation 21 était fondée sur une nouvelle question PICO concernant le schéma BPAL. Les recommandations sur la durée des schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR (Recommandations 17, 18 et 19) ont été regroupées dans la section sur la composition des schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR (Recommandations 3 à 16), cependant la formulation des recommandations sur la durée reste inchangée. Toutes les autres recommandations demeurent inchangées.

Recommandations dans la mise à jour 2019	Recommandations dans la mise à jour actuelle
Section 1 : Schémas thérapeutiques pour la tuberculose résistante à l'isoniazide Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, le traitement par rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et lévofloxacine est recommandé pour une durée de 6 mois (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>).	Section 1 : Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide 1.1 Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, le traitement par rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et lévofloxacine est recommandé pour une durée de 6 mois (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>). (pas de modification)
Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres agents injectables au schéma thérapeutique (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>).	1.2. Chez les patients atteints de tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide confirmée, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres agents injectables au schéma thérapeutique (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>). (pas de modification)

Recommandations dans la mise à jour 2019

Section 2 : Composition des schémas plus longs de la tuberculose MR

Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, les trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B doivent être inclus afin de débiter le traitement avec au moins quatre antituberculeux susceptibles d'être efficaces, et qu'au moins trois médicaments soient inclus pour le reste du traitement une fois que la bédaquiline est arrêtée.⁵⁰ Si un seul ou deux produits du groupe A sont utilisés, les deux produits du groupe B doivent être inclus. Si le schéma thérapeutique ne peut pas être composé de médicaments des seuls groupes A et B, des médicaments du groupe C sont ajoutés pour le compléter (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

La kanamycine et la capréomycine ne doivent pas être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

La lévofloxacine ou la moxifloxacine doivent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous les schémas plus longs (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*).

La bédaquiline doit être incluse dans les schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 18 ans ou plus (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*). La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 6 à 17 ans (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

Recommandations dans la mise à jour actuelle

Section 3 : Schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine

3.1 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, les trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B doivent être inclus afin de débiter le traitement avec au moins quatre antituberculeux susceptibles d'être efficaces, et qu'au moins trois médicaments soient inclus pour le reste du traitement si la bédaquiline est arrêtée.¹ Si un seul ou deux produits du groupe A sont utilisés, les deux produits du groupe B doivent être inclus. Si le schéma thérapeutique ne peut pas être composé de médicaments des seuls groupes A et B, des médicaments du groupe C sont ajoutés pour le compléter (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**remplacement de « une fois que » par « si » en référence à l'arrêt de la bédaquiline**)

3.2 La kanamycine et la capréomycine ne doivent pas être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

3.3 La lévofloxacine ou la moxifloxacine doivent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous les schémas plus longs (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

3.4 La bédaquiline doit être incluse dans les schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 18 ans ou plus (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*). La bédaquiline peut également être incluse dans des schémas plus longs contre la tuberculose MR pour les patients âgés de 6 à 17 ans (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

⁵⁰ Groupe A = lévofloxacine/moxifloxacine, bédaquiline, linézolide ; Groupe B = clofazimine, cyclosérine/tétrizidone ; Groupe C = éthambutol, délamanide, pyrazinamide, imipénème-cilastatine, méropénème, amikacine (streptomycine), éthionamide/prothionamide, acide p-aminosalicylique (voir aussi Tableau 2.1).

Recommandations dans la mise à jour 2019

Le linézolide doit être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*).

La clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone peuvent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

L'éthambutol peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients de 3 ans et plus atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*).

Le pyrazinamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

L'imipénème-cilastatine ou le méropénème peuvent être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*).

Recommandations dans la mise à jour actuelle

3.5 Le linézolide doit être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification)**

3.6 La clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone peuvent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification)**

3.7 L'éthambutol peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification)**

3.8 Le délamanide peut être inclus dans le traitement des patients de 3 ans et plus atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification)**

3.9 Le pyrazinamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification)**

3.10 L'imipénème-cilastatine ou le méropénème peuvent être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation conditionnelle, certitude très faible quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification)**

Recommandations dans la mise à jour 2019

L'amikacine peut être incluse dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR âgés de 18 ans ou plus sous des schémas thérapeutiques plus longs lorsque la sensibilité a été démontrée et que des mesures adéquates pour surveiller les réactions indésirables peuvent être garanties. Si l'amikacine n'est pas disponible, la streptomycine peut la remplacer dans les mêmes conditions (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

L'éthionamide ou le prothionamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-MR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

L'acide p-aminosalicylique peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

L'acide clavulanique ne doit pas être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation forte contre l'utilisation, faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).⁵¹

Recommandations dans la mise à jour actuelle

3.11 L'amikacine peut être incluse dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR âgés de 18 ans ou plus sous des schémas thérapeutiques plus longs lorsque la sensibilité a été démontrée et que des mesures adéquates pour surveiller les réactions indésirables peuvent être garanties. Si l'amikacine n'est pas disponible, la streptomycine peut la remplacer dans les mêmes conditions (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

3.12 L'éthionamide ou le prothionamide peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

3.13 L'acide p-aminosalicylique peut être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs uniquement si la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer un schéma thérapeutique ne sont pas possibles (*recommandation conditionnelle contre l'utilisation, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

3.14 L'acide clavulanique ne doit pas être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs (*recommandation forte contre l'utilisation, faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). (**pas de modification**)

⁵¹ L'imipénème-cilastatine et le méropénème sont administrés avec de l'acide clavulanique, qui est disponible uniquement dans des formulations combinées à l'amoxicilline (amoxicilline-acide clavulanique). Lorsqu'il est inclus, l'acide clavulanique n'est pas considéré comme un agent antituberculeux supplémentaire efficace et ne doit pas être utilisé sans l'imipénème-cilastatine ou le méropénème.

Recommandations dans la mise à jour 2019

Section 3 : Durée des schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR

Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée totale de traitement de 18 à 20 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée de traitement de 15 à 17 après conversion de culture est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs contenant de l'amikacine ou de la streptomycine, une phase intensive de 6-7 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*).

Recommandations dans la mise à jour actuelle

Section 3 : Schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine

3.15 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée totale de traitement de 18 à 20 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification de la formulation, mais combinée à la section ci-dessus intitulée : Section 3: Recommandations sur l'utilisation de schémas plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine)**

3.16 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, une durée de traitement de 15 à 17 après conversion de culture est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification de la formulation, mais combinée à la section ci-dessus intitulée: Section 3: Recommandations sur l'utilisation de schémas plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine)**

3.17 Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs contenant de l'amikacine ou de la streptomycine, une phase intensive de 6-7 mois est préconisée dans la plupart des cas ; la durée peut être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*). **(pas de modification de la formulation, mais combinée à la section ci-dessus intitulée : Section 3 : Recommandations sur l'utilisation de schémas plus longs pour la tuberculose multirésistante-résistante à la rifampicine)**

Recommandations dans la mise à jour 2019	Recommandations dans la mise à jour actuelle
<p>Section 4 : Utilisation du schéma normalisé plus court pour la tuberculose MR</p> <p>Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR qui n'ont pas été traités auparavant pendant plus d'un mois avec des médicaments de deuxième intention utilisés dans le schéma plus court de la tuberculose MR ou chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones et aux produits injectables de deuxième intention a été exclue, un schéma plus court de 9 à 12 mois peut être utilisé au lieu des schémas plus longs (<i>recommandation conditionnelle, faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>).</p> <p><i>Non incluse dans les lignes directrices de 2019</i></p> <p><i>Non incluse dans les lignes directrices de 2019</i></p>	<p>Section 2 : Schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline, pour la tuberculose multirésistante et résistante et la rifampicine</p> <p>2.1 Un schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine confirmée (MR-RR) qui n'ont pas été exposés au traitement avec des médicaments antituberculeux de deuxième intention pendant plus d'un mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>). (recommandation mise à jour)</p>
<p><i>Non incluse dans les lignes directrices de 2019</i></p>	<p>Section 4 : Schéma thérapeutique bédaquiline, prétozanide et linézolide (BPAL) pour la tuberculose multirésistante avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones</p> <p>4.1. Un schéma thérapeutique d'une durée de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, prétozanide et linézolide (schéma BPAL utilisé dans l'étude Nix-TB) peut être utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle chez les patients atteints de tuberculose MR avec une résistance aux fluoroquinolones (avec ou sans résistance aux produits injectables) qui n'ont pas été exposés au préalable à la bédaquiline et au linézolide pendant plus de deux semaines (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet</i>).⁵² (nouvelle recommandation)</p>

⁵² L'étude Nix-TB était une étude de cohorte prospective de phase trois, en ouvert avec un bras de traitement qui évaluait l'innocuité, l'efficacité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques d'un schéma thérapeutique de 6 mois composé de bédaquiline, de prétozanide et de linézolide (BPAL), pouvant être étendu à 9 mois pour ceux qui ont oublié des doses ou pour les patients dont la culture restait positive ou dont la culture passait de négative à positive entre les mois 4 à 6 du traitement. Le prétozanide est une nouvelle substance chimique qui fait partie d'une classe de composés connus sous le nom de nitroimidazo-oxazines possédant une activité antituberculeuse importante et un mécanisme d'action unique. De plus amples informations sur l'étude Nix-TB sont disponibles à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>

Recommandations dans la mise à jour 2019	Recommandations dans la mise à jour actuelle
<p>Section 5 : Suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR par la culture</p> <p>Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, la réalisation d'une culture d'expectorations en plus de l'examen microscopique de frottis est recommandée pour surveiller la réponse au traitement. Il est souhaitable que la culture d'expectorations soit répétée chaque mois (<i>recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation des tests</i>).</p> <p>Section 6 : Début du traitement antirétroviral chez les patients sous schéma thérapeutique d'antituberculeux de deuxième intention</p> <p>Le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients VIH-positifs avec une tuberculose pharmacorésistante nécessitant des médicaments antituberculeux de deuxième intention, quel que soit le nombre de cellules CD4, le plus tôt possible (dans les 8 premières semaines) après le début du traitement antituberculeux (<i>recommandation forte, données de très faible qualité</i>).</p> <p>Section 7 : Chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR</p> <p>Chez les patients atteints de tuberculose RR ou de tuberculose MR, la résection pulmonaire partielle réglée (lobectomie ou résection en coin) peut être utilisée parallèlement à un schéma recommandé contre la tuberculose (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>).</p>	<p>Section 5 : Suivi de la réponse des patients au traitement de la tuberculose MR-RR par la culture</p> <p>5.1. Chez les patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs, la réalisation d'une culture d'expectorations en plus de l'examen microscopique de frottis est recommandée pour surveiller la réponse au traitement. Il est souhaitable que la culture d'expectorations soit répétée chaque mois (<i>recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de la précision des tests</i>). (pas de modification)</p> <p>Section 6 : Début du traitement antirétroviral chez les patients sous schéma thérapeutique d'antituberculeux de deuxième intention</p> <p>6.1. Le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients VIH-positifs avec une tuberculose pharmacorésistante nécessitant des médicaments antituberculeux de deuxième intention, quel que soit le nombre de cellules CD4, le plus tôt possible (dans les 8 premières semaines) après le début du traitement antituberculeux (<i>recommandation forte, données de très faible qualité</i>). (pas de modification)</p> <p>Section 7 : Chirurgie pour les patients sous traitement de la tuberculose MR</p> <p>7.1. Chez les patients atteints de tuberculose RR ou de tuberculose MR, la résection pulmonaire partielle réglée (lobectomie ou résection en coin) peut être utilisée parallèlement à un schéma recommandé contre la tuberculose MR (<i>recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données</i>). (pas de modification)</p>

Recommandations dans la mise à jour 2019

Section 8 : Soins et soutien des patients atteints de tuberculose MR-RR

Une éducation sanitaire et des conseils relatifs à la maladie et à l'observance du traitement doivent être fournis aux patients sous traitement de la tuberculose (*recommandation forte, certitude moyenne quant aux données*).

Un ensemble d'interventions sur l'observance peut être proposé aux patients sous traitement antituberculeux conjointement à la sélection d'une option adaptée d'administration du traitement. (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*).^{53, 54}

Recommandations dans la mise à jour actuelle

Section 8 : Soins et soutien des patients atteints de tuberculose MR-RR

8.1 Une éducation sanitaire et des conseils relatifs à la maladie et à l'observance du traitement doivent être fournis aux patients sous traitement de la tuberculose (*recommandation forte, certitude moyenne quant aux données*). (**pas de modification**)

8.2 Un ensemble d'interventions sur l'observance⁴ peut être proposé aux patients sous traitement antituberculeux conjointement à la sélection d'une option adaptée d'administration du traitement. (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*).⁵ (**pas de modification**)

⁵³ Les interventions sur l'observance du traitement incluent le soutien social comme le soutien matériel (p. ex. nourriture, incitations financières, frais de transport), le soutien psychologique, les aides au suivi du traitement tels que les visites à domicile ou les communications en santé numérique (p. ex. SMS, appels téléphoniques), le moniteur de médicaments et l'éducation du personnel. Les interventions doivent être sélectionnées en fonction d'une évaluation des besoins individuels du patient, des ressources du prestataire et des conditions de mise en œuvre.

⁵⁴ Les options d'administration du traitement comprennent le traitement directement observé (DOT), le DOT non quotidien, le traitement observé par vidéo (VOT) ou le traitement non supervisé.

Recommandations dans la mise à jour 2019

Une ou plusieurs des interventions suivantes sur l'observance du traitement (complémentaires et qui ne s'excluent pas mutuellement) peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux ou aux prestataires de soins de santé :

- a. aides au suivi du traitement et/ou moniteurs numériques de médicaments (*recommandation conditionnelle, très faible qualité des données*)^{55, 56} ;
- b. soutien matériel du patient (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données*)⁵⁷ ;
- c. soutien psychologique du patient (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*)⁵⁸ ;
- d. éducation du personnel (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*)⁵⁹

Recommandations dans la mise à jour actuelle

8.3 Une ou plusieurs des interventions suivantes sur l'observance du traitement (complémentaires et qui ne s'excluent pas mutuellement) peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux ou aux prestataires de soins de santé :

- a. aides au suivi du traitement et/ou moniteurs numériques de médicaments (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*)^{56, 57} ;
- b. soutien matériel du patient (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données*)⁵⁸ ;
- c. soutien psychologique⁹ du patient (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*)⁵⁹ ;
- d. éducation du personnel (*recommandation conditionnelle, faible certitude quant aux données*)¹⁰ (**pas de modification**)⁶⁰

⁵⁵ Les aides au suivi du traitement sont des moyens de communication avec le patient incluant les visites à domicile ou les services de messages (SMS) et les appels téléphoniques.

⁵⁶ Un moniteur numérique de médicaments est un appareil qui peut mesurer le temps écoulé entre chaque ouverture de la boîte à pilules. Le moniteur de médicaments peut émettre un rappel audio ou envoyer un SMS pour rappeler au patient de prendre des médicaments et enregistrer lorsque la boîte à pilules est ouverte.

⁵⁷ Le soutien matériel peut consister en nourriture ou en soutien financier, comme par exemple des repas, des paniers alimentaires, des compléments alimentaires, des bons de transport, une allocation de subsistance, une aide au logement ou un bonus financier. Ce soutien compense les coûts indirects supportés par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

⁵⁸ Le soutien psychologique peut consister en séances de conseil ou en groupes de soutien par les pairs.

⁵⁹ L'éducation du personnel peut être une formation à l'observance du traitement, des rappels sous forme de tableaux ou de graphiques, des outils pédagogiques, et des aides informatiques pour la prise de décision et les rappels.

Recommandations dans la mise à jour 2019

Les options d'administration du traitement suivantes peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux :

- a. Le traitement directement observé (DOT) en communauté ou à domicile est recommandé plutôt que le DOT en établissement ou le traitement non supervisé (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données*).
- b. Le DOT administré par des non-professionnels ou des agents de santé est recommandé plutôt que le DOT administré par les membres de la famille ou un traitement non supervisé (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).
- c. Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand les technologies de communication vidéo sont disponibles et qu'il peut être organisé et mis en œuvre par les agents de santé et les patients (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

Les patients atteints de tuberculose MR doivent être traités principalement dans des services de soins ambulatoires plutôt que dans des services d'hospitalisation (*recommandation conditionnelle, données de très faible qualité*).

Un modèle de soins décentralisé est recommandé par rapport à un modèle centralisé pour les patients sous traitement pour la tuberculose multirésistante (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

Recommandations dans la mise à jour actuelle

8.4 Les options d'administration du traitement suivantes peuvent être proposées aux patients sous traitement antituberculeux :

- a. Le traitement directement observé (DOT) en communauté ou à domicile est recommandé plutôt que le DOT en établissement ou le traitement non supervisé (*recommandation conditionnelle, certitude moyenne quant aux données*).
- b. Le DOT administré par des non-professionnels ou des agents de santé est recommandé plutôt que le DOT administré par les membres de la famille ou un traitement non supervisé (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).
- c. Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT quand les technologies de communication vidéo sont disponibles et qu'il peut être organisé et mis en œuvre par les agents de santé et les patients (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

(pas de modification)

8.5 Les patients atteints de tuberculose-MR doivent être traités principalement dans des services de soins ambulatoires plutôt que dans des services d'hospitalisation (*recommandation conditionnelle, données de très faible qualité*).

(pas de modification)

8.6 Un modèle de soins décentralisé est recommandé par rapport à un modèle centralisé pour les patients sous traitement pour la tuberculose multirésistante (*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant aux données*).

(pas de modification)



Pour plus d'informations, contactez :

Organisation mondiale de la Santé

20, avenue Appia - CH-1211 Genève-27, Suisse

Global TB Programme

Site Internet : www.who.int/tb



**Organisation
mondiale de la Santé**

