

Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose

Module 4 : Traitement

Traitement de la tuberculose
pharmacorésistante



Organisation
mondiale de la Santé

Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]

ISBN 978-92-4-001948-5 (version électronique)

ISBN 978-92-4-001949-2 (version imprimée)

© Organisation mondiale de la Santé 2021

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

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

Citation suggérée. Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <https://apps.who.int/iris/?locale-attribute=fr&>.

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 <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/publishing-policies/copyright>.

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

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

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

L'OMS 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 pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose

Module 4 : Traitement

**Traitement de la tuberculose
pharmacorésistante**

Table des matières

Remerciements.....	iv
Abréviations.....	v
1. Introduction.....	1
2. Termes couramment utilisés et principales définitions dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante.....	2
3. Principales considérations dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante	5
3.1 Accès au DST.....	5
3.2 Surveillance et gestion de la sécurité, soutien aux patients et prise en charge des comorbidités.....	7
3.3 Options dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose pharmacorésistante.....	7
4. Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide.....	10
4.1 Admissibilité.....	10
4.2 Composition et durée du schéma.....	11
4.3 Considérations liées à la mise en œuvre.....	13
4.4 Suivi du traitement.....	14
5. Le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR.....	16
5.1 Admissibilité.....	16
5.2 Composition et durée du schéma.....	18
5.3 Principaux sous-groupes.....	19
5.4 Suivi du traitement.....	21
5.5 Utilisation de schémas plus courts entièrement oraux pour la tuberculose MR modifiés dans le cadre de la recherche opérationnelle.....	22

6. Schémas thérapeutiques plus longs contre la tuberculose MR-RR	23
6.1 Admissibilité.....	25
6.2 Médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose MR.....	26
6.3 Composition des schémas plus longs de la tuberculose MR.....	36
6.4 Utilisation prolongée de la bédaquiline et utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide.....	42
6.5 Posologie des composants du schéma plus long de la tuberculose MR.....	42
6.6 Durée des schémas plus longs de la tuberculose MR.....	43
6.7 Principaux sous-groupes.....	44
6.8 Suivi du traitement.....	45
7. La bédaquiline, prêtomanide et linézolide (BPaL) pour la tuberculose multirésistante avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones	47
7.1 Admissibilité.....	48
7.2 Composition et durée du schéma.....	49
7.3 Principaux sous-groupes.....	51
7.4 Considérations liées à la mise en œuvre.....	52
7.5 Suivi du traitement.....	54
8. Compléments au traitement de la tuberculose MR	59
8.1 Chirurgie dans le traitement de la tuberculose MR-UR.....	59
8.2 Utilisation des corticostéroïdes.....	60
8.3 Utilisation d'immunomodulateurs.....	61
8.4 Traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR infectés par le VIH.....	61
9. Soutien aux patients pour permettre l'observance du traitement	63
10. Mise en œuvre programmatique des schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR	65
Références bibliographiques	69
Annexe I : Dosage par tranche de poids pour les médicaments utilisés dans les schémas de la tuberculose multirésistante, adultes et enfants	77



Remerciements

Ce manuel opérationnel a été élaboré par Fuad Mirzayev, Linh Nguyen, Medea Gegia et Kerri Viney, sous la direction générale de Matteo Zignol et Tereza Kasaeva. Ont également contribué Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Alexei Korobitsyn, Annemieke Brands, Sabine Verkuijl et Annabel Baddeley au Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS.

Le Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS remercie pour leur contribution tous les experts et examinateurs qui ont participé à l'élaboration du présent manuel opérationnel. Le groupe d'examen externe était composé des personnes suivantes : Vineet Bhatia (OMS SEARO, Inde), Charles Daley (National Jewish Health, États-Unis), Christopher Gilpin (OIM, Suisse), Rafael Laniado Laborin (Programme national de lutte contre la tuberculose, Mexique), Ben Marais (The University of Sydney School of Medicine, Australie), YaDiul Mukadi (USAID, États-Unis d'Amérique), Mamel Quelapio (KNCV, Philippines), Maria Rodriguez (Programme national de lutte contre la tuberculose, République dominicaine), Sarabjit Singh Chadha (FIND, Inde), Fraser Wares (KNCV, Pays-Bas) et Askar Yediilbayev (OMS EURO, Danemark).

Les personnes et organisations suivantes ont contribué à l'examen du manuel en répondant à l'appel public à commentaires pour le projet de Chapitre 5 du Companion Handbook to the WHO Guidelines on Management of Drug-Resistant Tuberculosis en juillet 2019 : Jay Achar (MSF, Belgique), Muhammad Asif (conseiller technique du Programme national de lutte contre la tuberculose, Myanmar), Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Suisse), Vineet Bhatia (OMS SEARO), Inde), Yuliya Chorna (TB Europe Coalition, Ukraine), Kelly Dooley (Johns Hopkins University School of Medicine, États-Unis), Magdy Fawzy (Programme national de lutte contre la tuberculose, Égypte), Abdul Ghafoor (Programme national de lutte contre la tuberculose, Pakistan), Elmira Gurbanova (Clinique pulmonaire, Université de Tartu, Estonie), Edwin H. Herrera Flores (Société péruvienne de pneumologie, Pérou), Domingo Juan Palmero (Hôpital F.J. Muniz, Argentine), Gary Maartens (Université du Cap, Afrique du Sud), Lawrenceua Mgbaw (St Joseph's Healthcare Hamilton, Canada), Ignacio Monedero- Recuero (L'Union, France), Ernesto Montoro (OMS AMRO, États-Unis), Suneetha Narreddy (Apolo Hospitals, Inde), Alberto Piubello (L'Union, Niger), Maria Rodriguez (Programme national de lutte contre la tuberculose, République dominicaine), Alena Skrahina (Programme national de lutte contre la tuberculose, Bélarus), Shenjie Tang (Hôpital thoracique de Beijing, Chine), Hoang Thanh Thuy (Programme national de lutte contre la tuberculose, Viet Nam), Ye Tun (Hôpital général de Thingankyun, Myanmar), Francis Varaine (MSF, France), Recherche et développement interactifs (Pakistan), KNCV (Pays-Bas), Partners In Health (États-Unis d'Amérique), The Sentinel Project, Treatment Action Group (États-Unis d'Amérique) et USAID (États-Unis d'Amérique).

La conception et la mise en page de ce manuel opérationnel ont été rendues possibles grâce au financement fourni par USAID et Unitaid.

Abréviations

aDSM	système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux
EI	événement indésirable
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
ORa	odds ratio ajusté
TAR	traitement antirétroviral
ARV	médicament antirétroviral
ASAT	aspartate aminotransférase
BPaL	schéma composé de bédaquiline, prétomanide et linézolide pendant 6 à 9 mois
SNC	système nerveux central
LCR	liquide céphalorachidien
DOT	traitement directement observé
DST	test de sensibilité aux médicaments
ECG	électrocardiographie
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
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
Tuberculose Hr	tuberculose confirmée sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide
DIP	données individuelles des patients
LPA	hybridation inverse sur bandelette (<i>line probe assay</i> en anglais)
ITL	infection tuberculeuse latente
Tuberculose MR	tuberculose multirésistante
Tuberculose MR-RR	Tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine
MGIT	tube indicateur de croissance mycobactérienne
CMI	concentration minimale inhibitrice
PNLT	programme national de lutte contre la tuberculose
PAS	acide para-aminosalicylique
IP	inhibiteur de la protéase
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
VOT	traitement sous observation vidéo
OMS	Organisation mondiale de la Santé
Tuberculose UR	Tuberculose ultrarésistante

1. Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré ce *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose* en vue de donner des conseils pratiques pour compléter les dernières *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose, traitement de la tuberculose pharmacorésistante* (ci-après désignées « Lignes directrices unifiées de l'OMS »). Ce document donne des informations sur le choix et la conception des schémas pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante, y compris la tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine (MR-RR) et la tuberculose confirmée sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide (Hr) (1).

Les stratégies décrites dans ce module reposent principalement sur les dernières recommandations de l'OMS (1-3), qui ont été formulées par les groupes d'élaboration de lignes directrices (GDG) à l'aide de l'approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (4). Toutefois, dans de nombreux cas, les recommandations n'avaient pas le niveau de détail clinique et programmatique nécessaire à la mise en œuvre. Ce module complète les lignes directrices par des conseils pratiques fondés sur les meilleures pratiques et les connaissances dans des domaines tels que la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la microbiologie, la pharmacovigilance ainsi que la gestion clinique et programmatique.

2. Termes couramment utilisés et principales définitions dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante

Cette section comprend une brève description de certains des principaux termes utilisés dans ce module et ailleurs.

Le **test de sensibilité aux médicaments** (DST) désigne le test *in vitro* qui utilise des techniques moléculaires génotypiques pour détecter les mutations conférant une résistance ou des méthodes phénotypiques pour déterminer la sensibilité à un médicament (5, 6).

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

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 à l'isoniazide ou résistantes (dans ce cas on parle de tuberculose MR), ou résistantes à d'autres médicaments antituberculeux de première ou deuxième intention.

La **tuberculose multirésistante (MR)** est due à des souches de *M. tuberculosis* qui sont résistantes au moins à l'isoniazide et à la rifampicine.

La **tuberculose multirésistante ou résistance à la rifampicine (MR-RR)** est le terme utilisé dans le présent manuel et ailleurs pour regrouper les cas de tuberculose MR et de tuberculose RR ; les cas de tuberculose MR et de tuberculose RR sont admissibles à un traitement par des schémas de tuberculose MR. Le terme tuberculose MR-RR désigne généralement tous les patients touchés soit par la tuberculose MR soit par la tuberculose RR.

Le **traitement de la tuberculose MR** fait référence aux options thérapeutiques pour les patients atteints de tuberculose MR.

La **tuberculose ultrarésistante (UR)** est une 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.¹

¹ La définition actuelle de la tuberculose UR peut changer, en raison du retrait progressif des produits injectables, de la probabilité de formes de résistance qui correspondent davantage aux schémas thérapeutiques présents et futurs ainsi que des progrès en matière de méthodes diagnostiques et de tests de sensibilité aux médicaments. Les modifications de la définition de la tuberculose UR feront l'objet d'une future consultation d'experts 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 et 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 **tuberculose étendue (ou avancée)** désigne la présence d'un syndrome cavitaires bilatéral ou de lésions étendues du parenchyme sur la radiographie thoracique. Chez les enfants de moins de 15 ans, la maladie avancée se définit généralement par la présence de cavités ou d'une atteinte bilatérale sur la radiographie thoracique.

La **tuberculose extrapulmonaire sévère** fait référence à la présence de tuberculose miliaire ou de méningite tuberculeuse. Chez les enfants de moins de 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) (7).

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

Un **schéma thérapeutique plus court de la tuberculose MR** fait référence à un traitement de la tuberculose MR-RR d'une durée inférieure à 12 mois, qui est en grande partie normalisé.

Les **schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR** sont utilisés pour le traitement de la tuberculose MR-RR, durent au moins 18 mois et sont conçus en utilisant un classement selon un principe hiérarchique des médicaments recommandés pour inclure un nombre minimum d'antituberculeux considérés comme efficaces en fonction des formes de pharmacorésistance ou des antécédents des patients.

Le **traitement empirique** désigne le fait de commencer le traitement avant la confirmation en laboratoire du modèle de pharmacorésistance. Les schémas empiriques peuvent être *normalisés* (la composition et la durée sont en grande partie fixes) ou *personnalisés* (c'est-à-dire adaptés à la situation épidémiologique locale ou aux besoins spécifiques d'un patient ou d'un groupe de patients particulier).² En général, plus on dispose d'informations sur le modèle de résistance aux médicaments, moins un schéma est considéré comme un traitement empirique et plus il y a de chances que le traitement soit efficace sans exposer les patients à des médicaments inutiles peu susceptibles d'être efficaces. Par conséquent, disposer de la gamme complète des tests moléculaires rapides permet de placer les patients sur un schéma définitif avec une forte probabilité de guérison.

La **probabilité d'efficacité** d'un médicament est généralement évaluée sur la base d'un ou plusieurs des éléments suivants : sensibilité confirmée chez le patient ; sensibilité confirmée chez le cas source présumé ; aucune résistance connue à un autre médicament ayant une résistance croisée avec celui-ci ; rare utilisation du médicament dans une zone géographique (éventuellement corroborée par de faibles niveaux de résistance aux médicaments à partir des activités de surveillance) ; et pas d'utilisation antérieure du médicament dans un schéma qui n'a pas guéri le patient.³

² Par exemple, un schéma empirique de tuberculose MR peut être utilisé chez un patient avec une tuberculose diagnostiquée qui est un contact étroit d'un patient atteint de tuberculose MR-RR et dont le diagnostic de tuberculose MR-RR n'est pas encore confirmé par un test, ou chez un patient avec une tuberculose MR-RR confirmée qui attend toujours le test de sensibilité aux médicaments de deuxième intention (par ex. les résultats de l'hybridation inverse sur bandelette pour l'identification de la résistance à la fluoroquinolone). Chez certains patients (par ex. les enfants ou ceux qui sont exposés à un cas confirmé de tuberculose MR-RR), il n'est pas toujours possible d'établir un diagnostic définitif, et l'adoption d'un traitement empirique serait la meilleure option pour leur pronostic.

³ En cas d'incertitude concernant l'efficacité d'un médicament, il peut tout de même être inclus dans le schéma, mais il doit être considéré comme surnuméraire au nombre de médicaments nécessaires (généralement un minimum d'au moins quatre médicaments efficaces au début du traitement). En cas d'incertitude concernant l'efficacité, un jugement clinique est souvent nécessaire pour décider si un médicament est « susceptible d'être efficace » et si le bénéfice de son inclusion l'emporte sur une toxicité ou une charge médicamenteuse supplémentaire ou autres inconvénients.

L'utilisation hors RCP (résumé des caractéristiques du produit) fait référence à l'utilisation d'un produit pharmaceutique pour une indication, une classe d'âge, une posologie, une durée ou une voie d'administration différente de ce qui a été approuvé par une autorité nationale de réglementation des médicaments (8). Plusieurs produits (p. ex. fluoroquinolones, clofazimine et linézolide) sont utilisés hors RCP pour le traitement de la tuberculose MR. Toutefois, étant donné que l'on a recueilli suffisamment de données sur leur efficacité et leur innocuité dans le traitement de la tuberculose à ce jour, leur utilisation n'est plus considérée comme hors RCP. La décision d'utiliser des médicaments hors RCP repose généralement sur le jugement clinique, lorsque les cliniciens tablent sur un meilleur traitement pour les patients en utilisant les médicaments en dehors de ce qui est prescrit par les autorités nationales de réglementation des médicaments. Cela a été le cas avec l'utilisation de la bédaquiline ou du délamanide au-delà de 6 mois (voir la Section 6 de ce module).

Un **évènement indésirable** est une manifestation fâcheuse d'ordre médical pouvant survenir chez un patient tuberculeux lors d'un traitement avec un produit pharmaceutique, mais qui n'a pas nécessairement de lien de cause à effet avec le traitement.

Un **évènement indésirable grave** est un évènement indésirable dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, une invalidité durable ou importante ou une anomalie congénitale. Sont inclus les évènements indésirables graves qui n'entraînent pas immédiatement l'un de ces résultats, mais qui nécessitent une intervention pour empêcher qu'ils ne surviennent. Les évènements indésirables graves peuvent nécessiter une mesure drastique, comme l'arrêt du médicament soupçonné d'en être la cause.

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 (9). Aux fins du présent document, cette recherche peut également être décrite comme une recherche appliquée visant à développer la base de données essentielles sur laquelle se fonde l'adoption efficace, durable et intégrée des interventions dans un système de santé, dans le but d'améliorer la santé ou les résultats des patients. Elle porte sur les lacunes dans les connaissances entre l'efficacité et la pratique actuelle pour réaliser les progrès les plus importants dans la lutte contre les maladies (10). La recherche opérationnelle fournit également aux décideurs des informations leur permettant d'améliorer les performances de leurs programmes de santé (11).

3. Principales considérations dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante

3.1 Accès au DST

Les lignes directrices actuelles pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante soulignent la nécessité d'avoir accès à un DST fiable, de qualité garantie, fourni par les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose (PNLT) et les laboratoires associés, afin d'orienter l'utilisation des schémas recommandés par l'OMS. Les tests moléculaires rapides permettent de plus en plus aux PNLT de détecter la tuberculose MR-RR et d'autres types de résistance et d'utiliser les résultats pour guider les décisions thérapeutiques (12, 13) (voir aussi les Sections 4 à 7). C'est pourquoi ils doivent être disponibles et accessibles, afin de garantir la réalisation d'un DST au moins pour la rifampicine et les fluoroquinolones, ce test étant essentiel pour choisir le schéma initial le plus adapté. Si les PNLT renforcent leurs capacités pour garantir l'accès au DST, ils doivent également renforcer les capacités d'un système de surveillance afin de déterminer la prévalence locale des souches de tuberculose pharmacorésistantes et de guider la gestion du programme. Seule une surveillance adaptée permet d'obtenir ces informations précises, que ce soit sur la base de données du DST systématique chez les patients tuberculeux (c.-à-d. une surveillance continue) ou d'enquêtes spéciales représentatives de l'ensemble de la population de patients tuberculeux (c.-à-d. des enquêtes sur la résistance aux médicaments) (14). Les données de surveillance de la résistance aux antituberculeux au niveau local doivent fournir des estimations précises de la fréquence de la résistance au moins à la rifampicine et à l'isoniazide chez les nouveaux patients, et aux fluoroquinolones pour les cas de tuberculose MR-RR, ainsi que des informations sur la fréquence de la résistance dans les sous-groupes de cas de retraitement (par exemple, récurrence ou échec après un schéma antituberculeux de première intention et retour d'un patient perdu de vue). Certaines enquêtes sur la pharmacorésistance utilisent désormais la résistance à la rifampicine comme principal indicateur cible, étant donné que tous les cas de tuberculose RR sont admissibles à un traitement de la tuberculose MR (1, 15).

L'OMS recommande l'utilisation du DST moléculaire rapide homologué comme test initial pour détecter la pharmacorésistance avant de débuter le traitement approprié pour tous les patients tuberculeux, y compris les nouveaux patients et ceux ayant déjà été traités par des antituberculeux. La pharmacorésistance étant de plus en plus reconnue et les tests moléculaires rapides plus accessibles, les programmes sont plus nombreux à tester au moins la résistance à la rifampicine au début du traitement antituberculeux. Outre le test Xpert MTB/RIF® pour la rifampicine, l'hybridation inverse sur bandelette (LPA) permet de détecter des mutations couramment associées à la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide, aux fluoroquinolones et aux produits injectables de deuxième intention. À ce jour, il n'existe aucun test moléculaire rapide pour l'éthambutol ou le pyrazinamide. Les résultats de la LPA sont généralement disponibles en quelques jours et peuvent donc être utilisés pour décider du schéma initial pour le traitement de la tuberculose Hr, ou d'autres formes de tuberculose monorésistante ou polyrésistante. En plus d'être rapide, la LPA peut également donner des informations sur les modèles de mutation, qui peuvent avoir une incidence sur le choix du traitement (par exemple,

en cas de mutation *inhA* seule, il est probable que l'isoniazide puisse rester efficace à forte dose, alors que si la mutation concerne uniquement *katG* ou à la fois *inhA* et *katG*, l'isoniazide n'est plus efficace, même à forte dose). Si la résistance à la rifampicine est détectée, des tests moléculaires rapides de résistance à l'isoniazide et aux fluoroquinolones doivent être effectués rapidement, afin de guider la prise de décision sur le schéma à utiliser pour le traitement (16). Les tests moléculaires rapides pour la rifampicine et la fluoroquinolones sont largement disponibles ; les pays ont acquis de l'expérience en matière d'utilisation de ces tests rapides, et les principaux donateurs soutiennent l'accès à ces tests si nécessaire. Les méthodes moléculaires rapides disponibles dans le commerce (par ex. LPA de deuxième intention) détectent environ 85 % des isolats résistants aux fluoroquinolones (13). Le DST basé sur la culture pour les fluoroquinolones doit être envisagé quand la prévalence de la résistance à ces médicaments est élevée, ou quand la résistance est suspectée malgré des tests moléculaires négatifs.

Les programmes des pays doivent œuvrer à la mise en place du DST pour tous les antituberculeux pour lesquels il existe désormais des méthodes fiables et reproductibles bien établies (par exemple la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine, le délamanide et le pyrazinamide). Les concentrations critiques pour plusieurs médicaments ont été établies pour la première fois (bédaquiline, délamanide, clofazimine et linézolide) ou révisées (fluoroquinolones) lors d'une consultation technique de l'OMS en 2017 (17). S'il est disponible, le séquençage ciblé ou entier du génome (ou le séquençage du gène *pncA*) sera utilisé comme méthode de référence pour détecter la résistance au pyrazinamide. La sensibilité à l'éthionamide/prothionamide peut être déduite en partie des résultats des tests moléculaires pour la résistance à l'isoniazide (c'est-à-dire la présence de mutations dans la région promotrice du gène *inhA*) en utilisant la LPA. Le DST phénotypique pour la cyclosérine/térizidone, l'éthambutol, l'éthionamide/prothionamide, l'imipénème/méropénème ou l'acide p-aminosalicylique n'est pas systématiquement recommandé car les résultats peuvent manquer de fiabilité (16).

L'incapacité à effectuer systématiquement un DST chez tous les patients malgré tous les efforts ne doit pas empêcher de placer un patient sous un schéma de la tuberculose MR pouvant lui sauver la vie ; mais elle doit toujours être considérée dans le contexte du risque de prescrire un traitement inefficace et d'amplifier la résistance aux médicaments, réduisant ainsi la probabilité d'obtenir un résultat thérapeutique positif. Si le DST pour les médicaments antituberculeux de deuxième intention n'est pas encore disponible, le clinicien ou l'administrateur du programme de lutte contre la tuberculose doit estimer la probabilité d'efficacité des médicaments utilisés, en fonction de la prise d'antituberculeux de deuxième intention par le patient dans le passé, du modèle de résistance aux médicaments du cas contact ou du cas index et des récentes données représentatives de surveillance de la résistance aux médicaments. Ainsi, les antécédents cliniques fiables d'exposition aux antituberculeux de deuxième intention doivent être pris en compte lors de la conception d'un schéma thérapeutique, mais ne doivent pas être la principale source de données pour guider le jugement clinique. Pour les patients pédiatriques, il n'est pas toujours possible d'obtenir un résultat de DST, en raison de la difficulté d'obtenir un échantillon adéquat ou de l'absence de confirmation bactériologique ; par conséquent, la conception du traitement repose généralement sur le modèle de pharmacorésistance du cas indicateur. En l'absence de DST individuel, les données sur la surveillance de la population sont essentielles pour éclairer le choix et la conception des schémas thérapeutiques pour la tuberculose MR. En plus des données de surveillance de la résistance aux antituberculeux, il est important pour les praticiens de connaître les médicaments souvent utilisés dans un site géographique donné ou des groupes de patients. Si le DST n'est pas systématiquement disponible pour chaque patient, il est possible de stocker des isolats de *M. tuberculosis* recueillis au début du traitement ou pendant le suivi pour effectuer le séquençage du génome entier en cas d'échec thérapeutique.

Les résultats du DST sont généralement utilisés pour guider le choix de la chimiothérapie dans les schémas pour la tuberculose et la tuberculose MR. Lorsqu'il est basé sur des travaux de laboratoire de qualité garantie en externe, le DST pour l'isoniazide, la rifampicine et les fluoroquinolones est surtout utile à des fins cliniques. Les méthodes pour le DST phénotypique – sur le tube indicateur de croissance des mycobactéries (MGIT) – pour la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine, le pyrazinamide et le

délamanide ont également été validées (16, 17). Les mutations dans la région promotrice du gène *inhA* sont détectées par la LPA de première intention ; ces mutations confèrent une résistance aux thioamides. La mise en œuvre et l'utilisation rapides de ces méthodes sont nécessaires pour assurer la gestion des antimicrobiens, afin d'accompagner la transition vers de nouveaux schémas. Une méthode normalisée de DST pour le prêtomanide est en phase de développement et sera disponible prochainement. La capacité de tester au moins la bédaquiline et le linézolide devrait être définie comme une priorité ; toutefois, l'adoption et la mise en œuvre des schémas (conformément aux récentes recommandations de l'OMS) peuvent et doivent se poursuivre pendant la mise en place de ces capacités de DST.

Le DST phénotypique pour l'éthambutol, l'éthionamide et le prothionamide peut être inexact et ne pas être reproductible, en particulier dans les structures qui ne disposent pas de l'assurance de la qualité externe appropriée. De plus, aucune méthode de DST convenue n'a été définie pour d'autres médicaments de deuxième intention (p. ex. cyclosérine/térizidone, imipénème-cilastatine/méropénème et PAS) (16).

Malgré quelques incertitudes au sujet du DST, les PNLT doivent s'efforcer de tester la résistance aux médicaments et de limiter au minimum le traitement empirique. La réponse clinique du patient au traitement doit toujours faire l'objet d'une étroite surveillance. En cas de mauvaise réponse au traitement, il convient d'envisager une résistance non diagnostiquée, ou d'autres explications pour l'échec de la réponse (p. ex. observance du traitement insuffisance ou irrégulière, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire [IRIS] ou présence de comorbidités) (18).

3.2 Surveillance et gestion de la sécurité, soutien aux patients et prise en charge des comorbidités

Tous les traitements administrés doivent être conformes aux normes recommandées par l'OMS, notamment les soins et le soutien centrés sur le patient, le consentement éclairé si nécessaire, les principes de bonnes pratiques cliniques, le système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux (aDSM) et le suivi régulier des patients pour évaluer l'efficacité du schéma. Les soignants doivent offrir un suivi clinique et bactériologique rigoureux pour évaluer la réponse au traitement antituberculeux, avec un appui de laboratoire général pour surveiller et prendre en charge les événements indésirables et les comorbidités. Le soutien social est essentiel pour permettre l'observance du traitement (5). Certains éléments de programmes (p. ex. aDSM) (5, 19) sont recommandés pour tous les patients, quel que soit leur schéma pour la tuberculose MR. Un calendrier adapté des tests de laboratoire et examens cliniques doit être inclus dans le plan de traitement du patient afin d'identifier les événements indésirables (5). Dans certaines structures où l'aDSM ne serait pas entièrement mis en œuvre et les lignes directrices nationales pas totalement mises à jour, les patients ne doivent pas attendre que les éléments du programme soient en place pour bénéficier d'interventions pouvant sauver des vies. Les lignes directrices unifiées de l'OMS réaffirment le rôle essentiel soutien aux patients pour une bonne observance et de meilleurs résultats (7).

3.3 Options dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose pharmacorésistante

Les notations des schémas utilisées dans les tableaux et tout au long de ce document indiquent le nombre de mois pendant lesquels une association de médicaments est utilisée et, si certains médicaments sont utilisés pour une durée différente, un indice figure entre parenthèses.

Voici des exemples de notations de schéma :

- Schéma pour la tuberculose résistante à l'isoniazide : **6 (H)REZ-Lfx** (schéma thérapeutique de 6 mois composé de rifampicine, d'éthambutol, de pyrazinamide et de lévofloxacine. L'isoniazide peut être ajouté si une ADF de 4 médicaments (HREZ) est utilisée).
- Schéma plus court pour la tuberculose MR-RR : **4–6 Bdq_(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E** (schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline).
- Schéma plus court pour la tuberculose MR-RR avec une résistance à la quinolone : **6–9 Bdq-Pa-Lzd** (schéma thérapeutique de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide – schéma BPaL).
- Schéma plus long pour la tuberculose MR-RR : **18 Bdq_(6m)-Lfx/Mfx-Lzd-Cfz** (schéma thérapeutique de 18 mois composé de bédaquiline pendant les 6 premiers mois et de lévofloxacine ou de moxifloxacine, linézolide, clofazimine pendant 18 mois).

L'isoniazide est l'un des composants les plus importants des schémas thérapeutiques contre la tuberculose de première intention. Les patients atteints de tuberculose Hr qui sont traités avec un schéma 2HREZ/4HR présentent un risque beaucoup plus élevé d'échec thérapeutique, de rechute ou d'acquisition d'une résistance supplémentaire que ceux qui ont une tuberculose sensible aux médicaments.⁴ L'acquisition de la tuberculose MR est une conséquence grave d'un traitement inadapté de la tuberculose Hr, étant donné qu'elle nécessiterait un traitement beaucoup plus long avec un plus grand nombre de médicaments de deuxième intention. **Un schéma de 6 mois avec rifampicine, éthambutol, pyrazinamide et lévofloxacine 6(H)REZ-Lfx est l'option thérapeutique recommandée pour les patients avec une tuberculose Hr et une tuberculose sensible à la rifampicine confirmées.** Le schéma 6(H)REZ est prescrit pour les patients atteints de tuberculose Hr pour lesquels la sensibilité à la rifampicine est inconnue et la lévofloxacine ne peut pas être utilisée, ou pour les patients atteints de tuberculose Hr avec une résistance à la fluoroquinolone, une intolérance à la lévofloxacine ou d'autres contre-indications.

Pour les patients atteints de tuberculose MR-RR sans exposition préalable à des médicaments de deuxième intention pendant plus d'un mois, sans résistance aux fluoroquinolones et sans tuberculose-maladie étendue ou tuberculose extrapulmonaire sévère, l'option thérapeutique privilégiée est un **schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline (4–6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E).**⁵ Dans les contextes de forte probabilité de résistance à d'autres médicaments du schéma (ou chez les patients avec une résistance confirmée à d'autres médicaments), d'autres modifications du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline, en utilisant les groupes prioritaires des antituberculeux de deuxième intention, peuvent être mises en œuvre dans le cadre de la recherche opérationnelle. Cependant, l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de ces modifications apportées aux schémas de moins de 12 mois sont inconnues et doivent donc être évaluées dans des conditions de recherche opérationnelle (7). Un schéma plus long peut être privilégié pour ces patients dans certaines situations.

Les patients atteints de tuberculose MR-RR présentant une tuberculose étendue, des formes sévères de tuberculose extrapulmonaire, une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou qui ont été exposés à un traitement par des médicaments de deuxième intention pendant plus d'un mois bénéficieront d'un **schéma plus long personnalisé** conçu en utilisant les groupes prioritaires de médicaments recommandés dans les lignes directrices unifiées de l'OMS (Tableau 6.1).

Le **schéma thérapeutique de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide (BPaL)** peut être utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle chez les patients atteints de tuberculose MR-RR avec une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones qui n'ont

⁴ Le schéma 2HREZ/4HR correspond à la prise d'isoniazide, de rifampicine, d'éthambutol et de pyrazinamide quotidiennement pendant 2 mois, puis quatre mois d'isoniazide et de rifampicine.

⁵ La bédaquiline est utilisée pendant 6 mois. Lévofloxacine/moxifloxacine, éthionamide, éthambutol, isoniazide (forte dose), pyrazinamide et clofazimine sont utilisés pendant 4 mois (avec la possibilité de prolonger à 6 mois si le frottis du patient reste positif à l'issue des 4 mois), suivis de 5 mois de traitement avec lévofloxacine/moxifloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide.

pas été exposés au préalable à la bédaquiline ou au linézolide (défini comme <2 semaines). Ce schéma ne peut pas être envisagé pour une utilisation programmatique à l'échelle mondiale tant que des données supplémentaires sur son efficacité et son innocuité n'auront pas été obtenues. Cependant, lorsque, pour certains patients, il n'est pas possible de concevoir un schéma efficace sur la base des recommandations existantes, il peut être envisagé en dernier recours dans des conditions programmatiques (en dehors de la recherche opérationnelle). Cette mise en œuvre nécessite des normes élevées de surveillance de la réponse au traitement et des événements indésirables, ainsi qu'un soutien efficace aux patients.

Les décisions concernant les schémas thérapeutiques appropriés doivent être prises en fonction de l'efficacité probable, de l'innocuité, des préférences des patients et du jugement clinique, en tenant compte également des résultats des tests de sensibilité, des antécédents de traitement des patients ainsi que de la gravité et du site de la maladie.

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

L'OMS a publié en 2018 ses premières lignes directrices fondées sur des données probantes pour le traitement de la tuberculose Hr en utilisant l'approche GRADE (7). Ces lignes directrices reposent sur les deux recommandations suivantes :

Recommandation 1.1 Chez les patients atteints de tuberculose confirmée sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide, 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)

Recommandation 1.2 Chez les patients atteints de tuberculose confirmée sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide, il n'est pas recommandé d'ajouter la streptomycine ou d'autres produits injectables au schéma thérapeutique.

(recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet)

Les recommandations formulées étaient conditionnelles (4), avec une très faible certitude quant aux données.

Le schéma de base peut être résumé comme suit :

Schéma tuberculose Hr : 6(H)REZ-Lfx

Tous les médicaments de ce schéma doivent être pris quotidiennement pendant 6 mois. Lorsque des associations à dose fixe sont utilisées, l'isoniazide est inclus mais n'est pas obligatoire pour le schéma. Si la lévofloxacine ne peut pas être utilisée pour cause de résistance ou intolérance aux fluoroquinolones ou d'autres contre-indications à l'utilisation de la fluoroquinolone, le schéma 6(H) REZ peut être prescrit quotidiennement pendant 6 mois.

4.1 Admissibilité

Le schéma pour la tuberculose Hr est recommandé une fois que la résistance à l'isoniazide a été confirmée et la résistance à la rifampicine exclue. La résistance à la rifampicine doit être exclue par des tests moléculaires rapides (p. ex. Xpert MTB/RIF) avant d'utiliser la lévofloxacine, et ce pour éviter de traiter la tuberculose MR-RR avec un schéma inadapté. L'idéal est d'effectuer également un DST pour les fluoroquinolones et le pyrazinamide.

Il n'est pas conseillé de prescrire un schéma pour la tuberculose Hr à moins que la résistance à l'isoniazide ne soit confirmée ou fortement suspectée (par ex. patient avec une tuberculose confirmée

qui a été en contact étroit avec un cas attesté de tuberculose Hr). Cela permettra d'éviter l'utilisation inutile de la lévofloxacine et l'exposition prolongée au pyrazinamide chez les patients tuberculeux qui peuvent être guéris avec un schéma 2HREZ/4HR. Une fois le schéma pour la tuberculose Hr mis en route, si les résultats du DST initial révèlent une sensibilité à l'isoniazide, le schéma peut être modifié de sorte que le patient puisse terminer un traitement de la tuberculose de première intention.

Les recommandations s'appliquent à la fois aux adultes et aux enfants, y compris les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Ainsi, le dépistage du VIH et le traitement des PVVIH par un traitement antirétroviral (TAR) sont importants, l'objectif étant de débiter le TAR dans les 8 semaines suivant le début du traitement de la tuberculose (quel que soit le nombre de CD4), ou dans les 2 premières semaines chez les patients fortement immunodéprimés (par ex. nombre de CD4 <50 cellules/mm³) (20). Le schéma peut également être efficace chez les patients atteints de tuberculose Hr extrapulmonaire ; toutefois, il est conseillé de consulter les spécialistes concernés.

Le traitement de la tuberculose Hr devrait débiter si l'une des situations suivantes :

- La tuberculose Hr est confirmée et la résistance à la rifampicine est exclue avant le début du traitement antituberculeux – dans ce cas, le schéma 6(H)REZ-Lfx est mis en route immédiatement. En cas de forte présomption (par exemple contact étroit avec un cas source de tuberculose Hr confirmée), mais de résultats du DST toujours en attente, le schéma peut être introduit. Si les résultats du DST indiquent finalement une sensibilité à l'isoniazide, la lévofloxacine est interrompue et le patient continue le traitement pour terminer un schéma 2HREZ/4HR ; ou
- La tuberculose Hr est diagnostiquée après le début du traitement avec le schéma 2HREZ/4HR (ceci inclut les patients pour lesquels la résistance à l'isoniazide n'a pas été diagnostiquée au début ou qui ont développé cette résistance alors qu'ils étaient sous traitement de première intention) – dans ce cas, un test moléculaire rapide pour la résistance à la rifampicine doit être réalisé (ou réitéré). Une fois la résistance à la rifampicine exclue, une cure complète de 6 mois de (H)REZ-Lfx 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. Une résistance mise en évidence pendant le traitement constitue un défi pour le clinicien, car les résultats risquent de ne plus refléter la sensibilité aux médicaments de la population bactérienne actuelle, étant donné qu'un schéma inadéquat – parfois une monothérapie fonctionnelle – peut avoir favorisé l'acquisition d'une résistance supplémentaire dans l'intervalle. La découverte d'une résistance à un produit doit inciter le clinicien à refaire un DST pour les autres produits du schéma. L'exemple dans l'Encadré 4.1 illustre une situation typique qui pourrait survenir.

4.2 Composition et durée du schéma

La durée du traitement de la tuberculose Hr est déterminée par la nécessité de suivre un schéma contenant de la fluoroquinolone pendant 6 mois. Cela signifie que, lorsque la tuberculose Hr est diagnostiquée *après* la mise en route d'un schéma de première intention, les médicaments associés (HREZ) seront au final administrés pendant plus de 6 mois.

Chez les patients atteints de tuberculose cavitaire avec une positivité persistante pour le frottis et la culture d'expectorations, il est possible d'envisager la prolongation du schéma (H)REZ-Lfx au-delà de 6 mois au cas par cas. La prolongation du traitement augmente le risque de toxicité, en particulier du pyrazinamide et de l'éthambutol, qui ne sont généralement prescrits que pendant 2 mois dans le schéma de première intention de la tuberculose. Les données examinées pour les lignes directrices de l'OMS sur la tuberculose Hr n'ont pas permis de formuler une recommandation visant à limiter la durée du pyrazinamide à moins de 4 mois lorsqu'une fluoroquinolone est administrée.

La lévofloxacine est la fluoroquinolone privilégiée pour les schémas de la tuberculose Hr, pour deux raisons. Premièrement, l'exposition à la moxifloxacine diminue considérablement quand elle est associée à la rifampicine (21). Cet effet n'a pas été signalé dans le cas de la lévofloxacine, probablement

parce que cette interaction a été moins étudiée. Deuxièmement, la lévofloxacine semble entraîner moins d'allongement de l'intervalle QT que la moxifloxacine.

La lévofloxacine est incluse dans les schémas de la tuberculose Hr, sauf dans les cas suivants : quand la résistance à la rifampicine ne peut pas être testée, quand il y a une résistance documentée ou une intolérance connue aux fluoroquinolones, quand il y a un allongement préexistant de l'intervalle de QT et en cas de grossesse. Si une fluoroquinolone ne peut pas être utilisée, un patient atteint de tuberculose Hr peut toujours être traité avec le schéma 6(H)REZ ; dans ce cas, la streptomycine n'est pas nécessaire.

Pour la commodité des patients et la facilité d'administration, il est possible d'utiliser l'association à dose fixe (ADF) HREZ pour traiter la tuberculose Hr (étant donné qu'aucune ADF REZ n'est actuellement disponible). Les doses des autres médicaments de première intention dans le schéma de la tuberculose Hr sont identiques à celles du schéma normalisé de première intention 2HREZ/4HR. Il n'a pas été démontré que l'ajout de l'isoniazide dans le schéma entraînait des bénéfices ou préjudices importants pour les patients ; cependant, l'isoniazide peut atténuer l'hépatotoxicité du pyrazinamide (22, 23). L'isoniazide à forte dose (10–15 mg/kg par jour) peut encore être efficace lorsqu'il est utilisé dans des schémas combinés en présence de mutations *inhA* isolées liées à une faible concentration minimale inhibitrice (CMI), même dans les « acétyleurs rapides » (c.-à-d. ceux qui métabolisent l'isoniazide rapidement) (24). En cas de mutations *inhA* et *katG*, il est peu probable que l'ajout d'isoniazide (même à forte dose) apporte une valeur ajoutée au schéma.

Encadré 4.1. Évaluation d'un scénario typique – résultat de DST tardif chez un patient sous schéma de première intention

Avant de débiter le schéma 2HREZ/4HR chez un patient atteint de tuberculose sensible à la rifampicine confirmé par Xpert MTB/RIF, un échantillon d'expectorations est envoyé à un laboratoire régional pour qu'il effectue un DST phénotypique. Trois mois plus tard, les résultats sont envoyés au médecin traitant ; ils montrent une sensibilité à l'éthambutol et au pyrazinamide mais une résistance à l'isoniazide. Le patient a entre-temps respecté son schéma thérapeutique, il a pris du poids et ne présente aucun symptôme depuis 2 mois.

Que doit en penser le médecin et que doit-il faire ?

- Étant donné que les résultats du DST datent de 3 mois, le modèle de résistance initial risque de ne plus indiquer la situation actuelle, car la bactérie peut avoir acquis une résistance supplémentaire.
- Depuis le début du troisième mois, le patient devrait être dans la phase de continuation avec l'isoniazide et la rifampicine (qui sont généralement dans l'ADF) ; en fait, le patient est sous monothérapie de rifampicine. La résistance à la rifampicine peut s'être développée et doit être vérifiée même si les progrès cliniques laissent à penser que le schéma fonctionne. Le test Xpert MTB/RIF doit être recommencé.
 - Si la résistance à la rifampicine est détectée, le patient doit commencer le traitement de la tuberculose MR (comme indiqué aux Sections 5 à 7).
 - Si la résistance à la rifampicine n'est pas détectée, le patient doit passer au schéma (H)REZ-Lfx pendant 6 mois. Dans l'idéal, un DST aux quinolones devrait être effectué.

Les patients atteints de tuberculose Hr sont exposés à un risque plus élevé d'acquérir une résistance supplémentaire et de développer une tuberculose MR, qui peut se manifester au cours du même épisode de traitement ou lors d'une rechute ultérieure. L'effet d'une résistance supplémentaire à l'éthambutol et au pyrazinamide sur le traitement de la tuberculose Hr n'est pas clair.

4.3 Considérations liées à la mise en œuvre

Les schémas recommandés pour le traitement de la tuberculose Hr n'ont pas de phase intensive et de phase de continuation, ce qui simplifie la délivrance et le suivi du traitement. La prise de médicaments est quotidienne, le traitement intermittent est à éviter. Des mesures appropriées pour soutenir l'observance, comme le traitement directement observé (DOT), le soutien social et l'utilisation des technologies numériques, doivent être envisagées pour garantir des issues thérapeutiques favorables (2).

Le coût des médicaments pour composer un schéma complet 6(H)REZ avec de la lévofloxacine est plus élevé que celui d'un schéma 2HREZ/4HR utilisé pour la tuberculose pharmacosensible (25). Néanmoins, le schéma 6(H)REZ est une intervention abordable et réalisable, même dans les milieux à faible revenu. L'utilisation d'ADF simplifie le traitement et réduit les coûts, et l'utilisation de formes galéniques dispersibles de HRZ, d'éthambutol et de lévofloxacine est privilégiée chez les enfants. Comme pour le traitement d'autres formes de tuberculose, les dépenses associées à une prestation des soins correcte (par ex. DST, aide à l'observance et surveillance clinique) dépassent largement le coût des médicaments.

Il n'existe actuellement aucune plateforme diagnostique homologuée pour la détection de la tuberculose Hr alliant la rapidité et la commodité du test Xpert MTB/RIF pour la résistance aux rifampicines, bien qu'une nouvelle cartouche Xpert capable de détecter la résistance à l'isoniazide soit prévue. La LPA de première intention permet de détecter la résistance à l'isoniazide ; elle nécessite une infrastructure que l'on trouve généralement dans un établissement au niveau provincial ou central. Le délai de traitement d'un échantillon de LPA est généralement de 2 à 3 jours, en raison du traitement par lot. Le DST basé sur la culture liquide (ou MGIT) pourrait également détecter la tuberculose Hr au niveau d'un laboratoire de référence, mais cela signifie un délai de traitement obligatoire d'au moins 10 jours. Les tests sur des milieux solides sont également une option, cependant l'obtention de résultats prend plusieurs mois ; par conséquent, cette approche est d'une utilité limitée pour les tests initiaux et le suivi de la réponse au traitement.

Selon les données épidémiologiques, plus des trois quarts de la charge mondiale de la tuberculose Hr concernent des (« nouveaux ») cas de tuberculose non traités auparavant. De ce fait, des antécédents de traitement antituberculeux ne constituent pas un solide indicateur du risque de tuberculose Hr – le lien avec un traitement antituberculeux préalable est plus faible qu'avec la tuberculose MR. Il est donc peu probable que le fait de réserver le DST sur l'isoniazide à ces patients révèle de nombreux cas de tuberculose Hr. Le traitement empirique de la tuberculose Hr des patients tuberculeux déjà traités, sans test de sensibilité aux médicaments préalable, soulève quelques inquiétudes. Premièrement, ce traitement conduira à un surtraitement inutile par des fluoroquinolones et la prolongation de l'utilisation de pyrazinamide chez de nombreux patients. La plupart des cas de retraitement n'auront pas de tuberculose Hr et peuvent être guéris avec un schéma 2HRZE/4HR. Deuxièmement, à moins que la résistance à la rifampicine ne soit exclue dès le départ, les patients avec une tuberculose MR-RR seraient exposés à un schéma inadéquat, avec le risque d'acquérir une résistance supplémentaire, y compris aux fluoroquinolones. Troisièmement, cette stratégie détournerait l'axe du programme qui est de dépister les nouveaux patients tuberculeux (jamais traités auparavant), qui portent habituellement la principale charge de la tuberculose Hr. Enfin, cette approche risquerait de créer une fois de plus un « schéma de retraitement », reproduisant la situation qui prévalait dans de nombreux milieux jusqu'à récemment avec l'usage systématique du schéma de « catégorie 2 » contenant de la streptomycine sur 8 mois pour tous les patients tuberculeux déjà traités.

Dans une situation avec un accès satisfaisant au DST, un algorithme de diagnostic logique donnerait pour test initial un Xpert MTB/RIF pour tous les patients évalués pour la tuberculose. Les cas avec une tuberculose confirmée et sans résistance à la rifampicine détectée seraient également soumis à un test par LPA. La culture liquide peut remplacer la LPA, mais le délai supplémentaire pour obtenir les résultats constitue un inconvénient.

4.4 Suivi du traitement

Le suivi clinique des patients sous traitement contre la tuberculose Hr suit les mêmes principes que ceux appliqués à d'autres schémas de première intention contre la tuberculose (Sections 5.4 et 6.8). Le calendrier pour la surveillance bactériologique des expectorations est généralement le même que celui de la tuberculose pharmacosensible, avec un examen microscopique direct aux mois 2, 5 et 6. Il est souhaitable cependant d'effectuer une culture avec l'examen microscopique de frottis (ou au moins dans le dernier mois de traitement) afin de rechercher toute résistance émergente, en particulier à la rifampicine. La non-réponse au traitement doit être vérifiée par DST.

Des tests de la fonction hépatique et rénale ainsi que d'autres analyses sanguines peuvent être nécessaires, en fonction des manifestations cliniques et des médicaments utilisés. L'électrocardiographie (ECG) pour les patients sous 6(H)REZ-Lfx n'est généralement pas nécessaire, sauf s'il y a d'autres risques d'allongement de l'intervalle QT. Les médicaments de première intention peuvent provoquer des réactions indésirables, qui sont pour la plupart modérées, non graves et spontanément résolutive, ou gérables avec des mesures de base. Les médecins qui soignent la tuberculose sont généralement plus habitués à ces médicaments qu'à la lévofloxacine, qui a un profil d'innocuité assez bon chez les adultes et les enfants lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée indiquée en Annexe I, même lorsqu'elle est prise pendant plus de 6 mois (comme dans les schémas de la tuberculose MR – voir la Section 6.2 et le Tableau 6.4). Il est recommandé d'ajuster les doses si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, en consultation avec un spécialiste (5). Les réactions indésirables aux médicaments doivent être signalées aux systèmes de pharmacovigilance spontanée requis par les réglementations nationales, comme pour les autres effets nocifs liés aux médicaments. Chez les patients sous schémas de la tuberculose Hr, l'aDSM n'est pas obligatoire.

Comme pour tous les autres cas de tuberculose à déclaration obligatoire, les patients atteints de tuberculose Hr doivent être inscrits au registre de la tuberculose, indépendamment du fait qu'ils aient commencé le traitement ou qu'un schéma contenant des antituberculeux de deuxième intention leur soit administré (26). Les cas peuvent être conservés dans le registre de la tuberculose pour surveiller la réponse au traitement ainsi que les résultats intermédiaires ou finaux. Les cas exempts de tuberculose Hr peuvent être recensés avec les principaux cas de tuberculose pharmacosensible pour la déclaration des résultats thérapeutiques. Les cas de tuberculose Hr recevant des fluoroquinolones ou d'autres médicaments de deuxième intention en plus du schéma 6(H)REZ peuvent également être inscrits au registre des antituberculeux de deuxième intention si le programme souhaite surveiller le nombre de patients qui reçoivent des schémas contenant des médicaments de deuxième intention (5). Dans ce cas, il est important que les cas exempts de tuberculose RR ne soient pas recensés avec la cohorte de tuberculose MR-RR pour la surveillance des résultats thérapeutiques.

Il sera opportun de surveiller les efforts visant à améliorer la couverture des tests, la détection, l'enregistrement et les résultats pour la tuberculose Hr séparément des autres cas de tuberculose ou de tuberculose MR-RR. Les indicateurs de la tuberculose MR-RR peuvent être adaptés à cette fin ; les définitions des résultats sont les mêmes que pour la tuberculose non MR-RR (26). Les notifications peuvent être calquées sur la même fréquence que celle recommandée pour la surveillance standard des autres cohortes de tuberculose.

Le regroupement des données pour les patients ayant des modèles de résistance différents en une seule cohorte peut compliquer la comparaison des performances entre les centres et la détermination des tendances au fil du temps, étant donné que ces patients peuvent présenter des risques différents

pour l'échec thérapeutique. Cependant, le traitement des patients tuberculeux sans résistance à la rifampicine avec les schémas thérapeutiques évoqués dans cette section devrait donner un résultat positif dans la plupart des cas, et l'objectif final des programmes de lutte contre la tuberculose devrait être de maximiser les chances de succès. L'utilisation de bases de données électroniques facilite le regroupement des patients par modèles de résistance comparables ou épisode de traitement pour effectuer des analyses plus approfondies, permettant l'ajustement au moins pour certaines covariables. Les programmes sont invités à suivre les bonnes pratiques lors de la collecte de ces données et à participer à des initiatives communes visant à partager les dossiers individuels des patients pour examiner conjointement des séries de patients à l'échelle mondiale (28-30). Ces données pourraient être utiles pour orienter la future politique sur l'optimisation des schémas thérapeutiques contre la tuberculose pharmacorésistante.

5. Le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR

Cette partie porte sur un schéma thérapeutique plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR sur une durée de 9 à 12 mois avec des médicaments oraux. La recommandation dans les lignes directrices mises à jour est la suivante :

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 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) (1)

En 2019, les données programmatiques du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline mis en œuvre systématiquement en Afrique du Sud ont incité l'OMS à réviser ses recommandations sur l'utilisation d'un schéma plus court normalisé. 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 afin d'évaluer l'efficacité du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline. L'analyse comparait l'efficacité de ce schéma plus court à un schéma plus court normalisé contenant des produits injectables. Sur la base de cette analyse, l'OMS a formulé la recommandation conditionnelle de proposer le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR comme option de traitement aux patients atteints de tuberculose MR-RR qui satisfont aux critères d'admissibilité décrits ci-dessous (1).

La mise en œuvre du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR devrait améliorer la gestion de la tuberculose pharmacorésistante dans le programme de lutte contre la tuberculose. Cependant, le traitement implique encore la prise simultanée de sept médicaments (certains avec une toxicité importante) pour une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois. Les patients auront besoin de soutien pour surmonter les difficultés associées à la tuberculose et à son traitement, y compris l'observance quotidienne, les réactions indésirables aux médicaments, les coûts indirects et la stigmatisation.

5.1 Admissibilité

Les patients comme les systèmes de santé bénéficient considérablement d'une utilisation répandue du schéma thérapeutique plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR. Cependant, il est important de sélectionner les bons patients pour recevoir ce schéma de la tuberculose MR.

Le patient et le médecin doivent savoir que, chez les patients admissibles à un traitement dans des conditions programmatiques en Afrique du Sud, le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline a montré une meilleure efficacité que les schémas plus longs recommandés précédemment contre la tuberculose multirésistante sans nouveaux médicaments et un schéma plus court contenant des injectables, avec une probabilité plus faible de patients perdus de vue. Aucune donnée sur les schémas plus longs entièrement oraux recommandés par l'OMS en 2018 n'était disponible à des fins d'analyse et de comparaison.

Afin de décider si le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR peut être proposé, plusieurs critères d'admissibilité doivent être pris en considération. Le schéma peut être proposé aux 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, dans les situations 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)⁶ ;
- pas d'exposition préalable 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.⁷

La décision concernant le schéma qui constitue la meilleure option pour la guérison d'un patient peut également dépendre d'autres facteurs (par exemple, les préférences des patients et des cliniciens).

Si le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR ne peut être utilisé, le patient doit être réévalué pour un schéma plus long entièrement oral de la tuberculose MR. Le personnel de santé peut opter pour un schéma thérapeutique plus long entièrement oral même chez des patients qui sont admissibles au schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR. Cette décision peut être motivée par l'incertitude au sujet de la sensibilité aux médicaments alors que l'état du patient nécessite la mise en route immédiate d'un traitement et ne permet pas d'attendre les résultats du DST.

Évaluation de l'étendue de la maladie : l'étendue de la tuberculose-maladie est importante pour déterminer les options de schéma en plus des DST et des autres considérations susmentionnées. 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 tuberculose avancée est généralement définie par la présence de cavités ou d'une atteinte bilatérale sur la radiographie thoracique. Cela souligne l'importance de la radiographie thoracique pour l'établissement du diagnostic, parallèlement à l'interaction habituelle patient-clinicien. La tuberculose extrapulmonaire sévère est définie par la 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 (7)).

Résultats de DST : il est recommandé de tester la sensibilité au moins aux fluoroquinolones avant de débiter un schéma plus court de la tuberculose-MR entièrement oral contenant de la bédaquiline, afin d'exclure la résistance à ces dernières.

L'isoniazide s'est avéré être un composant essentiel des schémas plus courts, malgré la présence de résistance à ce médicament (33). Cela peut révéler une efficacité résiduelle *in vivo* du produit, même

⁶ Déterminé par le DST phénotypique ou des mutations dans les gènes *inhA* ou *katG* (pas les deux). La présence de mutations à la fois dans le promoteur de *inhA* et dans *katG* suggère que l'isoniazide à forte dose et les thioamides ne sont pas efficaces et donc que le schéma plus court ne doit pas être utilisé.

⁷ Sur la base des résultats d'un ECR mené par le fabricant, la FDA des États-Unis a étendu l'homologation pour l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants de 5 ans et plus. (32) Toutefois, ces données n'ont pas encore été évaluées par l'OMS.

en cas de légère résistance à l'isoniazide, lorsque le produit est utilisé à une dose plus élevée et dans le cadre d'une polythérapie. La LPA de première intention (MTBDR_{plus}) peut détecter des mutations dans les régions du promoteur *inhA* ou de *katG*. Ces deux mutations confèrent une résistance à l'isoniazide, faible en cas de mutations du gène *inhA*, ou élevée en cas de mutations dans le gène *katG*. Les mutations dans le promoteur *inhA* sont également associées à une résistance à l'éthionamide et au prothionamide. La présence des deux mutations (promoteur *inhA* et *katG*) suggère 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 le contexte épidémiologique pertinent peuvent également guider la prise de décision.

Il n'existe pas de méthodes rapides pour détecter la résistance à la clofazimine et à la bédaquiline ; toutefois, les concentrations critiques pour le MGIT sont connues, ce qui permet aux PNLT d'effectuer le DST phénotypique. Dans l'idéal, le DST phénotypique devrait être effectué à la mise en route du traitement ou avec la première souche isolée chez les patients pendant le suivi du traitement. Si le DST n'est pas déjà en place, le programme de lutte contre la tuberculose doit rapidement renforcer ses capacités à réaliser ce test, et tout doit être fait pour garantir l'accès aux tests homologués. Jusqu'à ce que les capacités pour le DST de deuxième intention - y compris pour la bédaquiline, le linézolide et la clofazimine – soient disponibles (de préférence en dernier recours et comme mesure provisoire), il peut être nécessaire de fonder les décisions thérapeutiques sur la probabilité d'efficacité des médicaments, en se basant sur les antécédents cliniques du patient et les données de surveillance du pays ou de la région.

Il existe des données sur la résistance croisée entre la clofazimine et la bédaquiline, due au développement de mutations spécifiques dans Rv0678 ; de plus amples données sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme de cette résistance et sa valeur clinique (34). Lorsque les capacités de laboratoire auront évolué, pour finalement proposer des tests de pharmacorésistance concernant les médicaments pour lesquels les techniques ne sont pas fiables actuellement, les conseils concernant le DST initial pourront également évoluer.

5.2 Composition et durée du schéma

Le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR recommandé par l'OMS en 2020 (1) contient de la bédaquiline, de la lévofloxacine/moxifloxacine, de la clofazimine, de l'éthionamide, de l'éthambutol, de l'isoniazide (à forte dose) et du pyrazinamide sur une durée de 4 mois (avec possibilité de prolonger jusqu'à 6 mois en cas de résultat positif persistant pour le frottis ou la culture à l'issue du quatrième mois), suivie de 5 mois de traitement avec lévofloxacine/moxifloxacine, clofazimine, éthambutol et pyrazinamide. Dans ce schéma, la bédaquiline est utilisée pendant 6 mois.

Les doses proposées sont indiquées en Annexe I. La cohorte d'Afrique du Sud qui a été analysée utilisait principalement la lévofloxacine ; seule une petite proportion de patients recevait de la moxifloxacine au lieu de la lévofloxacine, et la bédaquiline était utilisée pendant 6 mois. Tous les médicaments étaient pris une fois par jour, tous les jours de la semaine, à l'exception de la bédaquiline, qui était prise chaque jour pendant les 2 premières semaines, puis trois fois par semaine pendant les 22 semaines restantes.

Le schéma peut être résumé comme suit : 4–6 Bdq (6 m) -Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx-Cfz-Z-E

Phase initiale : 4–6 Bdq(6 m)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto

Phase de continuation : 5 Lfx-Cfz-Z-E

Le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR a été mis en œuvre comme une combinaison normalisée dans des conditions programmatiques en Afrique du Sud. Il n'est donc pas conseillé de modifier la composition ou de réduire la durée de la phase initiale ou de continuation, ni de prolonger ces phases en cas d'absence de réponse, en dehors des modifications suivantes :

- Si le frottis ou la culture des expectorations ne devient pas négatif d'ici le quatrième mois, la phase initiale est prolongée jusqu'à ce qu'il y ait conversion ; cependant, la phase initiale n'est pas prolongée au-delà de 6 mois au total. La durée de la phase ultérieure reste fixe à 5 mois dans tous les cas.
- La bédaquiline est utilisée pendant 6 mois.
- Le prothionamide peut être utilisé à la place de l'éthionamide.
- La moxifloxacine peut être utilisée à la place de la lévofloxacine.

Les autres modifications du schéma (par ex. élimination de l'éthionamide en cas de mutation du promoteur du gène *inhA* ou remplacement de l'éthionamide ou de la clofazimine par le linézolide) n'ont pas été étudiées et peuvent avoir un impact imprévisible sur la performance du schéma plus court. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé d'apporter d'autres modifications dans l'utilisation programmatique.

Si un patient débute un schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR, mais s'avère non admissible plus tard en raison d'une résistance non détectée au début du traitement ou de l'apparition d'une résistance supplémentaire, il est possible qu'une autre résistance se soit développée. Il est nécessaire de refaire un DST à ce moment pour guider la composition du schéma plus long. Les patients qui sont placés sous un schéma plus long et identifiés plus tard comme admissibles au schéma plus court peuvent changer, à condition que le traitement n'ait pas duré plus d'un mois. Cependant, l'expérience est limitée concernant ce changement de schémas. Si les patients changent de schéma, le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR est prescrit pour toute sa durée, sans aucune modification de sa composition ou de sa durée.

5.3 Principaux sous-groupes

PVVIH : le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR peut être utilisé chez les PVVIH, y compris celles qui reçoivent un traitement antirétroviral. Pour celles qui ont une pneumopathie, il existe un risque de chevauchement, de toxicités additives ou d'interactions médicamenteuses entre certains antirétroviraux et des antituberculeux tels que la moxifloxacine et la clofazimine, ou l'éfavirenz et la bédaquiline. En outre, le ritonavir peut également accroître l'exposition à la bédaquiline, ce qui pourrait augmenter le risque de réactions indésirables liées à cette dernière. Par conséquent, l'association de bédaquiline au ritonavir doit être évitée ou, si elle est utilisée, elle doit être administrée avec prudence.

Les données évaluées pour les lignes directrices unifiées 2020 de l'OMS comprenaient une cohorte d'Afrique du Sud où la plupart des PVVIH recevaient un TAR (95 %) avec le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline. Une surveillance étroite des personnes sous les deux schémas est conseillée, étant donné que les données dans ce sous-groupe restent limitées. Il est important de noter que les schémas de TAR doivent être débutés tôt, conformément aux recommandations de l'OMS (1). Comme pour toute PVVIH, les patients recevant le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline qui sont également infectés par le VIH auront besoin de médicaments prophylactiques pour les infections opportunistes, de soutien pour l'observance des traitements antituberculeux et antirétroviraux et d'une surveillance étroite des biomarqueurs du statut immunitaire.

Enfants : Le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline peut également être utilisé chez les enfants âgés de 6 ans et plus, même si les données examinées pour l'analyse étaient rares. Les médicaments qui composent le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline font partie des schémas de la tuberculose MR depuis de nombreuses années, dans des associations similaires, tant pour les adultes que pour les enfants, à l'exception de la bédaquiline. Les réactions indésirables associées ont été largement décrites (5) et les doses de médicaments fixées (Annexe I). Les formes galéniques adaptées aux enfants (c'est-à-dire dispersibles et au goût agréable) doivent être utilisées dans la mesure du possible. Il a été démontré que les comprimés de bédaquiline en suspension dans l'eau ont la même biodisponibilité que les comprimés avalés entiers et peuvent donc être utilisés pour traiter la tuberculose pharmacorésistante chez les enfants jusqu'à ce qu'une forme galénique qui leur est adaptée soit disponible (35).

Chez les enfants de moins de 6 ans, la bédaquiline n'est pas encore recommandée par l'OMS, principalement en raison du manque de données d'innocuité et de données sur son utilisation dans les schémas plus courts entièrement oraux.⁸

Femmes enceintes et allaitantes : Le schéma contient de l'éthionamide, qui est généralement contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un effet indésirable sur le fœtus mis en évidence dans des études sur la reproduction animale et de l'absence d'études adéquates et bien contrôlées chez l'homme. Bien qu'il soit nécessaire d'obtenir des données plus concluantes sur les causes de la toxicité attribuées à l'utilisation d'antituberculeux spécifiques au cours de la grossesse et de l'allaitement, des schémas personnalisés plus longs peuvent être conçus pour éviter les toxicités connues jusqu'à ce que de meilleurs profils d'innocuité soient établis.

Tuberculose résistante à la rifampicine sans tuberculose MR : Tous les patients – enfants de plus de 6 ans ou adultes – atteints de tuberculose résistante à la rifampicine pour lesquels la résistance à l'isoniazide n'est pas confirmée peuvent être traités avec le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR.

Patients avec une tuberculose étendue : chez les patients avec une tuberculose étendue, il convient de privilégier le schéma plus long entièrement oral. Les données programmatiques sur le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR n'incluaient pas les patients souffrant d'une tuberculose étendue ; par conséquent, cette recommandation n'a pas pu être extrapolée à ce sous-groupe.

Tuberculose extrapulmonaire sévère : les données utilisées pour les lignes directrices unifiées de l'OMS étaient limitées aux patients principalement atteints de tuberculose pulmonaire ; cependant, le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline évalué a également été mis en place chez les personnes avec des formes de tuberculose extrapulmonaire sans complication. Par conséquent, ce schéma peut également être utilisé dans ces sous-groupes, mais ne peut pas être extrapolé directement à toutes les formes différentes de la tuberculose extrapulmonaire. Des ajustements peuvent être nécessaires en fonction de la localisation précise de la maladie. Certains des composants du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline (par exemple l'éthambutol) ne pénètrent pas bien dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). En outre, il n'existe pas de données sur la pénétration dans le LCR du clofazimine et de la bédaquiline. Par conséquent, il n'est pas possible à ce stade de formuler une recommandation en faveur de l'utilisation du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR chez les patients atteints d'une tuberculose extrapulmonaire avec complications.

Patients atteints de diabète : Il n'existe pas de données sur l'utilisation du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline chez les personnes souffrant de diabète. Ainsi, bien que ce schéma puisse être considéré comme une option, il peut être prudent de surveiller attentivement l'hépatotoxicité dans ce groupe de patients.

⁸ Sur la base des résultats d'un ECR mené par le fabricant, la FDA des États-Unis a étendu l'homologation pour l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants de 5 ans et plus. (32) Toutefois, ces données n'ont pas encore été évaluées par l'OMS.

L'Annexe I donne les doses recommandées par l'OMS pour le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline et le schéma plus long entièrement oral. Les médicaments sont pris une fois par jour, tous les jours de la semaine. La bédaquiline doit être prise tous les jours pendant les 2 premières semaines, puis trois fois par semaine pendant les 22 semaines restantes. De plus amples détails sur la posologie et l'ajustement des doses se trouvent en Annexe I.

5.4 Suivi du traitement

Parfois, il peut être nécessaire de remplacer le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR par un schéma plus long, le plus souvent quand :

- les résultats du DST fiable montrent une résistance aux médicaments essentiels dans le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR : cela peut révéler la situation réelle au début du traitement (qui était inconnue à ce moment-là) ou l'acquisition d'une résistance supplémentaire pendant le traitement ;
- il n'y a pas de réponse au traitement (par ex. absence de conversion des frottis du positif au négatif à 6 mois, ou détérioration de l'état clinique malgré le traitement) ;
- le patient interrompt son traitement pendant 2 mois ou plus après avoir été traité pendant plus d'un mois ; ou
- un autre critère disqualifiant apparaît (par ex. grossesse, intolérance ou toxicité d'un médicament dans le schéma ou détérioration de l'état clinique).

Si le patient est évalué pour un schéma plus long de la tuberculose MR, le traitement doit être conçu sur la base d'algorithmes établis (voir la Section 6). Le patient doit en être informé avant de débiter le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline. Si le traitement est interrompu moins de 2 mois, le clinicien doit décider si le schéma plus court de la tuberculose MR peut être poursuivi en fonction de l'état clinique et des résultats des tests de laboratoire réitérés, et si les doses manquées seront ajoutées au reste du traitement ou si un schéma plus long doit être mis en route.

5.4.1 Suivi de la réponse au traitement et attribution des résultats

La réponse au traitement doit être surveillée par un examen microscopique de frottis effectué une fois par mois, et par une mise en culture, idéalement à la même fréquence. Il s'agit du même calendrier que celui utilisé chez les patients sous le schéma plus long entièrement oral de la tuberculose MR. Les définitions des résultats thérapeutiques et le cadre de notification pour les patients sous le schéma plus court de la tuberculose MR sont identiques à ceux des patients sous le schéma plus long de la tuberculose MR (26).

5.4.2 Surveillance de l'innocuité

Même si le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline est bien toléré, le profil d'innocuité de certains médicaments utilisés de façon concomitante peut être source de préoccupations. Par exemple, en cas d'utilisation concomitante de la clofazimine, de la bédaquiline et de la moxifloxacine à forte dose – qui entraînent toutes un allongement de l'intervalle QT – il peut être plus important de surveiller la cardiotoxicité additive (par un ECG) pour cette association de médicaments que pour d'autres. Tout événement indésirable pour les patients sous traitement doit être notifié principalement à l'organisme national chargé de la pharmacovigilance, dans le cadre de l'aDSM (19). Un système d'aDSM fonctionnel est nécessaire lorsque l'on place les patients sous le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR-RR. Deux éléments primordiaux s'imposent pour recueillir les données essentielles de sécurité pour tous les patients dès la mise en route du traitement : les préparatifs pour la collecte de données sous format papier ou électronique et un personnel dûment formé pour collecter ces données.

Tous les détails sur le diagnostic du patient, le DST, le traitement, les effets indésirables et les résultats doivent être consignés selon les bonnes pratiques. En outre, une surveillance systématique ou des enquêtes régulières doivent être effectuées pour détecter l'apparition d'une résistance à la bédaquiline.

5.5 Utilisation de schémas plus courts entièrement oraux pour la tuberculose MR modifiés dans le cadre de la recherche opérationnelle

À l'heure actuelle, il existe peu de données pour soutenir les schémas plus courts entièrement oraux de la tuberculose MR modifiés qui sont conçus en utilisant le classement selon un principe hiérarchique des médicaments antituberculeux (dans le [Tableau 6.1](#)). Il est conseillé aux PNLT qui ont l'intention de tester ce type de schémas plus courts de la tuberculose MR de le faire dans des conditions de recherche opérationnelle. Pour faciliter cette recherche, le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR), en étroite collaboration avec le Programme mondial de lutte contre la tuberculose à l'OMS et des partenaires techniques, a mis au point le programme ShORRT (schémas courts, entièrement oraux pour la tuberculose résistante à la rifampicine), un programme de recherches opérationnelles visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité, la faisabilité, l'acceptabilité, le coût et l'impact (y compris sur la qualité de vie) de l'utilisation de schémas plus courts entièrement oraux pour les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante (36).⁹

Les schémas plus courts entièrement oraux pour la tuberculose MR sont généralement conçus comme un schéma normalisé à quatre ou cinq médicaments. L'utilisation de ces schémas qui sont testés dans les essais cliniques randomisés présente des avantages, car ils ont été approuvés par des comités scientifiques pour les tests, et leur utilisation dans des conditions de recherche opérationnelle alimentera la base de données sur ces schémas. Le programme de recherche ShORRT décrit des schémas modifiés proposés pour être testés dans des conditions de recherche opérationnelle (36). Les schémas plus courts entièrement oraux pour la tuberculose MR contenant tous les médicaments du groupe A associés à la clofazimine (et parfois des médicaments du groupe C comme le pyrazinamide ou le délamanide) peuvent être mis en œuvre dans de nombreux pays dans des conditions de recherche opérationnelle.

Lors du choix d'un schéma plus court entièrement oral pour la tuberculose MR, il est important de tenir compte du fait que le programme doit pouvoir suivre les patients pendant 1 an après le traitement afin de détecter une éventuelle récurrence ; en outre, des documents doivent attester que le schéma plus court entièrement oral de la tuberculose MR n'entraîne pas de taux de rechute élevés.

Conditions de recherche opérationnelle : les schémas plus courts entièrement oraux pour la tuberculose MR modifiés - qui sont différents du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline décrit à la [Section 5](#) – doivent être mis en œuvre uniquement dans des « conditions de recherche opérationnelle ». Les principaux éléments de ces conditions sont les suivants :

- un protocole d'étude, qui doit inclure un suivi de 12 mois après la fin du traitement ;
- un guide de traitement clinique qui comprend une procédure de consentement du patient ;
- une approbation par le comité national d'éthique ou le ministère de la Santé ; et
- au minimum, un programme aDSM de base (19).¹⁰

Le programme de recherche ShORRT donne d'autres conseils sur l'élaboration du protocole, les outils de collecte des données et d'autres documents d'appui qui facilitent la recherche opérationnelle pour les schémas plus courts entièrement oraux de la tuberculose MR modifiés (36).

⁹ Voir https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/.

¹⁰ Voir <http://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>.

6. Schémas thérapeutiques plus longs contre la tuberculose MR-RR

Tous les patients atteints de tuberculose MR-RR peuvent être traités par des schémas thérapeutiques plus longs ; cependant, ces derniers sont prescrits de préférence aux patients avec une tuberculose MR-RR qui ne sont pas admissibles aux schémas plus courts entièrement oraux, y compris ceux avec une résistance à la quinolone. Lorsque l'accès à des DST fiables est limité, les PNLT tentent généralement de normaliser les schémas plus longs. Bien que cette normalisation soit possible, dans de nombreux cas, le fait de modifier la composition et la durée d'un schéma pour le personnaliser pourrait renforcer son efficacité ou son innocuité (ou les deux) (1). Le classement des médicaments pour concevoir un schéma plus long a considérablement changé dans la mise à jour 2018 des lignes directrices de l'OMS, donnant la priorité aux médicaments oraux qui se sont avérés les plus efficaces dans les schémas contemporains utilisés dans le monde entier (voir le [Tableau 6.1](#)).

Les recommandations de l'OMS sont indiquées ci-dessous ([Tableau 6.1](#)) et la notation abrégée utilisée pour décrire un schéma de deuxième intention pour la tuberculose MR-RR figure dans l'[Encadré 6.1](#).

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 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 (1).

(Recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet)

Recommandation 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)

Recommandation 3.3 La lévofloxacine ou la moxifloxacine doivent être incluses 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)

Recommandation 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)

Recommandation 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)

Recommandation 3.6 La clofazimine et la cyclosérine ou la térazidone peuvent 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)

Recommandation 3.7 L'éthambutol peut être inclus 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)

Recommandation 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)

Recommandation 3.9 Le pyrazinamide peut être inclus 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)

Recommandation 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, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet)

Recommandation 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)

Recommandation 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).

Recommandation 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).

Recommandation 3.14 L'acide clavulanique¹¹ 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).

¹¹ L'imipénème-cilastatine et le méropénème sont administrés avec de l'acide clavulanique, qui est disponible uniquement en formes galéniques associées à l'amoxicilline. L'amoxicilline-acide clavulanique n'est pas compté comme un agent antituberculeux efficace supplémentaire et ne doit pas être utilisé sans l'imipénème-cilastatine ou le méropénème.

Le groupe C est le groupe des médicaments moins efficaces, et un médicament du groupe C ne doit pas être considéré comme un produit de remplacement automatique d'un médicament du groupe A ou B. La décision d'utiliser un ou deux médicaments du groupe C doit reposer sur la probabilité d'efficacité, l'état clinique, l'âge du patient et la facilité d'administration du ou des médicament(s) pour le patient. Certains médicaments du groupe C peuvent nécessiter la surveillance d'autres événements indésirables, en plus de ceux observés en utilisant uniquement des médicaments du groupe A et B.

Tous les patients envisagés pour un schéma plus long de la tuberculose MR doivent avoir un diagnostic confirmé en laboratoire de tuberculose MR-RR avant de débiter un schéma utilisant des médicaments de deuxième intention. Ceci est nécessaire car une erreur de traitement par un schéma de tuberculose MR expose des patients à un traitement inutilement long et toxique qui pourrait être moins efficace que les schémas à base de rifampicine recommandés pour les patients atteints de tuberculose pharmacosensible. Le diagnostic de tuberculose MR avec résistance supplémentaire peut être posé au départ, ou une fois que le traitement de la tuberculose MR a débuté. L'idéal est de disposer d'un maximum d'informations au début du schéma ; l'objectif est de préserver autant que possible l'efficacité des produits qui composent le schéma, en réduisant au minimum la nécessité de remplacer les médicaments pendant le traitement.

Encadré 6.1. Notation abrégée pour décrire les schémas thérapeutiques de deuxième intention pour la tuberculose MR-RR

Un schéma plus long est généralement désigné en utilisant des abréviations pour chaque produit et la durée d'utilisation en mois ; par exemple :

18 Bdq(6 m ou plus)-(Lfx ou Mfx)-Lzd-(Cfz ou Cs)

Dans cet exemple, le traitement comprend quatre médicaments de deuxième intention pendant les 6 premiers mois. Puis ce sont les mêmes, à l'exception de la bédaquiline, pendant les 12 mois restants, ce qui porte la durée totale à 18 mois. Tous les médicaments à l'exception de la bédaquiline sont administrés 7 jours par semaine. La bédaquiline, lorsqu'elle est prescrite conformément au RCP, est administrée chaque jour pendant les 2 premières semaines puis trois fois par semaine (voir l'[Annexe I](#) pour plus de détails sur la posologie). Les schémas sans produits injectables (c.-à-d. les schémas entièrement oraux) sont considérés comme n'ayant pas de phase initiale.

6.1 Admissibilité

Tout patient – enfant ou adulte – atteint de tuberculose MR-RR est admissible au traitement par un schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR, ou, si celui-ci ne peut être utilisé, par un schéma plus long pour la tuberculose MR (7).

Compte tenu du caractère conditionnel de la recommandation en faveur de l'utilisation du schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR, le personnel de santé et le patient peuvent décider, en fonction de la situation de ce dernier, d'utiliser un schéma plus long si le patient est admissible au schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR. Si le schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR ne peut être utilisé, le patient doit être réévalué, en vue de débiter un schéma plus long de la tuberculose MR. Un patient qui a débuté un schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR peut par la suite passer à un schéma plus long si besoin. Cependant, après 4 semaines sous un schéma plus long de tuberculose MR, normalement il ne peut

plus passer au schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline pour la tuberculose MR car ce traitement de 4 semaines constitue une exposition aux médicaments de deuxième intention.

Tuberculose MR-RR seule ou avec une résistance supplémentaire : Les schémas plus courts et plus longs ont plus de chances d'être efficaces si leur composition repose sur des DST fiables. Si la résistance à la rifampicine est détectée, des tests moléculaires rapides pour la résistance à l'isoniazide et aux fluoroquinolones doivent être effectués rapidement, afin d'orienter la prise de décision sur les médicaments à utiliser pour le traitement de la tuberculose MR-RR (16). Dans l'idéal, tous les patients atteints de tuberculose MR-RR doivent être testés au minimum pour la résistance aux fluoroquinolones avant de débiter le traitement de la tuberculose MR. Des DST peuvent être réalisés pour tous les antituberculeux pour lesquels il existe désormais des méthodes fiables et reproductibles bien établies (par exemple la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine, le délamanide et le pyrazinamide). Le DST phénotypique pour l'éthambutol, la cyclosérine/térizidone, l'imipénème/méropénème, l'éthionamide/prothionamide et l'acide p-aminosalicylique n'est pas fiable et n'est pas recommandé systématiquement. Par conséquent, d'autres approches peuvent être nécessaires pour déterminer la probabilité d'efficacité de certains médicaments. Si un ou plusieurs agents sont peu susceptibles d'être efficaces, ils doivent être remplacés (ou, s'ils sont inclus dans le schéma, non comptés comme efficaces) afin d'avoir au moins quatre produits efficaces pour commencer. La conception de schémas plus longs pour la tuberculose MR-RR avec une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou à d'autres médicaments de deuxième intention suit la même logique que celle utilisée pour d'autres patients atteints de tuberculose MR-RR. Les laboratoires nationaux de référence risquent de ne pas tous avoir les capacités nécessaires pour effectuer des DST pour les médicaments de deuxième intention nouveaux et repositionnés, mais il est impératif que ces capacités soient mises en place dès que possible (16, 17).

Tuberculose résistante à la rifampicine : Tout patient atteint de tuberculose résistante à la rifampicine – qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte – pour qui la résistance à l'isoniazide est inexistante ou inconnue doit être traité avec un schéma de tuberculose MR recommandé. Il peut s'agir d'un schéma plus court entièrement oral contenant de la bédaquiline ou d'un schéma plus long de la tuberculose MR si le premier ne peut pas être utilisé. Il a également été démontré que l'isoniazide à forte dose était un composant important dans les schémas pédiatriques (15). Bien que l'isoniazide à forte dose ne soit pas inclus dans les groupes A–C, 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 ce médicament.

6.2 Médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques plus longs pour la tuberculose MR

La classification des médicaments utilisés dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR a été révisée suite à la mise à jour fondée sur des données probantes des lignes directrices de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante en 2018. Les médicaments antituberculeux à utiliser pour le traitement de la tuberculose MR sont classés dans les groupes A, B et C (Tableau 6.1) (7). Cette nouvelle classification repose sur la classe de médicaments et le niveau de certitude dans les données sur l'efficacité et l'innocuité (c.-à-d. l'équilibre entre le bénéfice et le risque d'effet nocif). Les données analysées concernent principalement les patients adultes qui ont reçu des schémas ces dernières années. Les groupes A–C comprennent les médicaments à utiliser pour composer les schémas plus longs de la tuberculose MR (Section 6.3). **L'OMS considère que, dans des conditions programmatiques, seuls ces médicaments (groupes A–C) ont un rôle à jouer dans les schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR.** En plus des produits des groupes A–C, le rôle potentiel de l'acide clavulanique, de l'isoniazide à forte dose et de la gatifloxacine est également évoqué (voir les notes de bas de page du Tableau 6.1 et la partie « Autres médicaments » dans cette section).

Tableau 6.1. Groupes de médicaments dont l'utilisation est recommandée dans les schémas plus longs de la tuberculose MR^a

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

DST : test de sensibilité aux médicaments ; ECG : électrocardiographie ; GDG : Groupe d'élaboration des lignes directrices ; MA-DIP : méta-analyse des données individuelles des patients ; Tuberculose MR : tuberculose multirésistante

^a Ce tableau a pour objet d'orienter la conception des schémas plus longs de la tuberculose MR (la composition du schéma plus court de la tuberculose-MR recommandé est en grande partie normalisée, comme détaillé dans la [Section 5](#)). Les médicaments du groupe C sont classés par ordre décroissant de préférence d'utilisation, sous réserve d'autres considérations. La MA-DIP 2018 pour les schémas plus longs n'incluait aucun patient sous thioacétazone (T) et trop peu de patients sous gatifloxacine (Gfx) et isoniazide à forte dose (Hh) pour procéder à une analyse significative. Aucune recommandation sur le perchlozone, l'interféron gamma ou le sutézolide n'a pu être formulée en raison de l'absence de données finales sur les résultats thérapeutiques des patients issues d'études appropriées (voir Annexe 8 en ligne des lignes directrices unifiées de l'OMS) (7).

^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 chez les patients de moins 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 (37). 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 pu évaluer l'impact de l'utilisation prolongée de la bédaquiline sur l'efficacité, en raison du nombre limité de 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. 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'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide ont été communiquées au GDG. En ce qui concerne l'innocuité, le GDG a conclu que les données n'indiquaient 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 bédaciline et du délamanide, mais en raison de leur nombre limité et d'une possible confusion résiduelle, il n'a pas été en mesure de formuler une recommandation sur l'efficacité (7).

^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 laissait à penser que l'utilisation de linézolide pendant toute la durée du traitement optimiserait son effet (environ 70 % des patients sous Lzd 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 (8).

^f Le pyrazinamide est compté 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 formes galéniques associées à l'amoxicilline (Amx-Clv). L'Amx-Clv n'est pas compté comme un agent antituberculeux supplémentaire efficace et ne doit pas être utilisé sans l'Imp-Clv ou le Mpm.

^h L'amikacine et la streptomycine doivent être envisagées uniquement si les résultats du DST confirment la sensibilité et si un suivi audiométrique rigoureux 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 documentée) et si les résultats du DST confirment la sensibilité (la résistance à la streptomycine n'est pas détectable avec l'hybridation inverse sur bandelette moléculaire 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 bédaciline, linézolide, clofazimine ou délamanide, et sont donc proposés uniquement en l'absence d'autres options possibles pour composer un schéma.

Les principales différences entre la classification actuelle des composants du schéma et la précédente sont un renforcement de la priorité de la bédaciline, du linézolide, de la clofazimine et de la cyclosérine/térizidone ; le placement du délamanide dans le groupe C ; et l'abaissement de la priorité pour le pyrazinamide, l'amikacine, la streptomycine, l'éthionamide/prothionamide et le PAS, par rapport à d'autres options thérapeutiques. Plusieurs produits figurant auparavant dans ces groupes ne le sont plus pour les raisons suivantes :

- ils ne sont plus recommandés (par ex. ofloxacine, capréomycine et kanamycine) ;
- ils sont rarement utilisés dans des schémas plus longs ou ne sont pas disponibles sur le marché (par ex. isoniazide à forte dose et gatifloxacine) ; ou
- ce sont des adjuvants et ils ne sont pas destinés à être utilisés seuls (par exemple, l'acide clavulanique est utilisé uniquement en association avec les carbapénèmes).

La nouvelle classification facilite la conception du schéma thérapeutique pour les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante qui sont admissibles à un schéma plus long entièrement oral. Le [Tableau 6.1](#) récapitule les principales étapes pour inclure les produits du schéma plus long de la tuberculose MR selon les dernières directives de l'OMS, avec plus de détails dans le [Tableau 6.5](#) pour les situations les plus courantes et les sous-groupes de patients que peuvent rencontrer les cliniciens et les PNLT. La partie ci-dessous donne des informations générales sur chaque médicament ; les fiches d'informations techniques disponibles donnent au prescripteur des détails supplémentaires sur chaque médicament (5). Les posologies en fonction du poids mises à jour pour les adultes et les enfants figurent en [Annexe I](#).

Groupe A

Ce groupe comprend les fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine), la bédaciline et le linézolide. Ces médicaments ont été jugés très efficaces pour améliorer les résultats thérapeutiques et réduire les décès dans les données examinées en 2018 pour les lignes directrices de l'OMS (7), et il est fortement recommandé de les inclure dans tous les schémas plus longs de la tuberculose MR et de les utiliser pour tous les patients atteints de tuberculose MR-RR admissibles aux schémas plus longs, à moins qu'il n'y ait un problème de toxicité ou une résistance aux médicaments.

La lévofloxacine et la moxifloxacine sont des fluoroquinolones de dernière génération, et leur utilisation dans la méta-analyse servant de base aux lignes directrices de l'OMS (mise à jour de 2018) était

associée à un risque nettement plus faible d'échec thérapeutique ou de rechute et de décès (1, 15, 38, 39). La lévofloxacine et la moxifloxacine ont la même efficacité chez les patients sensibles aux fluoroquinolones, et l'une ou l'autre peut être envisagée pour le traitement de la tuberculose MR. La ciprofloxacine et l'ofloxacine sont moins efficaces dans le traitement de la tuberculose MR et ne sont plus recommandées. Aucune préparation de gatifloxacine de qualité garantie n'est disponible sur le marché depuis que le médicament a été retiré du marché lorsqu'une étude d'observation a mis en évidence des problèmes d'innocuité liés à la dysglycémie chez les patients âgés de plus de 65 ans (40).

Les fluoroquinolones sont connues pour provoquer un allongement de l'intervalle QT, ce qui peut prédisposer certains patients à des torsades de pointes et entraîner une mort subite. Cet effet varie selon les fluoroquinolones ; toutefois, dans l'ensemble, l'allongement est considéré comme minime ou modéré (pour la moxifloxacine). Une surveillance cardiaque est nécessaire lors de l'utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT (5). La moxifloxacine a un effet plus prononcé que la lévofloxacine sur l'allongement de l'intervalle QT. La lévofloxacine et la moxifloxacine ont également été associées à des troubles métaboliques de la dysglycémie (41, 42). Cependant, la plupart de ces rapports concernent des patients traités pour des affections autres que la tuberculose MR-RR, et le rapport bénéfice/préjudice devrait être plus élevé lorsque les fluoroquinolones sont utilisés dans la tuberculose MR-RR (ce qui est hors de leur indication habituelle), compte tenu des alternatives limitées pour le traitement de cette affection grave.

Il existe des DST moléculaires rapides et fiables pour la lévofloxacine et la moxifloxacine. Si le DST pour la moxifloxacine confirme la résistance, ou si les antécédents laissent à penser qu'elle n'a pas été efficace (par ex. si elle a été utilisée dans un schéma thérapeutique défaillant pendant une période prolongée), elle ne doit pas être utilisée. Dans ces circonstances, la lévofloxacine a également peu de chances d'être efficace et les fluoroquinolones doivent être remplacées dans le schéma. La moxifloxacine à forte dose peut être utilisée en cas de résistance à la lévofloxacine et de faible résistance à la moxifloxacine.

Bédaquiline. Il est ressorti de la méta-analyse des données individuelles des patients utilisée pour les lignes directrices de l'OMS que l'utilisation de la bédaquiline entraînait une réduction significative des épisodes d'échec thérapeutique, de rechute et de décès (3). L'expérience est limitée en matière d'utilisation de la bédaquiline chez les enfants âgés de moins de 6 ans, mais elle est progressive chez les adolescents et les personnes âgées, les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire et les patients infectés par le VIH en particulier. Dans un premier essai, un risque accru de décès a été observé chez les patients sous des schémas contenant de la bédaquiline (9/79 ; 11,4 %) par rapport au groupe placebo (2/81 ; 2,5 %) cependant, tous n'étaient pas directement liés à la bédaquiline (43, 44). Ce risque n'a pas été attribué avec certitude à la bédaquiline ou à des toxicités connues (par ex. allongement de l'intervalle QT). Des analyses supplémentaires des données d'étude d'observation n'ont pas donné la même conclusion ; au contraire, elles ont mis en évidence un meilleur taux de survie chez les patients traités par des schémas contenant de la bédaquiline (45) et le profil d'innocuité favorable de la bédaquiline lorsqu'elle est utilisée avec d'autres antituberculeux, y compris les médicaments avec le même allongement de l'intervalle QT (p. ex. moxifloxacine, clofazimine et délamanide) (46-51). Le récent examen des données effectué pour les lignes directrices unifiées de l'OMS (1) laisse à penser qu'il n'y a pas de problèmes de sécurité supplémentaires liés à l'utilisation de la bédaquiline au-delà de six mois, en même temps que le délamanide ou pendant la grossesse (1, 48, 93) (voir les [Sections 6.1](#) et [6.2](#)). Les données disponibles suggèrent que l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide n'augmente pas le risque d'allongement de l'intervalle QT cliniquement significatif. Il convient de surveiller l'apparition de la résistance à la bédaquiline lorsque cette dernière est utilisée.

La bédaquiline est métabolisée par les enzymes du système du cytochrome P450 dans le foie. Les médicaments qui induisent ou inhibent ce système d'enzymes provoquent des interactions médicamenteuses qui peuvent avoir une incidence sur les taux de bédaquiline dans le sang. Les inducteurs du cytochrome P450 réduisent les taux de bédaquiline dans le sang, qui risquent d'être insuffisants pour éliminer l'infection tuberculeuse. Inversement, les inhibiteurs du cytochrome P450

augmentent la concentration sanguine de la bédaquiline, ce qui entraîne un risque accru de toxicité. Le Tableau 6.2 donne des exemples de médicaments à éviter en cas d'utilisation de la bédaquiline.

Tableau 6.2 Interactions médicamenteuses possibles de la bédaquiline avec d'autres médicaments (52-54)

Interactions médicamenteuses	Médicaments	Remarques et instructions
Les inducteurs puissants/modérés du cytochrome P450 ² peuvent diminuer les taux de bédaquiline dans le sang	Efavirenza ³ Rifamycines : Rifampicine Rifapentine Rifabutine Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis	^a L'éfavirenz (EFV) entraîne de faibles taux de bédaquiline dans le sang. Par conséquent, il est conseillé de le remplacer par la névirapine (NVP) ou un inhibiteur de l'intégrase lorsqu'il est utilisé avec la bédaquiline. ^b Pour une liste plus complète des médicaments qui ont un effet sur le système du cytochrome P450 ou inversement, voir les pages Web sur les <i>interactions médicamenteuses</i> du Département de médecine de l'Université de l'Indiana (52).
Les inhibiteurs puissants/modérés du cytochrome P450 peuvent augmenter les taux de bédaquiline dans le sang	Inhibiteurs de la protéase stimulés par le ritonavir ^c Antifongiques azolés oraux (peuvent être utilisés jusqu'à 2 semaines) : Itraconazole Fluconazole ^d Antibiotiques macrolides autres que l'azithromycine ^e : Clarithromycine Érythromycine	^c Les inhibiteurs de la protéase (IP) stimulés par le ritonavir entraînent des taux élevés de bédaquiline dans le sang. Il est suggéré de remplacer l'IP par un inhibiteur de l'intégrase (INSTI), comme le dolutégravir (DTG) ou le raltégravir (RAL). Si un IP stimulé par le ritonavir doit être utilisé, un ECG doit être effectué toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines. ^d Les quatre antifongiques azolés oraux inhibent le CYP3A4 ; l'itraconazole et le posaconazole sont des inhibiteurs plus puissants que le fluconazole ou le voriconazole (55). ^e L'azithromycine n'inhibe pas les isoenzymes CYP mais allonge l'intervalle QT, c'est pourquoi ce médicament peut être évité.
Interactions possibles : les médicaments métabolisés par CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline	Elvitégravir ^f Cobicistat ^f Emtricitabine ^f Ténofovir alafénamide ^f	^f L'utilisation concomitante de la bédaquiline avec ces médicaments n'a pas été bien étudiée ; cependant, il convient d'éviter leur utilisation concomitante pendant plus de 14 jours consécutifs. La bédaquiline étant également métabolisée par CYP3A4, ces médicaments peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline, ce qui pourrait accroître le risque de réactions indésirables.

Le linézolide a montré une activité antituberculeuse *in vitro* et dans les études animales, et son efficacité chez l'homme a été démontrée dans la méta-analyse menée pour les lignes directrices de l'OMS, ainsi que dans de récents essais impliquant des patients atteints de la tuberculose UR (7, 56-60). La réduction de la dose de 600 mg par jour à 300 mg par jour peut réduire la toxicité, mais son impact sur l'efficacité du traitement n'est pas bien connu (bien que les études sur l'activité bactéricide précoce [EBA] suggèrent que la dose plus élevée est plus efficace) (61). En cas d'événements indésirables graves, il peut être nécessaire d'arrêter le linézolide. La méta-analyse des DIP sur laquelle reposent les

lignes directrices de l'OMS (réalisée en 2018) comprenait des informations sur plus de 300 patients traités au linézolide pendant au moins un mois, à une dose de 600 mg par jour pour la plupart. Environ 30 % des patients avaient reçu le linézolide pendant 1 à 6 mois et plus de 30 % pendant plus de 18 mois, ces derniers présentant les taux les plus faibles d'échec thérapeutique, de patients perdus de vue et de décès. Cette analyse suggère également 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 ; toutefois, une telle analyse ne tient pas compte du biais de survie sélective (c'est-à-dire 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) (7).

D'après les données des lignes directrices unifiées de l'OMS (7), le linézolide devrait être utilisé tant qu'il est toléré. En cas d'apparition d'une toxicité, il convient de réduire la dose ou d'arrêter le médicament (5). Il est possible d'obtenir de meilleurs résultats si le linézolide est utilisé pendant toute la durée du traitement. Cependant, c'est probablement au cours des premiers mois de traitement qu'il a le plus d'effet (y compris la protection d'autres médicaments de deuxième intention contre la résistance acquise), lorsque la charge bacillaire est la plus élevée (67).

Les principaux événements indésirables liés au linézolide sont notamment l'anémie, la neuropathie périphérique, les troubles gastro-intestinaux, la névrite optique et la thrombopénie. Il est bien établi que ces événements indésirables sont liés à la dose. Les événements indésirables sont beaucoup plus fréquents lorsque la dose quotidienne de linézolide est supérieure à 600 mg (62). Plus un patient utilise le linézolide longtemps, plus le risque d'effet indésirable grave est élevé.

Le linézolide peut avoir des interactions avec des médicaments qui ont une incidence sur les taux de sérotonine dans l'organisme. Le syndrome sérotoninergique, qui peut être grave et engager le pronostic vital, peut survenir lorsque le linézolide est administré en même temps que certaines classes de médicaments.

Tableau 6.3. Interactions médicamenteuses possibles du linézolide avec d'autres médicaments (53)

Interactions médicamenteuses	Médicaments	Remarques et instructions
Augmentation des taux de sérotonine pouvant entraîner le syndrome sérotoninergique	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) : fluoxétine et paroxétine • Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline et nortriptyline • Agonistes des récepteurs 5-HT1 de la sérotonine • Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : phénélzine et isocarboxazide • Autres agents sérotoninergiques : mépéridine et bupropion ou buspirone et quétiapine 	<p>Tout doit être fait pour éviter l'utilisation de médicaments qui ont des interactions ou des toxicités qui se chevauchent avec le linézolide. Cependant, il peut y avoir des circonstances dans lesquelles aucune autre option n'est disponible, et où les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques liés à l'utilisation du linézolide. Par exemple, un patient à la santé mentale fragile présentant un risque élevé de suicide qui doit avoir du linézolide dans le schéma (pas d'autre option d'antituberculeux) pourrait également avoir besoin d'un médicament sérotoninergique.</p>

Groupe B

Ce groupe de médicaments comprend la clofazimine et la cyclosérine ou la térizidone, qui se sont avérées efficaces pour améliorer les résultats thérapeutiques, mais avec un effet limité en matière de réduction des décès dans les données examinées en 2018 pour les lignes directrices de l'OMS (1). Il est possible d'ajouter un ou deux de ces médicaments pour faire en sorte qu'un schéma plus long débute avec au moins quatre médicaments efficaces.

Clofazimine. La clofazimine est un médicament antilépreux qui a montré une activité *in vitro* contre *M. tuberculosis* et qui est utilisé comme antituberculeux de deuxième intention depuis plusieurs années. La méta-analyse effectuée pour les lignes directrices de l'OMS a corroboré les données sur l'efficacité et le profil d'innocuité de la clofazimine (1). Lorsqu'elle est utilisée avec des médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT (par exemple bédaquiline, fluoroquinolones et délamanide), la clofazimine peut avoir un effet additif sur cet allongement. La surveillance par ECG doit être mise en œuvre lorsqu'elle est utilisée avec la bédaquiline ou si plusieurs médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QT font également partie du schéma. Les médicaments autres que les antituberculeux qui provoquent l'allongement de l'intervalle QT doivent être évités si possible. Les événements indésirables courants sont les suivants : coloration orange ou rouge de la peau, de la conjonctive, de la cornée et des liquides corporels ; sécheresse cutanée, prurit, éruption cutanée, ichthyose et xérose ; intolérance gastro-intestinale et photosensibilité. Les patients doivent être bien informés dès le début des changements de couleur de peau réversibles qui se produisent dans la plupart des cas. La coloration orange-brun de la peau est réversible quelques mois après l'arrêt du médicament et n'est pas considérée comme dangereuse. La sécheresse cutanée peut également être fréquente, mais n'est pas considérée comme dangereuse. Ces modifications cutanées peuvent être assez inquiétantes pour les patients, c'est pourquoi il faut les rassurer. L'utilisation de la clofazimine n'est pas recommandée pendant la grossesse ou l'allaitement en raison de données limitées (des rapports faisant état de résultats normaux, d'autres de décès néonataux) et de la pigmentation du nourrisson si le médicament est utilisé pendant l'allaitement. La clofazimine est en partie métabolisée par le foie ; par conséquent, il convient de faire preuve de prudence ou d'ajuster la dose pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

La cyclosérine est un médicament bactériostatique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire, et elle n'a aucune résistance croisée connue avec d'autres médicaments antituberculeux. **La térizidone** (composée de deux molécules de cyclosérine) peut être utilisée à la place de la cyclosérine. La cyclosérine et la térizidone sont considérées comme interchangeables. En raison des difficultés pour interpréter les DST (il n'existe pas de DST génotypique ou phénotypique fiable pour la cyclosérine ou la térizidone), la cyclosérine ou la térizidone doivent être envisagées uniquement lorsque d'autres critères de probabilité d'efficacité sont satisfaits ; par exemple, des données fiables sur les niveaux de pharmacorésistance dans la population et l'utilisation antérieure de cyclosérine ou de térizidone sur la base d'antécédents cliniques fiables (voir la Section 3). Les patients doivent être bien informés des événements indésirables potentiels de la cyclosérine. Un événement indésirable majeur est la toxicité du système nerveux central (SNC), notamment l'incapacité à se concentrer et la léthargie. Les effets secondaires plus graves du SNC sont notamment la convulsion, la dépression, la psychose et les idées suicidaires, qui surviennent habituellement à des concentrations maximales de plus de 35 mcg/ml, mais peuvent également être observées dans la marge thérapeutique normale. Les autres effets secondaires incluent la neuropathie périphérique et les modifications cutanées. Parmi les problèmes cutanés, citons les éruptions lichénoïdes et le syndrome de Stevens-Johnson. L'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse n'a pas été bien étudiée, néanmoins aucune tératogénicité n'a été documentée. La cyclosérine peut être utilisée chez les femmes enceintes en l'absence de meilleures options. Elle peut être utilisée pendant l'allaitement, et dans ce cas le nourrisson doit recevoir de la vitamine B6 (5).

Groupe C

Le groupe C comprend à la fois des antituberculeux et de médicaments repositionnés, qui sont moins prioritaires que ceux des groupes A et B, soit parce qu'ils sont moins efficaces (éthambutol, délamanide, pyrazinamide, éthionamide/prothionamide et acide p-aminosalicylique) soit parce qu'ils sont plus toxiques et plus difficiles à administrer par voie parentérale (imipénème-cilastatine, méropénème, amikacine et streptomycine). Ces médicaments sont généralement inclus dans un schéma plus long si ce dernier ne peut pas être composé uniquement de produits des groupes A et B.

L'éthambutol est un antituberculeux utilisé dans les schémas thérapeutiques de première intention qui peut être ajouté à des schémas plus longs de la tuberculose MR. Aux doses recommandées, son profil d'innocuité est bon. En raison des difficultés à interpréter son DST, l'éthambutol doit être envisagé uniquement lorsque d'autres critères de probabilité d'efficacité sont satisfaits (par ex. données sur les niveaux de pharmacorésistance dans la population et utilisation antérieure de l'éthambutol sur la base d'antécédents cliniques fiables) (voir la [Section 3.1](#)).

Le délamanide. Sur la base des connaissances actuelles relatives à l'efficacité et l'innocuité du délamanide issues de l'évaluation pour les lignes directrices de l'OMS, le délamanide est recommandé pour être utilisé comme agent du groupe C chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans ou plus (7). Les données disponibles sur l'utilisation du délamanide se limitent actuellement à la durée de 6 mois conforme au RCP avec d'autres médicaments dans un schéma plus long ; une prolongation au-delà de 6 mois peut être envisagée au cas par cas (7, 8). Il serait utile d'avoir plus de données sur l'efficacité du délamanide dans différentes classes d'âge et durées d'utilisation pour mieux orienter son utilisation. Il sera plus facile d'obtenir une dose adaptée pour les enfants âgés de 3 à 5 ans lorsque la forme galénique spéciale utilisée dans les essais dans cette classe d'âge sera disponible. L'examen récent des données pour les lignes directrices de l'OMS (7) laissait à penser qu'il n'y a aucun problème de sécurité supplémentaire pour l'utilisation concomitante du délamanide et de la bédaquiline (voir la [Section 6.4](#)). Les effets combinés sur l'intervalle QT de la bédaquiline et du délamanide, comparés à la bédaquiline ou délamanide seul(e) (ajoutés à la polychimiothérapie de base), ont été évalués dans un essai contrôlé randomisé (ECR) de 75 patients (>3 000 ECG). L'allongement moyen de l'intervalle QTcF attribuable à la bédaquiline était de 12,3 ms, et celui attribuable à l'association bédaquiline et délamanide de 20,7 ms. Aucun participant ne présentait d'allongement de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 (49).

Le pyrazinamide est systématiquement ajouté aux schémas de tuberculose MR, sauf en cas de contre-indication clinique raisonnable (par ex. hépatotoxicité), d'autres effets indésirables graves ou de pharmacorésistance. Toutefois, le DST fiable pour le pyrazinamide n'est pas très accessible ; par conséquent, ce médicament est souvent utilisé sans DST, ou indépendamment de la résistance documentée. Dans les schémas plus longs, il est recommandé d'inclure le pyrazinamide uniquement lorsque les résultats du DST confirment la sensibilité, il peut alors être compté comme l'un des agents efficaces ; dans tous les autres cas, s'il est inclus dans le schéma, il n'est pas compté comme un médicament efficace (41, 44).

L'imipénème-cilastatine et **le méropénème** sont les seuls carbapénèmes qui ont un rôle bien établi dans les schémas de tuberculose MR, même si l'expérience en matière d'utilisation de l'ertapénème est limitée (63). Ces deux médicaments sont administrés par voie intraveineuse – un inconvénient majeur qui limite une plus large utilisation en dehors des hôpitaux, en particulier dans les milieux où les ressources sont limitées (64-68). Il n'est généralement pas possible de faire des injections intraveineuses quotidiennes, sauf en présence d'un port posé par chirurgie, avec une connexion par cathéter à une veine principale. Le méropénème avec clavulanate dans les schémas (contenant en général également le linézolide) pour les patients avec une tuberculose MR et une tuberculose UR a montré une amélioration de la conversion de culture et du taux de survie (69-71). L'acide clavulanique (comme le co-amoxiclav) n'est pas un antituberculeux mais un adjuvant donné par voie orale chaque fois qu'une dose de carbapénème est administrée, environ 30 minutes avant la perfusion

intraveineuse. Lorsqu'il est inclus dans un schéma, l'acide clavulanique n'est pas compté comme l'un des médicaments antituberculeux, et il ne doit pas être utilisé sans le carbapénème.

L'amikacine et la streptomycine sont les deux seuls antibiotiques du groupe des aminosides dont l'utilisation est encore recommandée dans les schémas de tuberculose MR lorsque les options pour la composition du schéma thérapeutique sont limitées. Lors de l'examen des données sur leur utilisation dans des schémas plus longs de la tuberculose MR en 2018, l'amikacine et la streptomycine étaient associées à des taux plus faibles d'échec thérapeutique ou de rechute et de décès lorsqu'elles étaient utilisées chez les personnes infectées par des souches de *M. tuberculosis* sensibles à ces deux substances, bien qu'elles aient les mêmes inconvénients et toxicités graves (c.-à-d. ototoxicité et néphrototoxicité) que d'autres agents injectables qui ne sont plus recommandés (notamment kanamycine et capréomycine). L'amikacine et la streptomycine peuvent être utilisées chez les adultes âgés de 18 ans ou plus quand il n'est pas possible de concevoir un schéma efficace avec des agents oraux, quand la sensibilité est démontrée et quand des mesures adéquates sont en place pour surveiller les événements indésirables. Compte tenu du profond impact que peut avoir la perte auditive sur l'acquisition du langage et la capacité d'apprentissage à l'école, l'utilisation d'agents injectables chez les enfants doit être exceptionnelle et limitée au traitement de sauvetage, et le traitement doit être délivré sous stricte surveillance afin de garantir une détection précoce de l'ototoxicité. L'amikacine est préférée à la streptomycine, qui est utilisée uniquement comme substitut lorsque l'amikacine n'est pas disponible ou en cas de résistance confirmée à celle-ci. La dernière analyse portant sur des patients sous des schémas plus longs montrait que les patients sous amikacine présentaient un risque plus élevé d'événements indésirables graves que ceux sous streptomycine (7). L'utilisation de ces médicaments exige la disponibilité du DST pour confirmer la sensibilité aux médicaments ainsi qu'une surveillance auditive pour détecter la toxicité des médicaments. Il convient d'informer le patient de la toxicité des médicaments et d'obtenir son consentement avant le traitement. Compte tenu de la fréquence élevée de la résistance à la streptomycine chez les patients atteints de tuberculose MR-RR dans de nombreux milieux, et de son utilisation intensive dans d'anciens schémas de première intention contre la tuberculose dans de nombreux pays, il est peu probable que la streptomycine soit beaucoup utilisée dans les schémas thérapeutiques de la tuberculose MR.

Éthionamide et prothionamide. Dans les lignes directrices de l'OMS, l'éthionamide et le prothionamide sont considérés comme interchangeable. Dans ses lignes directrices unifiées, l'OMS formule une recommandation conditionnelle *contre* leur utilisation dans des schémas plus longs de la tuberculose MR, les réservant pour des situations où plusieurs agents plus efficaces (par exemple bédaquiline, linézolide et clofazimine) ne peuvent pas être utilisés.

L'acide p-aminosalicylique (PAS) peut être considéré comme la dernière ressource pour le traitement de la tuberculose MR-RR. Ce médicament est recommandé dans les lignes directrices unifiées de l'OMS uniquement pour une utilisation chez des patients atteints de tuberculose MR-RR sous des schémas plus longs 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. Il n'y a aucune indication de résistance croisée du PAS avec d'autres médicaments antituberculeux (7).

Autres médicaments

Plusieurs médicaments auparavant recommandés comme composants potentiels des schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR ne figurent pas dans les groupes A–C. Cette section en expose les raisons et fournit des informations générales sur ces médicaments (les détails sur les doses figurent également dans les calendriers révisés en [Annexe I](#)).

L'utilisation de la **gatifloxacin**e dans la tuberculose MR était en grande partie limitée aux études précédentes sur le schéma normalisé plus court de la tuberculose MR au Bangladesh et au Cameroun (33, 72). La dysglycémie chez les patients âgés recevant la gatifloxacin comme antibiotique à large spectre a entraîné son retrait du marché (40, 73). Bien que la gatifloxacin puisse être utilisée dans

un programme doté d'un aDSM bien organisé, l'absence de formes galéniques de qualité garantie sur le marché empêche son utilisation.

L'isoniazide à forte dose (10–15 mg/kg) n'est pas inclus dans les groupes A–C en raison de la rareté de son utilisation dans les schémas contemporains plus longs pour les adultes. C'est également un médicament relativement sûr, comme l'a montré l'expérience récente d'une utilisation à une dose de 10 mg/kg, où seulement 0,5 % de 1 006 patients dans une étude d'observation multicentrique sur le schéma plus court de tuberculose MR ont signalé une neurotoxicité de grade 3 ou 4 (74). D'autres données suggèrent qu'il peut également être efficace dans les schémas plus longs de la tuberculose MR. Premièrement, dans la revue systématique et la méta-analyse des DIP commandées par l'OMS en 2015 pour décrire les résultats thérapeutiques chez les enfants atteints de tuberculose MR (avec 975 enfants de 18 pays), l'utilisation de l'isoniazide à forte dose était associée au succès thérapeutique chez les enfants atteints de tuberculose MR confirmée (odds ratio ajusté [ORa] 5,9, intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,7–20,5, P=0,007) (75). Deuxièmement, dans un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé contre placebo chez les adultes atteints de tuberculose-MR, les participants ayant reçu de l'isoniazide à forte dose (16–18 mg/kg) (ajoutés à la kanamycine, à la lévofloxacine, à la prothionamide, à la cyclosérine et au PAS) avaient beaucoup plus de chances d'avoir une conversion de culture à 6 mois de traitement que ceux recevant un placebo ou une dose standard d'isoniazide (5 mg/kg) (73,8 % contre 48,8 % ou 45,0 %, respectivement), le délai moyen pour la conversion de culture ayant été considérablement réduit dans le bras d'isoniazide à forte dose (3,4 contre 6,6 ou 6,4 mois, respectivement). Aucun DST génotypique n'avait été effectué, mais environ 60 % des participants avaient des isolats de *M. tuberculosis* pour lesquels les CMI de l'isoniazide se situaient entre 0,2 et 5 mcg/ml. La neuropathie périphérique était plus courante avec l'isoniazide à forte dose, mais la pyridoxine n'était pas donnée dans l'essai (76). Troisièmement, une étude plus récente sur l'activité bactéricide précoce chez des patients atteints d'une tuberculose-MR – avec une résistance à l'isoniazide médiée par des mutations isolées d'*inhA* – ayant reçu de façon aléatoire l'isoniazide à 5, 10 ou 15 mg/kg, montrait que des doses quotidiennes de 10 à 15 mg/kg d'isoniazide présentaient une activité bactéricide semblable à la dose standard d'isoniazide (5 mg/kg) administrée aux patients atteints de tuberculose pharmacosensible (77). Il est peu probable que les souches avec des mutations isolées de *katG* ou des mutations de *katG* et d'*inhA* répondent à l'isoniazide même à forte dose, compte tenu des CMI d'isoniazide généralement élevées dans ces souches. Dans les lignes directrices unifiées, l'OMS recommande que l'isoniazide à forte dose puisse également être utilisé dans les schémas pour adultes et enfants ayant une sensibilité confirmée à l'isoniazide, ou en présence de mutations qui ne confèrent pas de résistance élevée à l'isoniazide (c.-à-d. les mutations isolées d'*inhA*) (1, 15).

La kanamycine et la capréomycine sont des agents injectables qui ne sont plus recommandés pour composer les schémas thérapeutiques de tuberculose MR, suite à l'analyse des données pour la mise à jour des lignes directrices de l'OMS en 2018, qui a montré un risque accru d'échec thérapeutique, de rechute ou de décès avec ces médicaments par rapport aux schémas ne les utilisant pas (1). En outre, ces agents présentent des désagréments majeurs pour le patient et sont associés à des toxicités graves pouvant entraîner des lésions permanentes des fonctions auditive et rénale si les résultats ne sont pas étroitement surveillés.

Le risque d'événements indésirables graves liés aux médicaments antituberculeux de deuxième intention a été notifié dans les résultats d'une méta-analyse des DIP pour la mise à jour des lignes directrices de l'OMS, présentés dans le [Tableau 6.4](#) (1). Le niveau d'événement indésirable grave donne des informations importantes sur la probabilité de devoir arrêter un médicament pendant le traitement en raison de son intolérabilité (en particulier le linézolide, associé au risque le plus élevé d'événements indésirables graves).

Tableau 6.4 Événements indésirables graves (EIG) chez les patients sous schémas plus longs de la tuberculose MR^a (1)

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/térizidone	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]
<i>Acide para-aminosalicylique</i>	14,3	[10,1, 20,7]
<i>Thioacétazone</i>	14,6	[4,9, 37,6]
Linézolide	17,2	[10,1, 27,0]

GDG : Groupe d'élaboration des lignes directrices ; DIP : données individuelles des patients.

a À partir d'une méta-analyse en réseau basée sur les bras d'un sous-ensemble de patients des DIP de 2016 pour lequel des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif d'un médicament antituberculeux (27 études) ou classés de grade 3 à 5 (3 études) ont été notifiés. Les légères différences entre les estimations finales citées dans la publication qui en a découlé (78) et les valeurs établies au moment du GDG, comme le montre le présent tableau, sont dues au fait qu'un vaste ensemble de données a été utilisé dans la publication - ces différences n'ont aucune conséquence sur les conclusions tirées sur l'utilisation de ces médicaments. Les données sur le délamanide, l'imipénème-cilastatine et le méropénème étaient insuffisantes pour estimer les risques. Les médicaments qui ne sont pas dans les groupes A, B ou C figurent en italique.

6.3 Composition des schémas plus longs de la tuberculose MR

Lors de la conception de ces schémas, plusieurs principes de base doivent être respectés, en fonction des meilleures données disponibles sur la composition des schémas, conformément aux dernières lignes directrices de l'OMS (1).

6.3.1 Choix des composants pour les schémas plus longs de la tuberculose MR

La conception des schémas plus longs de la tuberculose MR se fait par étapes (Tableau 6.1 et Tableau 6.5). Le traitement des patients avec une tuberculose monorésistante à la rifampicine et de ceux avec une résistance aux médicaments de deuxième intention en plus de la tuberculose-MR (y compris la tuberculose UR) suit les mêmes principes. Le choix des médicaments suit un ordre de priorité basé sur la classification révisée des composants du schéma, le schéma entièrement oral étant privilégié.

Les analyses effectuées pour les lignes directrices unifiées de l'OMS corroborent la recommandation actuelle selon laquelle la plupart des patients peuvent être traités avec succès par un schéma commençant avec quatre agents dont l'efficacité est présumée ou confirmée. Si la bédaquiline est arrêtée au mois 6, le schéma sera toujours composé de trois agents efficaces pour le reste du traitement. Toutefois, si un autre agent doit être arrêté pour cause de toxicité, il faudra le remplacer par un autre ou poursuivre la bédaquiline tout au long du traitement, en dehors des indications du RCP. Si l'option est de remplacer un médicament, plutôt que de prolonger la bédaquiline, le médicament de remplacement sera choisi soit dans le groupe B (sauf si la clofazimine et la cyclosérine/térizidone sont déjà incluses) soit dans le groupe C. Le choix du groupe C est généralement déterminé par l'ordre dans lequel sont classés les médicaments ainsi que par la situation du patient et le contexte. Un récent examen des données d'observation n'a révélé aucun autre problème de sécurité supplémentaire lorsque la bédaquiline était utilisée pendant plus de 6 mois ; toutefois, aucune donnée solide n'indiquait si une utilisation à plus long terme augmentait l'efficacité. Les cliniciens peuvent donc envisager de continuer la bédaquiline pendant plus de 6 mois, et d'ajouter une certaine flexibilité pour la conception du schéma et le nombre de médicaments efficaces (7).

Afin de réduire au minimum la nécessité de remplacer les agents dans le schéma, outre l'option de prolonger la bédaquiline au-delà de 6 mois, il est possible de débiter le schéma avec cinq agents au lieu de quatre. Cela augmente la charge médicamenteuse et les risques de réactions indésirables, mais peut se justifier, en particulier dans les cas suivants :

- deux des quatre agents sont susceptibles d'être arrêtés avant la fin du traitement (par ex. si la bédaquiline est arrêtée au mois 6 et le linézolide est arrêté tôt pour cause de toxicité) ;
- aucun DST fiable n'est disponible pour un ou plusieurs des agents du schéma, mais on sait que la résistance de fond au médicament est élevée ; et
- le schéma ne peut pas être conçu à partir d'au moins quatre agents efficaces des groupes A et B.

Souvent, il peut être nécessaire d'ajuster la composition du schéma après le début du traitement, une fois les informations supplémentaires sur les antécédents cliniques ou les résultats de DST obtenues. Toutefois, si des signes de non-réponse ou d'échec thérapeutique imminent apparaissent, le schéma doit être totalement révisé plutôt qu'ajusté. Un médicament peut être évité s'il y a une forte probabilité que le patient présente, à un moment ou un autre, une contre-indication. Les contre-indications peuvent être déterminées par des antécédents de réactions graves au médicament ou à une substance similaire, une grossesse ou un allaitement, la co-administration de médicaments pouvant provoquer des interactions ou avoir des toxicités qui se chevauchent (par ex. allongement de l'intervalle QT) et des problèmes avec la fonction des organes cibles (p. ex. dysfonctionnement des reins ou du foie). L'encadré 6.2 décrit certaines des principaux éléments à prendre en compte lors du choix des médicaments individuels pour un schéma plus long de la tuberculose MR.

La composition du schéma peut s'appuyer sur d'autres tests pour la résistance à des agents tels que le pyrazinamide, et pour les formes de mutation généralement associées à la résistance à l'isoniazide et aux thioamides. À l'heure actuelle, il n'existe pas de test rapide homologué pour la sensibilité au pyrazinamide, et plusieurs semaines peuvent être nécessaires pour obtenir un résultat fiable ; la décision d'inclure ou de remplacer le pyrazinamide ne devrait pas retarder le début du traitement.

Encadré 6.2. Éléments à prendre en compte lors du choix des médicaments individuels pour les schémas plus longs de la tuberculose MR

- Résultats du DST, effectué de préférence dans un laboratoire participant à un programme externe d'assurance de la qualité, avec des méthodes génotypiques ou phénotypiques homologuées.
- État clinique du patient et forme de tuberculose (par ex. tuberculose extrapulmonaire et sa gravité, en particulier la tuberculose du SNC).
- Antécédents d'utilisation de médicaments de première ou de deuxième intention pour traiter la tuberculose chez ce patient particulier (si déjà traité).
- Préférence du patient et du clinicien pour un schéma spécifique.
- Utilisation présente et passée de médicaments couramment utilisés dans le schéma de la tuberculose MR dans le pays, ou dans le pays d'origine du patient. Pour les migrants, il peut être nécessaire de tenir compte des modes d'utilisation présents et passés des médicaments dans leur pays d'origine, ainsi que dans leur pays de résidence.
- Prévalence de la résistance aux médicaments détectée par une surveillance systématique ou périodique dans le pays (par exemple par une surveillance régulière en laboratoire ou par le biais d'enquêtes périodiques sur la pharmacorésistance), stratifiée par cas nouveaux et retraités si aucun DST fiable ne peut être effectué pour les patients.
- Contre-indications connues telles que l'allergie, la grossesse ou l'allaitement, et présence de comorbidités.
- Si le patient est un contact étroit ou domestique d'un cas de tuberculose confirmée bactériologiquement, profil de pharmacorésistance du cas indicateur.
- Considérations opérationnelles comme la disponibilité des médicaments, la capacité à surveiller les réactions indésirables et la disponibilité des outils nécessaires au suivi et à la surveillance. Dans certains milieux, les moyens pour surveiller les effets indésirables de certains médicaments risquent de ne pas être disponibles ; toutefois, les patients n'ont pas besoin d'attendre que tous les éléments opérationnels soient en place pour commencer à bénéficier d'un traitement salvateur.
- Risque ou antécédent de toxicités, d'intolérance (autres que l'allergie) et d'interactions médicamenteuses.
- Chez les enfants, âge de l'enfant et formes galéniques disponibles.

La résistance au-delà de la tuberculose MR, incluant la tuberculose MR avec résistance aux fluoroquinolones, réduit les chances de succès thérapeutique (79, 80). Le risque de tuberculose MR avec résistance aux fluoroquinolones est beaucoup plus élevé dans certains environnements (par exemple dans les pays d'Europe de l'Est). Non traitée, la tuberculose MR avec résistance aux fluoroquinolones a un taux de mortalité élevé, en particulier chez les PVVIH, et les souches qui ont acquis une résistance montrent peu ou pas d'atténuation de la transmissibilité ; ces souches sont impliquées dans des épidémies importantes, une grande partie de la charge mondiale étant attribuée à la transmission primaire (81-83).

L'importance des aminosides ayant été réduite dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR, l'utilité du diagnostic d'une tuberculose MR avec une résistance aux injectables, telle qu'elle est

actuellement définie, a perdu de son intérêt. Cependant, la résistance aux fluoroquinolones reste une donnée importante pour tous les schémas. Les étapes dans le [Tableau 6.1](#) s'appliquent également à la conception d'un schéma de résistance aux fluoroquinolones pour la tuberculose MR ; en outre, elles couvrent la tuberculose MR avec une résistance aux fluoroquinolones parmi d'autres modèles de résistance.

Nombre de ces patients peuvent présenter des comorbidités et des événements indésirables qui doivent être traités séparément. L'hospitalisation, la chirurgie et d'autres traitements adjuvants peuvent être nécessaires à certains stades du traitement. Un suivi complet et un soutien psychosocial sont importants pour garantir une expérience de traitement plus positive. L'accès aux services de soins palliatifs et de soins de fin de vie peut être nécessaire, avec une approche centrée sur le patient pour soulager la souffrance liée à la maladie et au traitement. Des mesures rigoureuses de lutte contre les infections respiratoires sur les sites où sont traités les patients, la recherche des contacts et les conseils sont des mesures d'accompagnement importantes pour les soins cliniques et la santé publique.

Le [Tableau 6.5](#) résume certaines situations courantes auxquelles un clinicien peut être confronté et les décisions pouvant être prises pour ajuster le schéma thérapeutique en conséquence. Les schémas thérapeutiques suggérés peuvent varier en fonction de la situation clinique individuelle et de la disponibilité des médicaments. Le [Tableau 6.5](#) n'est pas exhaustif. Bien qu'il soit recommandé d'utiliser au moins quatre agents efficaces au départ, les schémas composés à l'aide de cet algorithme n'ont pas tous été testés directement dans des conditions de recherche ou sur le terrain. En outre, lorsque les agents du groupe C sont inclus, le nombre de médicaments dans le schéma peut être supérieur à quatre, pour tenir compte de l'incertitude quant à l'efficacité de certains de ces médicaments. Dans de telles situations, les conseils d'un spécialiste sont importants pour garantir le schéma le plus sûr et le plus efficace possible (remarque : le contenu est parfois répété dans le tableau en raison d'un chevauchement entre les différents scénarios).

Tableau 6.5 Algorithme récapitulatif pour la composition des schémas plus longs de tuberculose MR dans des situations courantes de modèle de résistance ou de contre-indication^a

Médicaments pour lesquels il y a une résistance ou une contre-indication		Envisager d'ajouter des médicaments à l'efficacité présumée ou confirmée			Exemples de schémas	
	Groupe A	Groupe B	Groupe C^b			
1	Aucun des médicaments des groupes A et B ^c	1 médicament	Généralement pas nécessaires		18 Bdq(6 m ou plus)-(Lfx ou Mfx)-Lzd-(Cfz ou Cs)	
2	Un médicament du groupe A	Les 2 médicaments restants	Les deux médicaments	Peuvent être nécessaires	18 Bdq(6 m ou plus)-(Lfx ou Mfx)-Lzd-(Cfz ou Cs) 18 Bdq(6 m ou plus)-(Lfx ou Mfx)-Cfz-Cs-(Dlm(6 m ou plus) ou Z ou E) ----- 18 (Lfx ou Mfx)-Lzd-Cfz-Cs 18 (Lfx ou Mfx)-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm(6 m ou plus) ou Z ou E) ----- 18 Bdq(6 m ou plus)-Lzd-Cfz-Cs 18 Bdq(6 m ou plus)-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm(6 m ou plus) ou Z ou E) En cas de résistance présumée à E ou Z, remplacer par des médicaments du groupe C	
3	Deux médicaments du groupe A	Le médicament restant	Les deux médicaments	Au moins 1 médicament	18 Bdq(6 m ou plus)-Cfz-Cs-Dlm(6 m ou plus) -(Z ou E) 18 Lzd-Cfz-Cs-Dlm(6 m ou plus) -(Z ou E) 18 Lfx-Cfz-Cs-Dlm(6 m ou plus) -(Z ou E) En cas de résistance présumée à E ou Z, remplacer par des médicaments du groupe C	
4	Un médicament du groupe B	Les 3 médicaments restants	Le médicament restant	Peuvent ne pas être nécessaires	18 Bdq(6 m ou plus)-(Lfx ou Mfx)-Lzd-(Cfz ou Cs)	

Médicaments pour lesquels il y a une résistance ou une contre-indication

Envisager d'ajouter des médicaments à l'efficacité présumée ou confirmée

Exemples de schémas

	Groupe A	Groupe B	Groupe C^b	
5 Les deux médicaments du groupe B	Les 3 médicaments	Aucun	1 ou 2 médicaments	18 Bdq(6m ou plus)-(Lfx ou Mfx)-Lzd – Dlm(6m ou plus) -(Z ou E) En cas de résistance présumée à E ou Z, remplacer par des médicaments du groupe C
6 Un médicament du groupe A et les deux médicaments du groupe B	Les 2 médicaments restants	Aucun	Au moins 3 médicaments	18 Bdq(6m ou plus)-(Lfx ou Mfx)- Dlm(6m ou plus) -Z-E ----- 18 (Lfx ou Mfx)-Lzd-(Dlm(6m ou plus)-Z-E ----- 18 Bdq(6m ou plus)-Lzd-Dlm(6m ou plus) -Z-E En cas de résistance présumée à E ou Z, remplacer par des médicaments du groupe C
7 Tous les médicaments du groupe A	Aucun ^d	Les deux	3 médicaments ou plus	18-20 Cfz-Cs-Dlm-Z-E ou d'autres associations de médicaments du groupe C en fonction de la résistance connue ou suspectée

Bdq : bédaquiline ; Cfz : clofazimine ; Cs : cyclosérine ; Dlm : delamanide ; E : éthambutol ; Lfx : linézolide ; m : mois ; Mfx : moxifloxacine ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; TB : tuberculose ; Z : pyrazinamide.

^a Les situations présentées ne sont pas exhaustives. D'autres facteurs peuvent avoir une incidence sur le choix, comme le risque de mauvais résultats ou d'interactions médicamenteuses, la préférence du clinicien et du patient et la disponibilité d'un médicament. Il est possible d'ajouter plus de médicaments que le minimum recommandé si la confiance dans l'efficacité des composants du schéma est limitée, si le patient a été exposé dans un environnement où la résistance aux antituberculeux de deuxième intention est fréquente et où les schémas thérapeutiques plus longs de la tuberculose MR donnent de mauvais résultats, malgré une bonne gestion programmée de la tuberculose MR-RR. Pour la tuberculose MR avec une résistance confirmée aux fluoroquinolones, aucune fluoroquinolone n'est utilisée et, si des médicaments du groupe C sont nécessaires, le groupe recommandé par l'OMS sera suivi en fonction du rapport bénéfice/risque et des situations individuelles.

^b Le choix et le nombre de médicaments du groupe C à inclure dépend de la confiance dans l'efficacité des médicaments de ce groupe et des autres composants du schéma, donc :

Si 4 agents du groupe A et B sont inclus et que chacun d'entre eux inspire confiance, les agents du groupe C ne sont pas nécessaires.

Si 3 agents du groupe A et B sont inclus et que chacun d'entre eux inspire confiance, au moins un agent du groupe C est ajouté.

Si 2 agents du groupe A et B sont inclus et que chacun d'entre eux inspire confiance, au moins trois agents du groupe C sont ajoutés.

^c Indépendamment de la résistance ou de la contre-indication pour les médicaments du groupe C.

^d La moxifloxacine, une fluoroquinolone de dernière génération, peut encore être efficace à forte dose lorsque la CMI de la fluoroquinolone est en dessous de la concentration critique clinique. Si la CMI est élevée, les fluoroquinolones ne sont pas utilisées, et d'autres agents du groupe C seront nécessaires.

6.4 Utilisation prolongée de la bédaquiline et utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide

La politique actuelle de l'OMS n'inclut aucune recommandation sur l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide chez un patient, ni sur leur administration individuelle ou combinée pendant plus de 6 mois. Aucune recommandation GRADE pour ou contre une telle utilisation n'a été formulée, compte tenu du peu d'expérience avec ce type de situations et du nombre limité de données issues d'études d'observation (46, 48, 50, 84, 85). Cependant, de nouvelles données sur le profil d'innocuité de l'utilisation prolongée de la bédaquiline ont été obtenues en 2019, confirmant son utilisation sans risque au-delà de 6 mois chez les patients qui bénéficient de programmes de suivi appropriés. Le bénéfice supplémentaire que représente l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois reste incertain (7).

Les données sur l'utilisation concomitante de la bédaquiline et du délamanide sont également rares (49, 86) et n'ont pas permis d'effectuer une analyse significative ; il n'existe donc pas de recommandation officielle de l'OMS à ce sujet. Cependant, les deux médicaments peuvent être utilisés simultanément chez les patients qui disposent d'un nombre limité d'options thérapeutiques, à condition qu'un suivi thérapeutique approprié (notamment ECG de départ et de suivi et surveillance des électrolytes) soit en place.

Lorsque toutes les autres possibilités ont été épuisées, les cliniciens peuvent parfois être contraints de proposer des options thérapeutiques plausibles, même en l'absence de données publiées. Compte tenu des conséquences graves que risquent les patients atteints de tuberculose MR-RR avec résistance aux fluoroquinolones dans de telles circonstances, les programmes et les cliniciens peuvent choisir d'utiliser la bédaquiline et le délamanide ensemble ou au-delà de 6 mois au cas par cas.

Il est conseillé au PNLT de rédiger un document pratique avec des critères d'utilisation lorsque le nombre minimum d'agents efficaces ne peut être atteint, ou que le patient s'expose à un risque de mauvais résultat en arrêtant le médicament à 6 mois ou en ne prenant pas les deux agents (c.-à-d. la bédaquiline et le délamanide) ensemble. Ce document devrait également fournir des détails sur la façon de surveiller l'innocuité (en particulier l'allongement de l'intervalle QT) et la réponse au traitement, et sur la conduite à tenir en cas d'événements indésirables (8).

6.5 Posologie des composants du schéma plus long de la tuberculose MR

Les posologies des médicaments individuels sont souvent déterminées par le poids corporel pour les adultes et les enfants. L'Annexe I donne des suggestions de posologies en fonction du poids et les fiches d'informations sur les médicaments fournissent des renseignements supplémentaires sur chacun des médicaments des groupes A, B et C (5). Il peut être nécessaire d'ajuster les doses en présence d'autres médicaments ou de comorbidités. Dans les situations où la possibilité d'ajuster la dose est limitée en raison de la forme galénique du médicament (par exemple, le délamanide chez les enfants âgés de 3 à 5 ans), le principe général consiste à envisager l'inclusion du médicament s'il est prévu que les bénéfices l'emportent sur les effets nocifs et à viser une dose qui atteint la marge thérapeutique. Il convient alors de surveiller de près les événements indésirables, qui devraient être pris en charge aussi rapidement et aussi efficacement que possible le cas échéant.

Tous les médicaments antituberculeux peuvent être débutés à la dose complète. L'apparition de réactions indésirables peut également nécessiter l'arrêt – provisoire ou définitif – d'un agent ou une modification de sa posologie. Si la tolérance est un problème, la cyclosérine, l'éthionamide et le PAS peuvent être débutés à faible dose, puis augmentés (progressivement) sur une période de 2 semaines

(90). Généralement, lorsque la clofazimine est utilisée dans les schémas plus courts et plus longs, la dose quotidienne est fixe tout au long du traitement ; on ne dispose pas de données empiriques pour corroborer une mise en route par une dose de charge dans les schémas de la tuberculose MR.

La plupart des médicaments sont donnés en une seule dose quotidienne. La cyclosérine et le PAS peuvent être administrés en doses fractionnées pour réduire le risque de réactions indésirables (l'éthionamide/le prothionamide ont une action destructrice sur *M. tuberculosis* en fonction de la concentration, il faut donc éviter une dose deux fois par jour). Le linézolide est généralement administré une fois par jour. La bédaquiline et le délamanide sont pris avec les autres médicaments du schéma de la tuberculose MR ; la seconde dose de délamanide est généralement prise seule, la supervision du traitement doit donc en tenir compte également. Les produits injectables (si absolument nécessaires) sont généralement administrés par voie intramusculaire une fois par jour également et la dose ne doit pas être fractionnée (à l'exception de l'imipénème-cilastatine et du méropénème, qui sont administrés par voie intraveineuse en doses fractionnées). Dans l'idéal, tous les médicaments sont pris avec de la nourriture, étant donné qu'un repas léger favorise l'absorption. Les médicaments oraux sont généralement donnés tous les jours de la semaine. La bédaquiline est donnée quotidiennement pendant les 2 premières semaines et trois fois par semaine pendant les 22 semaines suivantes.

Généralement, pour les doses manquées, si cela concerne tous les médicaments d'un jour, le traitement est repris le lendemain et un jour supplémentaire est ajouté à la fin du schéma. Toutefois, si une dose est manquée au cours des 2 premières semaines de traitement, les patients ne doivent pas la rattraper, mais continuer la posologie habituelle. En d'autres termes, ils ne doivent pas ajouter la dose manquée à la fin de la période de 2 semaines. À partir de la troisième semaine, si une dose de 200 mg est manquée, les patients doivent la prendre dès que possible, puis reprendre le schéma de trois fois par semaine. Si une dose de délamanide est manquée, les patients doivent la prendre dès que possible. Toutefois, si c'est trop proche de la prochaine prise programmée, la dose manquée peut être sautée, et le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser un comprimé oublié.

6.6 Durée des schémas plus longs de la tuberculose MR

La durée des schémas plus longs de la tuberculose MR repose sur trois recommandations fondées sur des données probantes :

Recommandation 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 pouvait être modifiée en fonction de la réponse du patient au traitement.

(Recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet)

Recommandation 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 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)

Recommandation 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)

Les schémas plus longs entièrement oraux pour la tuberculose MR ne comprennent pas de phase intensive. La durée d'utilisation des différents médicaments dépendra de leur indication clinique

(par exemple, la bédaquiline et le délamanide ont été commercialisés pour une utilisation pendant 6 mois, mais cette période peut être prolongée), de la tolérabilité du patient (p. ex. le linézolide est utilisé tant qu'il n'y a pas d'événement indésirable grave) et de la réponse individuelle au traitement (p. ex. culture négative), jusqu'à l'achèvement de la durée totale prévue du traitement ou du délai après la conversion de culture.

La durée totale du traitement devrait être d'environ 18 à 20 mois chez la plupart des patients, toutefois elle peut être modifiée en fonction de la réponse au traitement. La recommandation s'applique également aux patients préalablement traités par des schémas de deuxième intention et aux patients atteints de tuberculose résistante aux fluoroquinolones. Il peut être nécessaire d'allonger la durée du traitement à 18-20 mois dans les cas de tuberculose MR-RR avec une résistance supplémentaire, en fonction de la réponse clinique au traitement.

Les données évaluées à l'aide des DIP ont montré qu'il existait un risque légèrement accru d'échec thérapeutique ou de rechute lorsque la durée du traitement de la tuberculose MR était de 20 à 22 mois (comparativement à 17,5-20 mois) et que la durée optimale pour maximiser le succès thérapeutique était fixée à 18 à 20 mois (1).

Dans la pratique, les PNLT peuvent choisir une durée fixe (par ex. 18 mois) pour la mise en œuvre. D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer la durée optimale et minimale du traitement de la tuberculose MR-RR pour les patients à culture négative – à qui ces recommandations peuvent ne pas s'appliquer.

6.7 Principaux sous-groupes

Enfants : 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 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. Dans ses lignes directrices unifiées, l'OMS recommande l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants âgés de 6 ans et plus, et du délamanide chez les enfants de 3 ans et plus (1). L'exposition au délamanide est obtenue avec le comprimé dispersible de 25 mg testé dans l'essai chez les enfants âgés de 3 à 5 ans ; la préparation est également disponible pour les enfants pour un usage compassionnel. La biodisponibilité du délamanide peut être modifiée lorsque le comprimé de 50 mg est fractionné, écrasé ou dissous. On craint également pour certains médicaments oraux (par ex. délamanide, linézolide et éthionamide) que le comprimé adulte ne se brise si l'on tente de le fractionner, et son contenu est extrêmement amer et désagréable. Les comprimés sont normalement sensibles à l'oxydation et à la chaleur ; ainsi, 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. Il peut être envisagé de réduire la durée totale du traitement à moins de 18 mois pour les enfants exempts de tuberculose étendue.

Formes sévères de tuberculose extrapulmonaire et de 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 guider le traitement de la méningite tuberculeuse MR-RR consiste à effectuer un DST de la souche infectante et à connaître la capacité des antituberculeux à traverser la barrière hémato-encéphalique. Les fluoroquinolones du groupe A (par ex. lévofloxacine, moxifloxacine et linézolide) traversent bien la barrière hémato-encéphalique (c.-à-d. le SNC), tout comme l'éthionamide (ou prothionamide), la cyclosérine (ou térizidone) et l'imipénème-cilastatine (87-89). Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les enfants atteints de méningite traités avec de l'imipénème et le méropénème est privilégié pour les cas de méningite tuberculeuse ainsi que chez les enfants (90-92). L'isoniazide à forte dose et le pyrazinamide peuvent également atteindre des niveaux thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien (LCR) 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 comptés comme des agents efficaces pour la méningite tuberculeuse MR. L'amikacine et la streptomycine pénètrent dans le SNC uniquement en cas d'inflammation des méninges. Il existe peu de données sur la pénétration dans le SNC de la clofazimine, de la bédaquiline ou du délamanide.

Grossesse : Les connaissances sur l'innocuité de la bédaquiline et du délamanide pendant la grossesse et l'allaitement restent limitées. Toutefois, une étude d'observation en Afrique du Sud portant sur 58 mères ayant reçu de la bédaquiline pendant la grossesse a permis d'obtenir des nouvelles informations. Les résultats de cette étude indiquaient que l'exposition du fœtus à la bédaquiline *in utero* était associée à un faible poids à la naissance (<2 500 g), sans autres différences significatives 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. Il est recommandé, en cas de grossesse, de personnaliser un schéma plus long pour y inclure des composants avec un profil d'innocuité établi. Les issues du traitement et de la grossesse ainsi que la surveillance post-partum pour les anomalies congénitales doivent être enregistrées afin d'orienter les recommandations futures pour le traitement de la tuberculose MR pendant la grossesse (7,93). L'amikacine, la streptomycine, le prothionamide et l'éthionamide sont généralement contre-indiqués pendant la grossesse.

Infection à VIH : La composition d'un schéma thérapeutique pour la tuberculose MR n'est généralement pas très différente pour les personnes vivant avec le VIH. Certaines interactions médicamenteuses peuvent être évitées avec une attention particulière (p. ex. bédaquiline et éfavirenz, ou bédaquiline et ritonavir) (voir [Tableau 6.2](#)) (52-54).

6.8 Suivi du traitement

Une recommandation porte sur le suivi du traitement, s'appliquant au régime plus long :

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.

(Recommandation forte, certitude moyenne quant à l'estimation de l'effet)

6.8.1 Suivi de la réponse au traitement et attribution des résultats

Pour surveiller la réponse au traitement chez les patients sous des schémas plus longs de tuberculose MR-RR, il est vivement recommandé de réaliser une culture d'expectorations chaque mois, en plus de l'examen microscopique de frottis (38). Les données utilisées pour étudier la valeur ajoutée de la culture par rapport à l'examen microscopique seul étaient issues des DIP ; elles montraient que la culture mensuelle était plus sensible que l'examen microscopique pour prévoir les résultats thérapeutiques. La culture mensuelle permettait une meilleure détection des patients ayant pour résultat bactériologique un vrai positif que l'examen microscopique seul ; en outre, elle réduisait la proportion de patients avec un faux négatif.

L'utilisation concomitante de l'examen microscopique de frottis et de résultats de tests de culture permet d'identifier des patients dont la bactériologie reste positive ou redevient positive après avoir été négative. Ces tests combinés permettront aux cliniciens d'identifier les patients dont le traitement risque d'échouer, et donc de planifier d'autres options et de mettre en place rapidement des mesures de lutte contre l'infection. La réduction de la transmission et du développement de la résistance, ainsi que les changements appropriés des schémas thérapeutiques, auraient d'autres avantages. L'examen microscopique et la culture d'expectorations ou d'autres échantillons à intervalle réguliers restent importants pour garantir une détection précoce de l'échec thérapeutique. L'examen microscopique ou la culture pour vérifier la conversion du statut bactériologique est un moyen important d'évaluer la

réponse, et chez la plupart des patients le frottis devient négatif 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. Si le DST pour certains agents n'est pas disponible, les souches doivent être stockées pour faire l'objet d'autres investigations au laboratoire supranational de référence de la tuberculose. Si le risque de résistance est élevé (par ex. après un échec thérapeutique chez une personne qui est un contact d'un cas de tuberculose pharmacorésistante), les méthodes de séquençage peuvent également fournir de précieuses informations. Il est conseillé d'utiliser la culture pour poursuivre la surveillance des patients à 6 et 12 mois après la fin du traitement, afin de garantir une guérison durable.

Chez les enfants, il peut être difficile de surveiller la réponse au traitement par frottis et culture, pour les mêmes raisons qu'il est difficile d'obtenir une confirmation bactériologique du diagnostic. Chez les enfants avec une tuberculose bactériologiquement confirmée, tous les moyens raisonnables doivent être entrepris pour mettre en évidence la conversion bactériologique. Quand la culture est devenue négative ou si l'enfant n'a jamais eu de diagnostic confirmé, il peut s'avérer inutile de réitérer le prélèvement d'échantillon des voies respiratoires si l'enfant réagit bien cliniquement. La résolution des symptômes cliniques et la prise de poids peuvent être utilisées comme indicateurs d'amélioration. Tous les enfants doivent faire l'objet d'un suivi clinique régulier, y compris la surveillance du poids et de la taille. Les doses de médicaments doivent être ajustées avec la prise de poids, si nécessaire.

6.8.2 Suivi de l'innocuité

La culture est désormais recommandée tout au long du traitement, de préférence une fois par mois, pour la détection précoce de l'échec thérapeutique (94). De plus, les résultats des examens cliniques (par ex. ECG, analyse d'urine, analyses sanguines et radiographies) doivent être pris en compte lors du suivi de l'innocuité. Les tests de suivi nécessaires sont définis en fonction des médicaments inclus dans le schéma sélectionné ; par exemple, évaluation clinique et biochimique pour le linézolide ; évaluations cliniques pour la neuropathie périphérique et les troubles psychiatriques ; électrocardiographie et surveillance des électrolytes, en particulier lorsque le schéma contient plusieurs agents entraînant l'allongement de l'intervalle QT (p. ex. bédaquiline, délamanide, moxifloxacine et clofazimine). Tout événement indésirable pendant le traitement doit être pris en charge immédiatement pour soulager la souffrance, minimiser le risque d'interruption du traitement et prévenir la morbidité et la mortalité. Des calendriers pour les tests cliniques, biochimiques et microbiologiques sont fournis dans le module aDSM du manuel d'accompagnement (5). Le suivi du traitement doit être effectué principalement dans le cadre de services ambulatoires, selon un modèle décentralisé de soins recommandé dans les précédentes directives de l'OMS, qui reste valable pour 2017.

7. La bédaquiline, prétomanide et linézolide (BPaL) pour la tuberculose multirésistante avec résistance supplémentaire aux fluoroquinolones

L'étude Nix-TB a été menée en Afrique du Sud en 2015-2017 pour évaluer la sécurité, l'efficacité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques d'un schéma thérapeutique de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, de prétomanide et de linézolide (BPaL) pour le traitement de la tuberculose UR et de la tuberculose MR avec intolérance ou absence de réponse au traitement (95). Peu après la publication des résultats de l'étude Nix-TB, l'OMS a convoqué une réunion du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG), en novembre 2019, en vue d'examiner les données pour mettre à jour ses lignes directrices.

Les données issues de l'étude Nix-TB comprenaient des informations sur 108 patients pour les analyses d'efficacité et 109 patients pour les analyses de sécurité. Ces données ont été comparées à un sous-ensemble de données (456 patients) des DIP comptant 13 273 dossiers de patients issus de différents 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. Globalement, le taux de succès thérapeutique était élevé, 97 % dans le groupe de traitement contre 91,7 % dans le groupe de comparaison (7). Le schéma BPaL était associé à un taux élevé d'événements indésirables considérés comme étant liés aux médicaments de l'étude. Sur les 109 patients de l'étude Nix-TB, 28 (25,7 %) ont connu au moins un événement indésirable grave, avec un (0,9 %) décès dû à une pancréatite hémorragique aiguë, 18 patients (16,5 %) des événements indésirables nécessitant une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, 11 patients (10,1 %) des effets indésirables considérés comme mettant en jeu le pronostic vital et deux patients (1,8 %) des événements indésirables ayant entraîné une incapacité ou une invalidité permanente ou importante. Il y avait des signaux de toxicité pour la reproduction, avec les effets potentiels sur la fécondité masculine humaine qui ont été observés dans les données précliniques des études animales (7).

Schéma BPaL : 6-9 Bdq-Pa-Lzd

Après examen des données, le GDG a recommandé que le schéma BPaL soit utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle conformes aux normes de l'OMS, qui incluent la recherche soumise à l'approbation éthique, les soins et le soutien centrés sur le patient, les critères d'admissibilité prédéfinis, le consentement éclairé des patients, la mise en œuvre selon les principes de bonnes pratiques cliniques, le système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments, le suivi du traitement, l'évaluation des résultats et la collecte complète et normalisée des données.

Recommandation de l'OMS sur l'utilisation du schéma BPaL (1)

Recommandation 4.1 Un schéma thérapeutique d'une durée de 6 à 9 mois composé de bédaquiline, prêtomanide et linézolide (BPaL) peut être utilisé dans des conditions de recherche opérationnelle chez les patients atteints de tuberculose multirésistante avec une résistance aux fluoroquinolones, qui n'ont pas été exposés au préalable à la bédaquiline et au linézolide ou l'ont été pendant deux semaines maximum.

(Recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet)

Le prêtomanide est un nouveau médicament qui a été récemment étudié dans le cadre du schéma BPaL pour le traitement de la tuberculose MR avec une résistance supplémentaire à la fluoroquinolone. Il a une activité contre la bactérie *M. tuberculosis* qui se réplique et celle qui ne se réplique pas (Abdel-Rahman SM. données non publiées, Children's Mercy Hospital, Kansas City, États-Unis d'Amérique, novembre 2019). *In vitro*, les données précliniques et cliniques corroborent un rôle du prêtomanide dans le cadre du schéma BPaL (6-9 Bdq-Pa-Lzd). Compte tenu du manque d'expérience relative à l'utilisation de ce médicament dans d'autres combinaisons, le prêtomanide n'est pas recommandé pour une utilisation en dehors du contexte du schéma BPaL. Les signaux de sécurité liés au prêtomanide sont notamment des effets indésirables hépatologiques, gastro-intestinaux, dermatologiques et liés à la procréation.

7.1 Admissibilité

Un patient est admissible au traitement par le schéma BPaL s'il :

- est diagnostiqué avec une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement et présente une résistance à la rifampicine et aux fluoroquinolones confirmée en laboratoire avec ou sans résistance aux produits injectables ; et
- est âgé d'au moins 14 ans au moment de l'admission ; et
- pèse au moins 35 kg ; et
- est disposé et apte à donner un consentement éclairé pour être recruté dans un projet de recherche opérationnelle et à respecter le calendrier de suivi (consentement signé ou devant témoin si le patient est analphabète, consentement signé ou devant témoin du parent ou tuteur légal d'un enfant) ; et
- s'il s'agit d'une femme, est en préménopause, n'est pas enceinte ou n'allait pas, et est disposée à utiliser une contraception efficace ; et
- n'a aucune allergie connue à l'un des médicaments composant le schéma BPaL ; et
- ne présente aucun signe dans les résultats du DST de résistance à l'un des médicaments composants, ou n'a pas été exposé au préalable à l'un des médicaments composants pendant 2 semaines ou plus ; et
- n'a pas de tuberculose extrapulmonaire (notamment méningite tuberculeuse, autre tuberculose du SNC ou ostéomyélite tuberculeuse).

Les patients qui ne sont pas admissibles au schéma BPaL peuvent bénéficier du schéma plus long personnalisé qui est composé en utilisant les groupes prioritaires de médicaments indiqués dans le [Tableau 6.1](#).

Contre-indications : Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation d'un médicament dans le traitement de la tuberculose MR et de la tuberculose MR avec résistance à la fluoroquinolone (maladie qui présente un risque élevé de décès ou d'affaiblissement pour le patient en l'absence de traitement adapté). Toutefois, il existe des contre-indications relatives pour le schéma BPaL, les principales étant

énumérées dans le [Tableau 7.1](#). Si le clinicien estime que les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque potentiel (en tenant également compte d'autres options thérapeutiques), le traitement peut être suivi avec prudence. Dans ces situations, il convient de demander conseil au comité d'experts sur la tuberculose désigné.

Tableau 7.1 Contre-indications relatives à l'utilisation du schéma BPaL pour le traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR avec une résistance supplémentaire à la fluoroquinolone

Contre-indication relative	Remarques
Utilisation concomitante de médicaments ayant des interactions connues ou des toxicités qui se chevauchent avec les médicaments qui composent le schéma BPaL	Inducteurs enzymatiques des CYP450 : <ul style="list-style-type: none"> • Éfavirenz • Rifamycines • Antiépileptiques Inhibiteurs enzymatiques des CYP450 : <ul style="list-style-type: none"> • IP stimulés par le ritonavir • Fluconazole ou itraconazole • Clarithromycine ou érythromycine Médicaments qui provoquent l'allongement de l'intervalle QT Médicaments qui augmentent le niveau de sérotonine
Risque élevé d'arythmie cardiaque	QTcF de départ >500 ms Antécédents d'épisodes de syncope, d'arythmies ventriculaires, d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie sévère Antécédents familiaux de syndrome du QT long
Anémie sévère, thrombopénie ou leucopénie	Niveau d'hémoglobine < 8,0 g/dl Numération plaquettaire < 75 000/mm ³ Nombre absolu de neutrophiles < 1 000/mm ³
Insuffisance hépatique sévère	ASAT/ALAT > 3,0 × LSN Bilirubine totale > 2,0 × LSN Albumine < 32 g/L
Insuffisance rénale sévère	Créatinine sérique > 3,0 × LSN En raison de l'expérience limitée relative à l'utilisation de ce schéma, la prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère
Neuropathie sévère	Neuropathie périphérique de grade 3 ou 4

ALAT : alanine transaminase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; BPaL : bédaquiline, prétomanide et linézolide pendant 6 à 9 mois ; CYP : cytochrome ; Tuberculose MR-RR : tuberculose multirésistante ou résistante à la rifampicine ; IP : inhibiteur de la protéase ; LSN : limite supérieure de la normale.

7.2 Composition et durée du schéma

Le schéma BPaL se compose de trois médicaments - bédaquiline, prétomanide et linézolide - utilisés ensemble. La bédaquiline et le linézolide sont utilisés dans les schémas plus longs (voir la [section 6.2](#)) et la première est également utilisée dans le schéma plus court entièrement oral (voir la [Section 5](#)).

Le prétomanide est un nouveau médicament dont l'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été déterminées pour une utilisation en association avec des médicaments autres que la bédaquiline et

le linézolide dans le cadre du schéma BPaL (96, 97). Le prétéomanide est un nitroimidazole (c.-à-d. de la même classe chimique que le délamanide) et un promédicament dont l'activation métabolique est due à une nitroréductase, produisant divers métabolites qui sont responsables de son action thérapeutique. Le prétéomanide inhibe la biosynthèse de la paroi cellulaire et, dans des conditions anaérobies, il provoque une intoxication respiratoire de la cellule bactérienne en libérant des espèces réactives de l'azote. Le prétéomanide a une activité contre le bacille *M. tuberculosis* qui se réplique et celui qui ne se réplique pas (Abdel-Rahman SM. données non publiées, Children's Mercy Hospital, Kansas City, États-Unis d'Amérique, novembre 2019). *In vitro*, les données précliniques et cliniques corroborent un rôle du prétéomanide dans le cadre du schéma BPaL. Compte tenu du manque d'expérience relative à l'utilisation de ce médicament dans d'autres combinaisons, le prétéomanide n'est actuellement pas recommandé pour une utilisation en dehors du contexte du schéma BPaL. Il fait actuellement l'objet de tests supplémentaires dans le cadre des schémas combinés pour le traitement de la tuberculose pharmacosensible et de la tuberculose pharmacorésistante.¹² Les réactions indésirables les plus courantes observées chez les patients traités par le prétéomanide associé à la bédaquiline et au linézolide sont notamment les suivantes : atteinte nerveuse (neuropathie périphérique), dermatite acnéiforme, anémie, nausées, vomissements, céphalées, augmentation des enzymes hépatiques (transaminases et gamma-glutamyl transférase), indigestion (dyspepsie), éruption cutanée, prurit, augmentation des enzymes pancréatiques (hyperamylasémie), diminution de l'appétit, augmentation des transaminases et de la gamma glutamyl transpeptidase, déficience visuelle, hypoglycémie, douleurs abdominales, douleurs musculo-squelettiques et diarrhée (96, 97). Les données de l'étude sur le modèle animal suggéraient également la stérilité comme effet secondaire lié au prétéomanide (Abdel-Rahman SM. données non publiées, Children's Mercy Hospital, Kansas City, États-Unis d'Amérique, novembre 2019) (96). Le GDG de l'OMS (novembre 2019) 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 (FDA) des États-Unis sont menées par l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux ; cependant, les conclusions n'étaient pas disponibles au moment de la réunion du GDG (7). La stérilité est un problème grave car elle touche à la fois les patients et leurs familles ; compte tenu de cet effet secondaire potentiel, il convient de discuter en détail de l'équilibre entre les effets souhaités et les effets indésirables du traitement avec le patient, qui doit être impliqué dans la décision thérapeutique.

Le schéma BPaL comprenait le prétéomanide administré à 200 mg une fois par jour, la bédaquiline administrée à 400 mg une fois par jour pendant les 2 premières semaines de traitement (jours 1 à 14) puis 200 mg trois fois par semaine, et le linézolide à 1 200 mg par jour.

Tableau 7.2. Dosage de médicaments composants pour adultes et adolescents (14 ans et plus)

Médicament	Dose
Bédaquiline (comprimé de 100 mg)	400 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 200 mg 3 fois par semaine
Prétéomanide (comprimé de 200 mg)	200 mg une fois par jour
Linézolide (comprimé de 600 mg)	1 200 mg une fois par jour (ajustable)

¹² Un essai de phase III (appelé SimpliciTB) sur le schéma BPaMZ, ciblant les patients atteints de tuberculose pharmacosensible ou multirésistante, est mis en œuvre. Le principal critère d'évaluation est la conversion de la culture à 2 mois, avec un critère d'évaluation secondaire de guérison 6 mois après la fin du traitement. Une précédente étude de phase IIb de ce schéma BPaMZ montrait près de 100 % de conversion de culture à 2 mois chez les patients atteints de tuberculose MR. ZeNix, un essai de suivi de l'étude Nix-TB, porte sur des doses plus faibles et des durées plus courtes de linézolide dans l'étude Nix-TB afin de minimiser la toxicité.

Les modifications de dose pour la bédaquiline et le prétomanide ne sont pas autorisées. La forte dose de linézolide (1 200 mg une fois par jour) dans le schéma de BPaL peut être réduite à l'issue du premier mois de traitement chez les patients présentant une neuropathie périphérique ou une myélosuppression induites par le linézolide.

Suite au schéma utilisé dans l'étude Nix-TB, la dose de linézolide est de 1 200 mg par jour. Au début de l'étude, tous les participants recevaient initialement 600 mg de linézolide deux fois par jour, car c'était la dose approuvée à ce moment pour traiter les infections bactériennes jusqu'à 28 jours. Toutefois, en mai 2018, le protocole a été modifié pour passer à une dose de 1 200 mg de linézolide une fois par jour. La réduction de la dose à 600 mg par jour et jusqu'à 300 mg par jour ou l'arrêt 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 prétomanide s'ils avaient reçu la dose de 1 200 mg par jour au moins pendant les 4 premières semaines consécutives, si le frottis était négatif ou n'indiquait qu'un état de trace, et s'ils répondaient au traitement sur la base de la surveillance clinique et du suivi.¹³ Les doses manquées de linézolide n'étaient pas compensées pendant l'étude Nix-TB et les modifications de dose pour la bédaquiline et le prétomanide n'étaient pas autorisées (1,95).

Avec l'expérience de l'utilisation du linézolide dans l'étude Nix-TB, les modifications suivantes de la dose dans la gestion des effets indésirables peuvent être envisagées pour le schéma BPaL :

- Le linézolide peut être arrêté provisoirement ou la dose peut être réduite à l'issue du premier mois.
- La dose de linézolide peut être réduite, de 1 200 mg une fois par jour à 600 mg ou 300 mg une fois par jour.

Le schéma BPaL est donné pour une durée de 6 à 9 mois. La durée standard du traitement est de 6 mois. Si la culture d'expectorations après 4 mois de traitement est positive, les patients peuvent recevoir 3 mois de traitement supplémentaires (total 9 mois). Le schéma BPaL complet peut être arrêté provisoirement pendant un maximum de 35 jours consécutifs. Tous les jours manqués seront compensés en allongeant la durée du schéma du même nombre de jours, mais cela ne doit pas excéder 35 jours.

7.3 Principaux sous-groupes

Enfants. Les enfants (0 à 13 ans) étant 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. Actuellement, la bédaquiline n'est recommandée que pour les enfants âgés de 6 ans et plus.¹⁴ Des données supplémentaires sur l'utilisation du BPaL chez les enfants, lorsqu'ils sont admissibles, pourraient être utiles et être un élément d'études de recherche opérationnelle ou d'essais cliniques soigneusement planifiés et surveillés.

PVVIH. Les PVVIH représentaient la moitié des personnes recrutées dans l'étude Nix-TB. Toutefois, compte tenu de la taille de l'échantillon, il n'a pas été possible d'effectuer des analyses stratifiées 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 prenaient des médicaments antirétroviraux

¹³ En tout, 18 (17,3%) patients dans l'étude Nix-TB (n=109) ont terminé un traitement complet de linézolide à la dose de 1 200 mg, 38 (36,5%) à une dose de 600 mg, 16 (15,4%) à une dose de 300 mg et 32 (30,7%) ont arrêté le linézolide de façon prématurée en raison d'un événement indésirable. D'autres études sont en cours pour évaluer la dose et la durée optimales du linézolide pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante.

¹⁴ Sur la base des résultats d'un ECR mené par le fabricant, la FDA des États-Unis a étendu l'homologation pour l'utilisation de la bédaquiline chez les enfants de 5 ans et plus. (32) Toutefois, ces données n'ont pas encore été évaluées par l'OMS.

autorisés¹⁵. Dans le contexte de la recherche opérationnelle, les cliniciens ou les investigateurs peuvent décider des critères d'admissibilité pour le recrutement, qui peuvent être différents de ceux de l'étude Nix-TB en ce qui concerne le nombre de CD4. 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 documentées entre la bédaquiline et l'éfavirenz. Il existe deux interactions médicamenteuses importantes entre les antirétroviraux et la bédaquiline, également mentionnées ci-dessus : l'éfavirenz induit le métabolisme de la bédaquiline – son administration avec la bédaquiline pouvant entraîner une réduction de l'exposition à cette dernière et une perte d'activité, elle n'est pas recommandée ; et le ritonavir peut augmenter l'exposition à la bédaquiline, ce qui pourrait accroître le risque de réactions indésirables liées à celle-ci, c'est pourquoi l'association de bédaquiline et de ritonavir devrait être évitée ou administrée avec prudence (54). Les schémas de TAR doivent être modifiés afin d'éviter ces médicaments pour un patient VIH-positif traité par un schéma BPaL. L'éfavirenz réduit également l'exposition au prêtomanide de façon significative ; par conséquent, il convient d'envisager un autre antirétroviral si le prêtomanide ou le schéma BPaL doit être utilisé (96). 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 étant exclues de l'étude Nix-TB, aucune analyse spécifique à ce sous-groupe de patients n'a pu être effectuée, et l'innocuité du schéma BPaL pour ces femmes n'a pas été établie. Il est recommandé dans de tels cas de personnaliser un schéma plus long pour inclure des composants avec un profil d'innocuité mieux défini. L'innocuité du prêtomanide chez les femmes enceintes et allaitantes n'a pas été établie. Il a été démontré que l'utilisation de la bédaquiline pendant la grossesse est associée chez les nourrissons à un poids moyen de naissance inférieur à celui des nourrissons dont la mère n'a pas pris ce médicament ; cependant, ceci ne semblait pas être une donnée cliniquement significative quand les nourrissons étaient suivis dans le temps. L'allaitement maternel n'est pas recommandé pour les femmes prenant le schéma BPaL.

Tuberculose extrapulmonaire. Les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire étaient exclus de l'étude Nix-TB. Par conséquent, les recommandations de l'OMS pour les schémas thérapeutiques plus longs contre la tuberculose MR s'appliquent aux patients souffrant de tuberculose extrapulmonaire, y compris ceux avec une méningite tuberculeuse. Il existe peu de données sur la pénétration dans le SNC de la bédaquiline ou du prêtomanide.

Patients avec des options thérapeutiques très limitées. Dans certains cas, les patients ont un profil d'ultrarésistance aux médicaments, et de ce fait, il peut être difficile (voire impossible) de concevoir un schéma sur la base des recommandations existantes. Dans de telles situations, la vie du patient peut être menacée. En conséquence, lorsqu'il n'est pas possible de concevoir un schéma efficace basé sur les recommandations existantes, le schéma BPaL peut être envisagé en dernier recours selon les normes éthiques en vigueur.

7.4 Considérations liées à la mise en œuvre.

Compte tenu des données limitées sur l'utilisation du schéma BPaL et des préoccupations susmentionnées, la mise en œuvre de ce schéma doit se faire uniquement dans le cadre de la recherche opérationnelle. 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 l'efficacité et l'innocuité n'auront pas été obtenues. La recherche opérationnelle a pour objet de produire ces données.

¹⁵ Ces traitements antirétroviraux autorisés étaient : névirapine en combinaison avec n'importe quel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), lopinavir/ritonavir en combinaison avec n'importe quel INTI ; ténofovir/ lamivudine/ abacavir (si fonction rénale normale) ; Tri-thérapie INTI composée de zidovudine, lamivudine et abacavir (à noter cependant le risque accru de toxicité des nerfs périphériques avec la zidovudine et le linézolide), et raltegravir en combinaison avec des INTI.

La mise en œuvre du schéma BPaL dans le cadre de la recherche opérationnelle suppose que :

- un protocole d'étude soit élaboré et soumis à un comité national d'éthique ou à tout autre comité d'approbation éthique ;
- des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis soient en place ;
- un calendrier approprié de surveillance de la sécurité et de notification soit en place (y compris l'aDSM) ;
- un calendrier prédéfini de surveillance clinique et microbiologique soit en place, incluant de préférence le suivi post-thérapeutique ;
- le consentement éclairé du patient soit obtenu ;
- le soutien aux patients soit fourni ; et
- un système normalisé de notification et d'enregistrement soit utilisé, y compris pour les événements indésirables.

Les détails sur un protocole générique de recherche opérationnelle, la collecte de données et d'autres aspects pouvant être adaptés pour la recherche opérationnelle sur le BPaL se trouvent dans le programme de recherche ShORRT élaboré par l'OMS et le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (36).

Les patients doivent être pleinement informés sur le schéma, et en particulier sur le fait qu'il comprend un nouveau composant, le prétéomanide. Le consentement éclairé du patient est nécessaire, mais ne doit pas être trop fastidieux – les formulaires doivent être adaptés, contextualisés et simplifiés pour être facile à comprendre par les patients. Dans le cadre du processus de consentement éclairé, les patients doivent être informés des toxicités pour la reproduction observées dans les études sur les animaux et du fait que les effets potentiels sur la fécondité masculine humaine n'ont pas été bien évalués. Un guide des médicaments est disponible dans la notice du prétéomanide, il peut être utilisé pour informer les patients. Dans toute étude de recherche opérationnelle portant sur le schéma BPaL, les principes de bonnes pratiques cliniques doivent s'appliquer. Tout doit être fait pour sélectionner rigoureusement les patients admissibles, puis, une fois les patients recrutés, leur apporter un soutien efficace afin de permettre l'observance du traitement et surveiller de près les événements indésirables et la réponse au traitement.

Le test de sensibilité aux médicaments est un aspect important à prendre en considération pour la mise en œuvre qui devra être renforcé dans de nombreux pays étant donné l'utilisation croissante possible 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 prétéomanide - dans les schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR. Le DST de départ confirmera l'admissibilité au schéma BPaL ; par conséquent, la mise en place et le renforcement des services de DST seront un élément essentiel à prendre en considération pour la mise en œuvre. Pour les patients atteints de tuberculose MR-RR confirmée, le test MTBDRsl est considéré comme le test initial, de préférence à la culture et au DST phénotypique, pour détecter la résistance aux fluoroquinolones et, si nécessaire, aux médicaments injectables de deuxième intention (94). Si le DST est disponible pour la bédaquiline ou le linézolide, il est hautement souhaitable qu'il soit également effectué dès le départ. Le DST pour le prétéomanide est en cours de développement. Dans les contextes ne disposant pas encore des capacités de laboratoire pour le test de sensibilité aux fluoroquinolones, il sera difficile de mener des recherches opérationnelles sur le BPaL. Les patients atteints de souches résistantes à l'un ou l'autre des médicaments utilisés dans le schéma BPaL doivent commencer le traitement avec un schéma plus long de tuberculose MR. En outre, l'accès au DST devant être renforcé pour tous les composants du schéma BPaL, il sera nécessaire de disposer des poudres de médicaments ainsi que des données sur la distribution de la CMI de toutes les lignées de *M. tuberculosis* qui circulent à l'échelle mondiale.

Dans l'étude Nix-TB, tous les médicaments étaient administrés avec de la nourriture et les médicaments à l'étude étaient supervisés selon les pratiques locales des sites, comme une forme de soutien aux patients. Les patients devaient terminer 6 mois de traitement (c'est-à-dire 26 semaines de doses

prescrites) en 8 mois ; ceux dont le traitement avait été prolongé devaient terminer 9 mois de traitement (c.-à-d. 39 semaines de doses prescrites) en 12 mois (7).

Il est important de prévenir l'interruption du traitement pour augmenter les chances de succès thérapeutique. Les mesures visant à soutenir l'observance du traitement adaptées aux besoins des patients sont importantes pour maintenir les patients dans le traitement et garantir de bons résultats thérapeutiques, comme un modèle de soins pertinent, le DOT délivré dans la communauté ou à domicile et par une personne qualifiée, un soutien social et des interventions en santé numérique pour la communication avec le patient (voir la [Section 9](#)) (1, 2).

7.5 Suivi du traitement

7.5.1 Suivi de la réponse au traitement et attribution des résultats

La réponse au traitement est surveillée par un examen microscopique et une culture de frottis effectués une fois par mois (idéalement à la même fréquence). Il s'agit du même calendrier que celui utilisé chez les patients sous le schéma plus long de la tuberculose MR. En attendant la mise à jour, les définitions des résultats thérapeutiques et le cadre de notification pour les patients sous le schéma plus court de la tuberculose MR sont identiques à ceux des patients sous le schéma plus long de la tuberculose MR (26).

Le traitement doit être administré sous étroite surveillance afin de permettre une efficacité et une innocuité optimales des médicaments et de surveiller l'apparition d'une résistance aux médicaments. Étant donné que le schéma BPaL est un schéma nouveau et plus court qui comprend un nouveau médicament et qui est mis en œuvre dans des conditions de recherche opérationnelle, il est également important de suivre les patients après l'achèvement du traitement, afin de s'assurer qu'il n'y a pas de rechute. Dans l'étude Nix-TB, le suivi après l'achèvement du traitement était effectué mensuellement pendant les mois 1-3, puis tous les 3 mois. La surveillance après l'achèvement du traitement s'effectuait sur une durée totale de 24 mois ; cependant, au moment de l'analyse de données, environ la moitié des patients avaient été suivis pendant cette période. L'analyse des données de l'étude Nix-TB a révélé que trois patients (2,8% du total des patients) étaient en situation d'échec thérapeutique ou de récurrence, en tenant compte de la période de suivi après l'achèvement du traitement.

7.5.2 Suivi de la sécurité

Compte tenu du niveau assez élevé d'événements indésirables subis par les patients dans l'étude Nix-TB (comme décrit précédemment dans cette section), la sécurité pour les patients qui reçoivent le schéma BPaL doit faire l'objet d'un suivi rigoureux, en suivant le cadre aDSM. Les patients doivent être testés au départ puis surveillés pendant le traitement à l'aide de calendriers de tests cliniques et de laboratoire. Selon la notice du prétomanide, il convient, avant de débiter le schéma BPaL, de procéder à quelques évaluations, notamment la recherche de symptômes et 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 de placer le patient sous traitement. Le calendrier de surveillance de l'étude Nix-TB était beaucoup plus complet que cela et comprenait une première évaluation clinique approfondie, puis une 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).

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 sur le schéma BPaL avec des mesures normalisées pour l'enregistrement des événements indésirables. 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 informations 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. Un modèle toxico-pharmacocinétique élaboré à partir des données de l'étude Nix-TB (Savic R., Université de Californie à San Francisco, données non publiées, novembre 2019) a permis de conclure que la pharmacocinétique du linézolide est non linéaire chez les patients atteints de tuberculose MR avec résistance à la fluoroquinolone, et que le profil temps-concentration du linézolide constitue le meilleur facteur prédictif de toxicité dans ce modèle. 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. La modélisation des données montrait que l'anémie peut être contrôlée par une étroite surveillance des modifications de l'hémoglobine au cours des 4 premières semaines de traitement. En particulier, une baisse de l'hémoglobine de plus de 10 % par rapport au niveau de départ doit entraîner une réduction de la dose de linézolide ; les niveaux d'hémoglobine reviennent à la normale après réduction de la dose. La neuropathie périphérique et la névrite optique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. La thrombocytopénie n'était pas une préoccupation majeure à forte dose de linézolide pour les patients atteints de tuberculose MR avec une résistance à la fluoroquinolone (7).

Des événements indésirables liés au prétomanide, en particulier des signaux de sécurité potentiels liés à la stérilité masculine, ont été observés chez des modèles animaux (murins et simiens). Le groupe a souligné les difficultés potentielles à surveiller la stérilité dans un cadre programmatique (7). D'autres études sur le sperme humain recommandées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis seront menées par l'Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux ; toutefois, ces données n'étaient pas disponibles pour être examinées par le GDG au moment de la réunion. Le GDG a estimé que la stérilité est un problème grave car elle touche non seulement les patients mais aussi leurs familles. Des données de la recherche supplémentaires sont nécessaires pour avoir une idée de l'équilibre entre les effets souhaités et les effets indésirables et pouvoir prendre une décision sur une éventuelle mise en œuvre du schéma BPaL à l'échelle mondiale dans des conditions programmatiques.

Un calendrier de surveillance des examens doit être établi et appliqué à tous les patients recevant un traitement avec le schéma BPaL. Les patients doivent être soumis à une évaluation adaptée avant, pendant et après le traitement (5). Cela doit inclure les évaluations cliniques nécessaires, les tests bactériologiques et de laboratoire, la radiologie et les ECG (voir l'exemple de calendrier dans le [Tableau 7.3](#)). La visite préliminaire fait référence au début du traitement avec le schéma thérapeutique BPaL. Le calendrier de suivi doit tenir compte des points suivants :

- la surveillance en laboratoire et par ECG doit se faire chaque mois (lorsque c'est indiqué) pendant toute la durée du traitement (c.-à-d. 9 mois en cas de prolongation) ;
- une surveillance plus fréquente peut être recommandée dans des situations spécifiques, notamment pour les personnes âgées, les patients infectés par le VIH, les personnes touchées par l'hépatite (due au virus de l'hépatite B [VHB] ou au virus de l'hépatite C [VHC]) ou le diabète, ou présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à grave ; et
- en cas de déséquilibre électrolytique ou d'anomalies de l'ECG, le suivi doit être plus fréquent.

La pharmacovigilance active doit être mise en place, ainsi qu'une bonne gestion des événements indésirables et la prévention des complications dues aux interactions médicamenteuses. Le programme

national de lutte contre la tuberculose doit donc surveiller activement la sécurité des médicaments afin de garantir des soins appropriés aux patients, de signaler tout événement indésirable à l'autorité chargée de la sécurité des médicaments dans le pays et d'éclairer les politiques nationales et internationales.

7.5.3 Modification ou interruption du traitement

Pour une bonne gestion des événements indésirables, il peut être nécessaire de réduire les doses ou d'arrêter les médicaments. Cependant, 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. La modification des doses n'est pas autorisée pour la bédaquiline et le prétomanide, par contre elle est acceptable pour le linézolide à l'issue du premier mois de traitement en cas d'événements indésirables (voir la [Section 6.5](#), qui décrit certaines modifications de la durée acceptables par rapport aux doses manquées).

Il peut être nécessaire d'interrompre le schéma BPaL chez certains patients. Dans ce cas, les patients doivent être évalués et passer à un schéma plus long personnalisé, sur la base des lignes directrices de l'OMS pour la conception des schémas en utilisant les groupes prioritaires de médicaments.

Les situations les plus courantes dans lesquelles le schéma peut être interrompu sont les suivantes :

- *Toxicité intolérable* – il peut être nécessaire d'arrêter définitivement un ou plusieurs médicaments en raison d'une toxicité sévère. Dans ce cas, le clinicien (ou, de préférence, le comité clinique) doit examiner les antécédents médicaux et évaluer soigneusement le patient pour déterminer le schéma à prescrire.
- *Échec thérapeutique* – Si les réponses cliniques et bactériologiques au traitement sont mauvaises, une modification du schéma thérapeutique doit être envisagée. Le DST doit être réitéré, que le schéma soit modifié ou pas, pour éclairer les futures décisions.
- *Résistance aux médicaments dans le schéma BPaL* – Pour les patients qui donnent un échantillon d'expectoration pour le DST de deuxième intention basé sur la culture au début du traitement, les résultats risquent de ne pas être disponibles avant qu'ils ne commencent le traitement. Si la résistance aux médicaments composant le schéma BPaL est mise en évidence après le début du traitement, il faudra interrompre le schéma.
- *Grossesse pendant le traitement* – les patientes qui tombent enceintes pendant le traitement devront arrêter le schéma BPaL.

En ce qui concerne l'arrêt de l'un des composants du schéma BPaL en raison d'une toxicité sévère, les facteurs suivants doivent être pris en compte :

- Si la bédaquiline ou le prétomanide doit être interrompu(e), tout le schéma BPaL doit l'être également.
- Si le linézolide est arrêté définitivement au cours des quatre premières semaines consécutives de traitement, tout le schéma doit être arrêté.
- L'arrêt provisoire du linézolide (en raison d'une toxicité spécifique au linézolide) ou de l'ensemble du schéma est autorisé en cas de suspicion de toxicité liée au médicament. La réintroduction du schéma pourrait être envisagée après un arrêt de 35 jours consécutifs maximum.
- Si le linézolide doit être interrompu définitivement à un stade ultérieur du schéma, alors que le patient a déjà terminé les 4 premières semaines consécutives de traitement à la dose quotidienne de 1 200 mg, les cliniciens doivent évaluer l'état de santé du patient et décider d'interrompre le schéma ou de continuer à administrer la bédaquiline et le prétomanide pendant le reste du schéma.

Tableau 7.3. Exemple de calendrier d'examens initiaux, réguliers et post-traitement pour le schéma BPaL

Examen	Initial	2 semaines	Mensuel	Fin du traitement	6 et 12 mois après le traitement
<i>Évaluation clinique</i>					
Examen clinique ^a	X	X	X	X	X
Évaluation psychosociale ^b	X	X	X	X	X
Poids/IMC	X	X	X	X	X
Indice de performance	X				
Test de neuropathie périphérique	X	X	X	X	
Test d'acuité visuelle et de discrimination des couleurs	X	X	X	X	
Évaluation et suivi des événements indésirables	X	X	X	X	X
Consultation des résultats				X	X
<i>Évaluations bactériologiques</i>					
Frottis d'expectoration	X		X	X	X
Culture d'expectorations	X		X	X	X
Test de sensibilité aux médicaments des expectorations ^c	X		Si le frottis ou la culture est positif(ve)		
Autres échantillons (frottis/culture/DST)	X		Si absence de réponse au traitement documentée		
<i>Radiologie, ECG et évaluations de laboratoire</i>					
Radiographie thoracique	X			X	X
ECG	X	X	X	X	
Numération formule sanguine	X	X	X	X	
Tests de fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine)	X	X	X	X	
Électrolytes sériques	X				
Urée, créatinine	X				
Test de grossesse	X				
Tests VIH/VHB/VHC	X				
Glycémie/HbA1c	X				

ALAT : alanine transaminase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; IMC : indice de masse corporelle ; DST : test de sensibilité aux médicaments ; ECG : électrocardiographie ; Hb : hémoglobine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; TB : tuberculose.

- ^a Signes vitaux, dépistage des symptômes de la tuberculose, douleur, nausées, appétit et nutrition, diarrhée, candidose. L'examen clinique doit être axé sur a) surveiller la réponse au traitement et b) traiter les symptômes communs associés au traitement de la tuberculose et à l'utilisation à long terme d'antibiotiques, dans le but de soutenir l'observance.
- ^b Sécurité alimentaire, logement, état mental, usage de substances psychoactives. L'évaluation psychosociale doit être l'occasion d'évaluer les facteurs favorisant l'observance du traitement et être directement liée aux interventions pertinentes autant que possible par des questionnaires spécifiques à chaque pays.
- ^c Xpert MTB/RIF, Hain GenoType MTBDRsl, DST de deuxième intention basé sur la culture, séquençage de prochaine génération. Si disponibles, cela devrait inclure le test Xpert/XDR et le DST pour les médicaments composant le BPAL.

8. Compléments au traitement de la tuberculose MR

8.1 Chirurgie dans le traitement de la tuberculose MR-UR

La chirurgie était déjà employée dans le traitement des patients tuberculeux avant l'apparition de la chimiothérapie. Face au défi que constitue le risque d'un nombre croissant de cas de tuberculose MR-UR pratiquement intractables avec tous les médicaments disponibles ou associés à de graves séquelles, il a fallu réévaluer le rôle de la chirurgie pulmonaire en tant que moyen de réduire la quantité de tissu pulmonaire avec une pathologie intractable et de réduire la charge bactérienne. D'importantes séries de cas ont indiqué que la chirurgie de résection peut être un complément sûr et efficace quand des chirurgiens thoraciques qualifiés et d'excellents soins postopératoires sont disponibles (98, 99).

Les lignes directrices unifiées de l'OMS mises à jour comprennent une recommandation conditionnelle pour la résection pulmonaire partielle élective (lobectomie ou résection en coin) en complément de la chimiothérapie chez les patients atteints de tuberculose MR-RR et de tuberculose UR. La recommandation ne s'applique pas à la pneumonectomie radicale, qui n'avait aucun effet statistiquement significatif (98). Cette stratégie reposait sur les données d'une méta-analyse des DIP pour évaluer l'efficacité de différentes formes d'interventions programmées en complément du traitement combiné pour la tuberculose MR (98), ainsi que sur une revue systématique et une méta-analyse au niveau de l'étude (100).

Les bénéfices relatifs de la chirurgie devraient dépendre en grande partie des sous-groupes de population ciblés. Les revues effectuées pour la mise à jour des lignes directrices en 2016 (75) n'ont pas permis de distinguer clairement le type de patient qui serait le plus adapté à une intervention, ni le type d'intervention qui apporterait le plus de bénéfices. L'effet devrait être modéré chez le patient moyen considéré comme apte 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, IC 95 % : 0,2–0,9) (98). Ce résultat pourrait être biaisé, étant donné que les patients qui ont subi une chirurgie auraient eu d'autres facteurs les prédisposant à de mauvais résultats, qui ne pouvaient pas être ajustés. Les programmes avec un accès limité à la chirurgie peuvent cibler les patients dont le frottis reste positif, qui présentent une résistance à de nombreux médicaments et qui ont une maladie pulmonaire localisée. La tomodensitométrie, les tests de la fonction pulmonaire et la scintigraphie pulmonaire peuvent jouer un rôle dans le bilan préopératoire.

La chirurgie de résection doit être programmée de manière à offrir au patient les meilleures chances de guérison et le moins de risque d'effets nocifs possibles. Ainsi, elle peut se faire au début de la maladie quand les risques de morbidité et de mortalité du patient sont plus faibles (par exemple quand la maladie est encore localisée sur un poumon ou un lobe pulmonaire). Généralement, 2 mois de traitement sont nécessaires avant la chirurgie de résection, afin de réduire l'infection bactérienne dans le tissu pulmonaire environnant. Le pronostic est meilleur quand la résection pulmonaire partielle est réalisée après la conversion de culture. Même avec une résection réussie, la durée totale du traitement et la durée du traitement après la conversion de culture doivent suivre les recommandations des Sections 5 à 7.

La résection pulmonaire partielle pour les patients atteints de tuberculose MR-RR doit être envisagée uniquement lorsque l'on dispose de bons services de chirurgie, avec des chirurgiens formés et expérimentés. De nombreux programmes ont un accès limité aux interventions chirurgicales. Dans les programmes n'ayant pas de services de chirurgie de qualité et pas de chirurgiens thoraciques formés, la chirurgie de résection peut augmenter la morbidité ou la mortalité. Les unités chirurgicales spécialisées doivent mettre en place des mesures rigoureuses de lutte contre l'infection car la chirurgie, la ventilation mécanique et la kinésithérapie post-opératoire génèrent de grandes quantités de matières et aérosols infectieux. Après la résection, des tests de laboratoire directs du matériel de résection (lésion pulmonaire) seront utiles. Si les résultats des tests pour le matériel de résection sont différents de ceux d'autres échantillons cliniques, le médecin traitant peut devoir ajuster le traitement en fonction de ces résultats.

De nombreuses incertitudes persistent quant au rôle de la chirurgie dans le traitement de la tuberculose MR. Toutes les données disponibles pour les recommandations de 2016 provenaient de données d'observation de séries de cas, qui peuvent être biaisées. Par exemple, il est probable que lors du choix des patients à opérer, les patients jugés inaptes à la chirurgie et à l'anesthésie aient été exclus systématiquement, tout comme les patients plus âgés et ceux qui présentaient des comorbidités (p. ex. aucun patient vivant avec le VIH dans l'ensemble de données n'avait subi de chirurgie) ou une maladie étendue. Les données sur les événements indésirables, les complications chirurgicales ou les séquelles à long terme – dont certaines peuvent être fatales – étaient insuffisantes pour permettre une analyse significative. Inversement, l'efficacité de la chirurgie peut avoir été sous-estimée dans l'analyse en raison de l'absence de groupe témoin approprié.

8.2 Utilisation des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement des conséquences graves de la tuberculose, comme la tuberculose militaire, l'insuffisance respiratoire, l'atteinte du SNC et la péricardite.

Les *Lignes directrices de l'OMS pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient - Mise à jour de 2017* comprenaient les recommandations suivantes (2) :

Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, un traitement adjuvant initial par corticostéroïdes avec de la dexaméthasone ou de la prednisolone diminué progressivement sur 6-8 semaines devrait être utilisé.

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles)

Chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse, un traitement adjuvant initial par corticostéroïdes peut être utilisé.

(Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles)

Les recommandations se limitent à ces deux formes de tuberculose extrapulmonaire. Chez les patients atteints de méningite tuberculeuse, les données issues des ECR (101-105) indiquaient des taux plus faibles de décès, d'invalidité grave et de rechute lorsque le traitement antituberculeux était associé à des stéroïdes. Le bénéfice sur la mortalité augmentait avec la sévérité de la méningite tuberculeuse. Les événements indésirables et les événements indésirables graves, y compris l'hépatite sévère, étaient moins nombreux chez les patients recevant des stéroïdes. Chez les patients atteints de péricardite tuberculeuse, les études ont montré un bénéfice du traitement aux stéroïdes en ce qui concerne le décès, la péricardite constrictive et l'observance du traitement (106-113).

Bien que les données et les recommandations portent principalement sur la tuberculose non pharmacorésistante, il n'y a aucune raison pour que ces recommandations ne s'appliquent pas également aux patients atteints de tuberculose MR-RR, à condition qu'ils reçoivent toujours le traitement antituberculeux. Les corticostéroïdes sont immunosuppresseurs et peuvent donc affaiblir la réponse de l'organisme dans la lutte contre la tuberculose ; par conséquent, ils ne devraient être utilisés que s'ils sont clairement indiqués et si le patient est sous un schéma efficace adéquat. Si les

corticostéroïdes sont utilisés avec un schéma inadéquat, cela pourrait accélérer la détérioration de son état. Un traitement oral peut être prescrit, mais lorsqu'une réponse plus immédiate est nécessaire, des corticostéroïdes injectables sont souvent utilisés au départ.

8.3 Utilisation d'immunomodulateurs

Un groupe d'experts étudiant le potentiel des immunomodulateurs en 2007 a signalé leur capacité à améliorer les soins de la tuberculose MR-UR, notamment en réduisant la durée du traitement et en stimulant l'immunité des patients guéris pour éviter la récurrence (114). Le groupe a néanmoins conclu que l'efficacité n'avait été démontrée pour aucun des agents candidats examinés et a recommandé d'évaluer et de développer davantage les médicaments d'immunothérapie existants pour trouver un complément efficace à la chimiothérapie. Plus récemment, un essai non randomisé de phase I sur des patients atteints de tuberculose MR-UR mené au Bélarus (République du) indiquait un taux de succès thérapeutique beaucoup plus élevé chez les patients ayant reçu des perfusions de cellules souches mésenchymateuses autologues issues de la moelle osseuse avec leur chimiothérapie pour la pharmacorésistance que dans le groupe témoin non perfusé (115). Aucun événement indésirable grave n'a été observé dans une étude pilote précédant cet essai (116). Les résultats corroborent la nécessité d'effectuer des essais supplémentaires pour mieux évaluer le potentiel de cette approche thérapeutique.

On ne sait pas encore précisément quel peut être le rôle des médicaments qui ont été proposés pour accroître les taux de guérison ou réduire la durée du traitement lorsqu'ils sont utilisés avec le traitement antituberculeux recommandé (p. ex. l'interféron gamma, une cytokine soluble, essentielle pour les défenses antimycobactériennes de l'hôte). Toutefois, dans le cadre d'un examen des données sur l'efficacité des médicaments individuels pour les lignes directrices unifiées de l'OMS (7), les données sur l'utilisation de l'interféron gamma comme traitement d'appoint ont été examinées.

L'examen de la littérature a mis en évidence plusieurs études sur l'interféron gamma comme traitement d'appoint de la tuberculose ; toutefois, la plupart des études n'avaient pas de groupe de comparaison (et par conséquent nous n'avons pas pu donner une estimation de l'effet) ou présentaient d'autres lacunes méthodologiques (par ex. échantillons de petite taille, rapports incomplets sur la mise en aveugle, la randomisation ou l'ajustement pour les facteurs de confusion potentiels), et l'une d'entre elles comprenait des patients ayant reçu un schéma de tuberculose MR de 12 mois (117-120). Aucun ECR n'a été trouvé, et il s'avère que le seul essai randomisé, contrôlé contre placebo et multicentrique sur l'interféron gamma d'appoint pour les patients atteints de tuberculose MR était l'étude InterMune, qui a été interrompue prématurément en raison de décès dans le bras expérimental (121). En l'absence de données de qualité démontrant l'efficacité, le traitement d'appoint avec l'interféron gamma ne peut pas être proposé dans le cadre des schémas thérapeutiques de la tuberculose MR-UR dans des conditions programmatiques.

8.4 Traitement des patients atteints de tuberculose MR-RR infectés par le VIH

En ce qui concerne l'infection à VIH, une recommandation spécifique a été formulée en 2011 sur l'utilisation du TAR chez tous les patients VIH-positifs atteints de la tuberculose pharmacorésistante (20, 38) :

Recommandation 6.1 Le traitement antirétroviral est recommandé pour tous les patients VIH-positifs atteints de la 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 (recommandation forte, données de très faible qualité).

Retarder le TAR augmente le risque de décès chez les patients tuberculeux infectés par le VIH. Il doit être commencé chez tous les patients tuberculeux vivant avec le VIH, quel que soit leur nombre de cellules CD4. Le traitement doit être mis en route dès que possible dans les 8 premières semaines du traitement antituberculeux, ou dans les 2 premières semaines chez les patients avec une immunosuppression profonde (par ex. nombre de CD4 <50 cellules/mm³). Chez les enfants VIH-positifs avec une tuberculose active, le TAR doit être débuté dès que possible et dans les 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux, quel que soit le nombre de cellules CD4 et le stade clinique (20).

Il existe un risque de chevauchement et de toxicités additives ou d'interactions médicamenteuses entre certains antirétroviraux et les produits injectables moxifloxacine et clofazimine ; toutefois, rien ne justifie généralement la modification des schémas pour la tuberculose MR ou le TAR. Il n'est pas recommandé d'associer la bédaquiline et l'éfavirenz (voir la [Section 6.2](#)). Les fiches d'information sur les médicaments dans la Partie 3 du manuel d'accompagnement (5) renseignent sur les médicaments individuels utilisés pour traiter la tuberculose MR-RR et les interactions médicamenteuses. De plus, des informations sur les interactions avec les médicaments contre le VIH sont disponibles sur la page Web HIV Drug Interactions (54). L'OMS recommande d'optimiser les schémas de traitement antirétroviral et de les débiter tôt (5, 38). Il est conseillé de surveiller attentivement la réponse et la toxicité chez les patients sous traitement contre la tuberculose et le VIH. Les autres comorbidités (par ex. diabète et troubles mentaux) doivent être prises en charge en conséquence (5).

9. Soutien aux patients pour permettre l'observance du traitement

Le soutien au traitement par une approche centrée sur le patient est nécessaire pour maximiser l'observance et permettre le dépistage précoce des patients qui ne répondent pas au traitement. Le DOT en communauté ou à domicile est recommandé sous condition par rapport au DOT en établissement ou au traitement non supervisé. Le DOT administré par des non-professionnels formés ou des agents de santé est recommandé sous condition par rapport au DOT délivré par les membres de la famille ou un traitement non supervisé. Le traitement observé par vidéo (VOT) peut remplacer le DOT lorsque les technologies sont disponibles et qu'il peut être organisé et mis en œuvre de façon appropriée par le personnel soignant et les patients (1, 2, 122).

Outre le DOT, plusieurs autres interventions sont considérées comme importantes pour promouvoir l'observance du traitement et une approche centrée sur le patient. Les PNLT doivent améliorer l'accès des patients à un ensemble d'interventions sur l'observance du traitement, parallèlement au choix d'une option d'administration du traitement appropriée, qui se définit comme un soutien matériel (par ex. nourriture, incitations financières et remboursement des frais de transport), un soutien psychologique, des visites à domicile, l'utilisation des technologies de l'information, des moniteurs de médicaments et l'éducation du personnel. De plus, il est vivement recommandé de dispenser conseils et éducation des patients sur la maladie et l'observance du traitement (1, 2, 122). Les recommandations suivantes des *Lignes directrices de l'OMS pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient - Mise à jour de 2017 (2)* continuent de s'appliquer aux patients atteints de tuberculose sensible aux médicaments et pharmacorésistante :

Recommandation 8.1 Il faut offrir aux patients sous traitement de TB une éducation sanitaire et des conseils relatifs à la maladie et à l'observance au traitement.

(Recommandation forte, qualité moyenne des bases factuelles).

Recommandation 8.2 Un ensemble d'interventions relatives à l'observance du traitement peut être offert aux patients sous traitement de TB conjointement à la sélection d'une option d'administration de traitement appropriée.

(Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles)^{16, 17}.

Recommandation 8.3 Une ou plusieurs des interventions suivantes pour l'observance du traitement (complémentaires et pas mutuellement exclusives) peuvent être offerts aux patients sous traitement anti-TB ou aux prestataires de soins de santé :

¹⁶ Les interventions d'adhérence au traitement comprennent un soutien social comme par exemple un soutien matériel (par exemple nourriture, incitations financières et bons de transport) ; un soutien psychologique ; des aides au suivi du traitement comme des visites à domicile ou une communication numérique (par exemple SMS, appels téléphoniques) ; un moniteur numérique des médicaments ; et l'éducation du personnel. Les interventions devraient être sélectionnées en fonction de l'évaluation des besoins de chaque patient, des ressources des prestataires de soins et des conditions de mise en œuvre.

¹⁷ Les options d'administration du traitement incluent les DOT, les VOT, les DOT non quotidiens (par exemple un traitement où toutes les doses ne sont pas supervisées, une supervision hebdomadaire ou plusieurs fois par semaine) ou un traitement sans supervision.

- a) **aide au suivi du traitement ou moniteur numérique de médicaments** (*Recommandation avec réserves, qualité très médiocre des bases factuelles*)^{18, 19} ;
- b) **soutien matériel au patient** (*Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles*)²⁰ ;
- c) **soutien psychologique au patient** (*Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles*)²¹ ;
- d) **éducation du personnel** (*Recommandation avec réserves, qualité médiocre des bases factuelles*)²².

Recommandation 8.4 Les options suivantes d'administration de traitement peuvent être offertes aux patients sous traitement anti TB :

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

Recommandation 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 (1)

(*Recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*)

Recommandation 8.6 Un modèle de soins décentralisé est recommandé par rapport à un modèle centralisé pour les patients sous traitement pour la tuberculose multirésistante (1, 2, 123)

(*recommandation conditionnelle, très faible certitude quant à l'estimation de l'effet*)

La mise en œuvre des interventions de soins centrées sur le patient recommandées est particulièrement importante pour améliorer les résultats thérapeutiques des patients sous traitement de la tuberculose MR (124). Différents modèles et outils pour les soins de soutien centrés sur le patient ont été élaborés et mis en œuvre à l'essai dans divers contextes (125).

¹⁸ Les aides au suivi du traitement sont des moyens de communication avec le patient incluant les SMS, les appels téléphoniques ou les visites à domicile.

¹⁹ 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.

²⁰ 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 subis par les patients ou leur entourage pour accéder aux services de santé et tente d'atténuer les conséquences de la perte de revenu liée à la maladie.

²¹ Le soutien psychologique peut consister en séances de conseil ou en groupes de pairs.

²² L'éducation du personnel peut être une formation à l'adhérence au traitement, des tableaux ou des rappels visuels, des outils de formation, des aides à la décision et des rappels sur ordinateur.

10. Mise en œuvre programmatische des schémas thérapeutiques contre la tuberculose MR

L'introduction des schémas de tuberculose MR plus longs et plus courts comporte une série d'étapes identiques à celles nécessaires lorsqu'un PNLT introduit un nouveau composant du traitement de la tuberculose MR. Quelques points clés sont résumés ci-dessous.

Documents stratégiques et opérationnels

Les documents stratégiques et opérationnels qui régissent les principales composantes du programme doivent être révisés. Ces documents incluent le plan stratégique national de lutte contre la tuberculose, les directives et algorithmes thérapeutiques, les algorithmes diagnostiques, la liste des médicaments essentiels, les réglementations (par exemple importation de clofazimine et de prétomanide), les commandes de médicaments et les supports de formation. Il n'est généralement pas nécessaire d'apporter des modifications immédiates au registre du traitement de la tuberculose de deuxième intention (bien que l'OMS révisé les définitions et le cadre de notification de la tuberculose en 2020) (26). La fiche de traitement de la tuberculose peut être modifiée afin de permettre la mise en tableaux des résultats des tests périodiques pour la réponse au traitement et les réactions indésirables (il est possible que cela ait déjà été fait pour l'aDSM) (79). Toute modification devrait également s'appliquer à l'utilisation du schéma en médecine libérale.

Comité national d'experts sur la tuberculose MR et/ou groupe de travail technique

Un comité national d'experts sur la tuberculose MR ou un groupe de travail technique (le conseil ou structure équivalente au sein du PNLT) aidera les soignants dès que possible à :

- coordonner les changements de politique et les activités liés à l'introduction des schémas révisés contre la tuberculose MR dans les secteurs public et privé (par ex. formation, communication, détermination de l'admissibilité des patients pour les différents schémas de tuberculose MR) ;
- former le personnel aux aspects cliniques de l'aDSM ;
- apporter un soutien aux patients ; et
- fournir des conseils techniques et cliniques.

D'autres experts au niveau national et international (p. ex. le Comité Feu vert au niveau régional) peuvent apporter un soutien supplémentaire, notamment en vérifiant la mise en œuvre par étapes, comme une introduction d'abord dans un ou plusieurs centre(s) puis à plus grande échelle, ou si la mise en œuvre se fait également dans le secteur privé.

Enregistrement et notification par voie électronique

Il faut améliorer la qualité des données des patients à l'aide de variables normalisées, comme les données sur le modèle de DST, le traitement prescrit, les résultats thérapeutiques et les réactions indésirables aux médicaments. La collecte et l'utilité de ces données sont importantes pour de futures recommandations reposant sur des bases factuelles, surtout en l'absence d'ECR sur la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante (126). Si les dossiers des patients ne sont pas encore informatisés, il est important que la direction du programme envisage de les créer, au moins pour la surveillance, si ce n'est aussi pour la prise en charge des cas (127). Si les dossiers sont déjà informatisés, il peut être nécessaire de modifier le système électronique d'enregistrement et de notification pour permettre aux personnes appartenant à des cohortes d'intérêt du schéma de la tuberculose MR (p. ex. schéma plus court, schéma contenant de la bédaquiline et sous-groupes de la recherche opérationnelle) d'être identifiables, et pour que certaines options soient incluses dans le cadre de surveillance (p. ex. ajout de clofazimine et enregistrement des résultats de l'ECG). Il est essentiel que les programmes tiennent bien à jour ces données, afin qu'elles puissent être utilisées pour l'évaluation des programmes et l'élaboration des politiques mondiales (l'élaboration des lignes directrices unifiées de l'OMS a beaucoup bénéficié de l'expérience du traitement des patients dans le cadre des programmes) (29, 30). Il n'est pas nécessaire de modifier les rapports de cohorte des résultats thérapeutiques pour la tuberculose MR-RR (pour la version numérique et papier). En outre, les outils électroniques peuvent améliorer la quantification des consommables ; par exemple, les volumes de médicaments peuvent être calculés automatiquement à l'aide de QuanTB, une application qui peut être téléchargée gratuitement²³.

Estimations (épidémiologiques et logistiques)

Le PNLT et les soignants ont besoin d'estimations pour déterminer le nombre de patients atteints de tuberculose MR-RR admissibles aux schémas de tuberculose MR plus longs et plus courts, réviser le budget en conséquence et soumettre les demandes correspondantes pour les commandes de médicaments en tenant compte du stock existant. Ces estimations sur les patients atteints de tuberculose MR-RR susceptibles d'être placés sous traitement reposent sur les tendances actuelles en matière de notification et sur l'augmentation prévue selon les plans nationaux et infranationaux. Le programme établit d'abord le nombre prévu de cas de tuberculose MR à traiter dans les années à venir, en fonction de la future augmentation des capacités du programme (par exemple dans le cadre d'un projet bénéficiant d'une subvention du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme). Ensuite, en fonction des données de la surveillance, de l'admissibilité et du taux estimé d'élargissement, différents groupes de patients sont définis ; par exemple, ceux qui devraient recevoir différentes variantes des schémas plus longs de la tuberculose MR et ceux qui devraient recevoir un schéma plus court. Lors de l'estimation du nombre de cas à placer sous traitement, il faut tenir compte non seulement de l'admissibilité, mais aussi de ce qui est possible dans un délai donné, afin de garantir que tous les éléments soient en place pour mettre et maintenir les patients sous traitement (par ex. formation et mise en place d'un cadre adapté pour le suivi et le soutien des patients). Les coûts associés aux programmes et aux patients autres que les médicaments représentent généralement la majeure partie du coût total des schémas de tuberculose MR plus longs et plus courts (par ex. traitement des événements indésirables, hospitalisation, consommables de diagnostic, autres soins cliniques et soutien social) ; toutefois, le coût total devrait être moins élevé pour les schémas plus courts, étant donné qu'ils durent moins longtemps.

²³ Disponible sur <http://siapsprogram.org/tools-and-guidance/quantb/>.

Gestion de la chaîne d'approvisionnement et conditions de stockage des produits pharmaceutiques

Il convient d'examiner la gestion de la chaîne d'approvisionnement et les conditions de stockage des produits pharmaceutiques afin de garantir que les commandes de médicaments antituberculeux soient prises à temps et correctement quantifiées pour éviter les excès ou pénuries de stocks. Le PNLT doit garantir un approvisionnement continu en antituberculeux par une bonne quantification, une planification des achats et un suivi trimestriel rigoureux, avec un système d'alerte précoce fonctionnel pour éviter les ruptures de stock et les interruptions de traitement qui en découlent. De même, d'autres consommables (par ex. médicaments pour le traitement symptomatique et les réactions indésirables, seringues, trousse de diagnostic, médicaments pour la prise en charge des effets indésirables, masques et respirateurs N95) seront nécessaires pour garantir la délivrance de l'intervention selon les normes recommandées à l'échelle internationale (728). Les principes pour la quantification des médicaments nécessaires aux schémas de tuberculose MR plus longs et plus courts sont identiques. Le personnel de santé doit avoir des détails sur les points suivants : nombre de patients qui seront traités et moment auquel ils commenceront ; augmentation prévue du nombre de cas au cours des années suivantes ; poids corporel moyen des patients ; savoir si les enfants seront également placés sous traitement ; pertes attendues (dues à des interruptions, des décès et des transferts à un autre schéma) ; stock disponible, y compris les dates d'expiration et les commandes de médicaments déjà en préparation et qui n'ont pas encore été livrées ; et savoir si certains médicaments seront modifiés au cours de la période (par exemple, l'amikacine a été remplacée par la bédaquiline suite à la révision de 2019). Il est préférable de diviser une commande de médicaments, avec une première partie pour les patients qui doivent commencer dans les 6 mois, et une deuxième ajustée en fonction du nombre réel de cas traités. Une assistance technique pour renforcer le système d'achats et d'approvisionnement et mettre en place un système d'alerte précoce pour les ruptures de stock peut être obtenue auprès du Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments (GDF ; courriel gdf@stoptb.org), des secrétariats régionaux du Comité Feu vert situés dans les bureaux régionaux de l'OMS, ou des bureaux de pays de l'OMS. Le GDF apporte son soutien à de nombreux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose pour la gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement des plans d'introduction et d'élimination progressives de produits ou de schémas et peut fournir des formes galéniques adaptées aux enfants.

Le système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux (aDSM) est particulièrement important compte tenu de l'utilisation accrue de médicaments nouveaux et repositionnés dans les schémas combinés de tuberculose MR. L'aDSM définit l'évaluation clinique et en laboratoire active et systématique des patients sous traitement de la tuberculose MR visant à détecter, gérer et notifier les toxicités des médicaments suspectées ou confirmées (79). Il applique les principes de pharmacovigilance active aux besoins spécifiques et au contexte des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et il est intégré à la fonction de surveillance systématique des patients (par exemple suivi des cohortes des résultats thérapeutiques) des PNLT. La gestion de la sécurité des patients fait partie intégrante de l'aDSM, indissociable de son composant de surveillance. Les activités d'enregistrement et de notification de l'aDSM ciblent en priorité les événements indésirables graves, mais tout événement indésirable pendant l'administration du traitement pouvant être lié ou pas à la toxicité des médicaments doit être pris en charge afin de limiter les préjudices aux patients. Les sites de traitement de la tuberculose MR peuvent également surveiller les événements indésirables non graves qui ont une importance clinique ou qui présentent un intérêt particulier pour le programme, dans le cadre d'un aDSM plus complet. Dans l'aDSM, outre les réactions notifiées spontanément, les événements indésirables sont également recensés dans le cadre d'un plan de surveillance des patients comprenant un ensemble de questions et souvent une gamme de tests de laboratoire ou cliniques à des périodes définies, avant, pendant et après le traitement.

Lors de la planification de changements importants visant à aligner la politique nationale de traitement de la tuberculose sur les dernières recommandations de l'OMS, le programme doit concilier la

volonté d'offrir aux patients les meilleures options possibles en fonction des dernières données avec ses ressources et les implications de ces changements (par exemple, nécessité de former à nouveau le personnel, reprogrammation des fonds). Le [tableau 10.1](#) présente une autre liste de contrôle des principaux points que l'administrateur du programme doit prendre en compte lors de la mise en œuvre des schémas de tuberculose MR actuellement recommandés. Le programme doit concilier la nécessité de donner l'accès à de nouveaux médicaments pour lesquels les données sont encore incomplètes avec la nécessité de protéger les patients contre la toxicité évitable, l'apparition d'une résistance aux nouveaux agents ainsi que le respect d'une conduite éthique appropriée et des droits des patients.

Tableau 10.1 Liste de contrôle pour évaluer l'état de préparation du programme à l'introduction de nouveaux schémas

Paramètre	Oui	Non
L'accès à de nouveaux médicaments est-il une priorité selon les lignes directrices nationales du programme de lutte contre la tuberculose ?	Oui	Non
Une composante du programme de tuberculose MR performante est-elle en place ?	Oui	Non
Un comité d'experts sur la tuberculose MR est-il disponible pour superviser l'utilisation et appuyer l'élaboration des politiques et/ou la prise de décisions cliniques ?	Oui	Non
La formation du personnel a-t-elle été mise à jour avec les dernières évolutions ?	Oui	Non
Les capacités diagnostiques pour le DST de deuxième intention recommandé par l'OMS sont-elles disponibles ?	Oui	Non
Les capacités de surveillance clinique, en particulier ECG, fonction hépatique, audiométrie et électrolytes, sont-elles disponibles ?	Oui	Non
Les principaux composants de l'aDSM sont-ils en place ?	Oui	Non
L'homologation des médicaments ou autre disposition pour permettre l'importation des médicaments nouveaux et repositionnés est-elle en place ?	Oui	Non
Des procédures de quantification et d'approvisionnement en médicaments sont-elles en place ?	Oui	Non
Un mécanisme pour le consentement éclairé du patient est-il en place ?	Oui	Non
Un système électronique d'enregistrement et de notification est-il en place ou a-t-il besoin d'être mis à jour ?	Oui	Non

Références bibliographiques

- 1 Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4: Traitement. Traitement de la tuberculose pharmacorésistante. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020.
- 2 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 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258933/9789242550009-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consulté le 1er juin 2020).
- 3 WHO consolidated guideline on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
- 4 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).
- 5 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).
- 6 Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/implementing_TB_diagnostics/en/, accessed 1 June 2020).
- 7 Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):347–52.
- 8 WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>, accessed 1 June 2020).
- 9 Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC. Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. *BMC Public Health*. 2008;8(1):343.
- 10 The Global Fund, World Health Organization. Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Geneva: The Global Fund; 2007 (https://www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf, accessed 1 June 2020).
- 11 Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting: WHO, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Geneva: World Health Organization; 2003 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67936>, accessed 1 June 2020).
- 12 Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. 2013;42(1):252–71.
- 13 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: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, accessed 20 March 2020).
- 14 Tuberculose : lignes directrices relatives à la surveillance de la pharmacorésistance. Cinquième édition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/, consulté le 1^{er} juin 2020).

- 15 WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
- 16 Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/, accessed 1 June 2020).
- 17 Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/, accessed 20 March 2020).
- 18 Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.* 2011;9:81.
- 19 Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>, accessed 1 June 2020).
- 20 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=2FD2A34B73DE76E3C987F452664F8BAC?sequence=1, accessed 6 June 2020).
- 21 Ramachandran G, Kumar AH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res.* 2012;136(6):979.
- 22 Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *European J Gastroent Hepatol.* 2010;22(10):1235–8.
- 23 van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars M-C, Kalisvaart N et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis.* 2004;39(4):488–96.
- 24 Peloquin CA, Jaresko GS, Yong C-L, Keung A, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemoth.* 1997;41(12):2670–9.
- 25 Global Drug Facility – Procurement and supply – List of products available [website]. Stop TB Partnership; (<http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/catalogue.asp>, accessed 6 June 2020).
- 26 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&isAllowed=y), consulté le 20 mars 2020).
- 27 GRADE working group [website]. (<https://www.gradeworkinggroup.org/>, accessed 6 June 2020).
- 28 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.
- 29 Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/, accessed 27 February 2018).
- 30 Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www10.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/, accessed 10 April 2020).
- 31 Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care.* 1994;32(4):380–9.

- 32 Highlights of prescribing information Sirturo Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2020. Maryland: United States Food and Drug Administration (FDA); 2020 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204384>, accessed 1 June 2020).
- 33 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–92.
- 34 Hartkoorn R, Uplekar S, Cole S. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2979–81 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590481/>, accessed 1 June 2020).
- 35 Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-based design of fixed-dose combinations: principles and application to pediatric anti-tuberculosis therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):591–9.
- 36 ShORRT (Short, all-Oral Regimens For Rifampicin-resistant Tuberculosis) Research Package. Geneva: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2015 (https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/, accessed 1 June 2020).
- 37 Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook. Hamilton, Canada:2013 (<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>, accessed 1 June 2020).
- 38 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/, accessed 02 March 2017).
- 39 WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf>, accessed 20 March 2020).
- 40 Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *New Eng J Med*. 2006;354(13):1352–61 (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa055191>, accessed 14 May 2013).
- 41 European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>, accessed 08 April 2019).
- 42 FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [website]. Maryland: US Food and Drug Administration (FDA); 2018 (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>, accessed 8 April 2020).
- 43 Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB) [website]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2012 (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf, accessed 20 March 2020).
- 44 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 (<https://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/>, accessed 03 March 2017).
- 45 Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):699–706 (<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018302352>, accessed 03 January 2019).
- 46 Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim H-R et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702467 (<https://erj.ersjournals.com/content/51/3/1702467>, accessed 11 June 2018).

- 47 Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1801386 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146605>, accessed 10 April 2020).
- 48 Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dù D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1601799 (<https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1601799>, accessed 11 June 2018).
- 49 Dooley KE, Rosenkranz S, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidingmaier F et al.; on behalf of the AIDS Clinical Trials Group A5343 Study Team. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the DELIBERATE trial (DELamanid BEdaquiline for ResistAnt Tuberculosis). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, Washington, United States of America. 4-7 March 2019.
- 50 Olayanju O EA, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2020;55(1901181).
- 51 Evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, for drug-resistant pulmonary tuberculosis [website]. US National Library of Medicine; (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02583048>, accessed 1 June 2020).
- 52 Drug interactions [website]. Indiana, USA: Indiana University School of Medicine; (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>, accessed 1 June 2020).
- 53 endTB clinical and programmatic guide for patient management with new TB drugs. Version 4.0. endTB Consortium; 2018.
- 54 HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
- 55 Brüggemann RJ, Alffenaar J-WC, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009;48(10):1441–58.
- 56 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. *Eur Respir J.* 2015;45(1):161–70.
- 57 Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee J-S. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Int J Infect Dis.* 2015;31:47–52 (<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971214017263>, accessed 03 January 2019).
- 58 Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *New Eng J Med.* 2012;367(16):1508–18 (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1201964>, accessed 20 November 2012).
- 59 Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. *Med.* 2018;97(36):e12114 (<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201809070-00037>, accessed 03 January 2019).
- 60 Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260440>, accessed 1 June 2020).
- 61 Diacon AH, De Jager VR, Dawson R, Narunsky K, Vanker N, Burger DA et al. Fourteen-day bactericidal activity, safety, and pharmacokinetics of linezolid in adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemoth.* 2020;64(4).
- 62 Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J-WC, Anger HA, Caminero JA et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1430–42.

- 63 Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2016;47(1):333–6.
- 64 Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(8):2043–55 (<https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dku111>, accessed 04 January 2019).
- 65 Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(7):2816–21 (<https://aac.asm.org/content/49/7/2816>, accessed 04 December 2018).
- 66 Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL et al. World Health Organization Group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2013;207(9):1352–8 (<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jis460>, accessed 04 December 2018).
- 67 Garges HP, Alexander KA. Pharmacology review: newer antibiotics: Imipenem/cilastatin and meropenem. *NeoReviews*. 2003;4(12):364e–8 (<https://neoreviews.aappublications.org/content/4/12/e364>, accessed 3 June 2020).
- 68 Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):748–53 (<https://insights.ovid.com/article/00006454-201307000-00014>, accessed 04 January 2019).
- 69 Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen M-C. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):812–3 (<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201109000-00026>, accessed 04 December 2018).
- 70 De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1386–92.
- 71 Payen MC, Mathys V, Vandenberg O, Delforge M, Van den Wijngaert S, Clumeck N, De Wit S. Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;1(22(1)):34–9.
- 72 Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517–24.
- 73 Information for healthcare professionals: gatifloxacin (marketed as Tequin) [website]. US Food and Drug Administration; 2006 (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107821.htm>, accessed 20 March 2020).
- 74 Trébucq 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. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25.
- 75 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 Med*. 2018;15(7):e1002591.
- 76 Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(2):139–45.
- 77 Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al.; on behalf of the AIDS Clinical Trials Group A5312 Study Team. Early Bactericidal Activity of Different Isoniazid Doses for Drug Resistant TB (INHindsight): A Randomized Open-label Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1416–1424.

- 78 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. *Lancet Respir Med.* 2020.
- 79 Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42(1):156–68.
- 80 Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):6–14 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504231>, accessed 10 April 2020).
- 81 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet.* 2006;368(9547):1575–80 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084757>, accessed 10 April 2020).
- 82 Leung ECC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. *Eur Respir J.* 2013;41(4):901–8 (<https://erj.ersjournals.com/content/41/4/901>, accessed 30 March 2017).
- 83 Shah NS, Auld SC, Brust JCM, Mathema B, Ismail N, Moodley P et al. Transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *New Eng J Med.* 2017;376(3):243–53 (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604544>, accessed 30 March 2017).
- 84 Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, Akkerman O, Ganatra S, Sadutshang TD et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1718–21 (https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/10/17-0834_article, accessed 11 June 2018).
- 85 Migliori G, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):341 (<https://www.mdpi.com/1422-0067/18/2/341>, accessed 11 August 2017).
- 86 Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):536–44.
- 87 Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis.* 2010;90(6):375–92.
- 88 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):6297–301.
- 89 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3244–53 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122453/>, accessed 10 April 2020).
- 90 Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. California: University of California San Francisco; 2016 (<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>, accessed 10 April 2020).
- 91 Daley CL. Mycobacterium tuberculosis complex. In: Yu V, Merigan TJ & Barriere S (eds.), *Antimicrobial Therapy and Vaccines*, Williams & Wilkins. 1999:531–6.
- 92 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(6):532–4.
- 93 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. *Clin Infect Dis.* 2020; Published online 6 March 2020.

- 94 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. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160–70.
- 95 Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *New Eng J Med*. 2020;382(10):893–902.
- 96 Drug approval package: Pretomanid [website]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm, accessed 28 February 2020).
- 97 Pretomanid FGK [website]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency; 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pretomanid-fgk>, accessed 5 May 2020).
- 98 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 meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):887–95.
- 99 Kang MW KH, Choi YS, Kim K, Shim YM, Koh WJ, Kim J. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(5):1597–602.
- 100 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 Infect Dis*. 2016;16(1)(<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>, accessed 12 June 2016).
- 101 Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(2):83–90.
- 102 Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tubercle Lung Dis*. 1994;75(3):203–7.
- 103 Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Ann Trop Med Parasit*. 2009;103(7):625–34.
- 104 Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*. 1997;99(2):226–31.
- 105 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New Eng J Med*. 2004;351(17):1741–51.
- 106 Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):223–37.
- 107 Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;84(2):183–8.
- 108 Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *New Eng J Med*. 2014;371(12):1121–30 (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407380#t=article>, accessed 06 July 2017).
- 109 Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000526.
- 110 Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17(5):233–8.
- 111 Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J*. 1959;33:810–7.

- 112 Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet*. 1988;2(8614):759–64.
- 113 Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*. 1987;2(8573):1418–22.
- 114 Report of the expert consultation on immunotherapeutic interventions for tuberculosis (TDR/IRM/07.1). Geneva, Tropical Disease Research:2007 (<https://www.who.int/tdr/publications/documents/interventions-tb.pdf>, accessed 10 April 2020).
- 115 Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, Rane L, Poiret T, Isaikina Y et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):108–22.
- 116 Skrahin A, Jenkins HE, Hurevich H, Solodovnikova V, Isaikina Y, Klimuk D et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016;4:21–7 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579416300018?via%3Dihub>, accessed 04 July 2017).
- 117 Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee NY. Six-month therapy with aerosolized interferon- γ for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2004;19(2):167–71.
- 118 Park SK, Cho S, Lee IH, Jeon DS, Hong SH, Smego RA. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2007;11(5):434–40.
- 119 Suárez-Méndez R, García-García I, Fernández-Olivera N, Valdés-Quintana M, Milanés-Virelles MT, Carbonell D et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2004;4(1)(<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-4-44>, accessed 18 June 2018).
- 120 Yang Z, Wang L, Guo L, Lin M, Chen X. A short term efficacy of aerosolising inhalation recombinant human gamma interferon in multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Journal of the Chinese Anti-Tuberculosis Association*. 2009;3(11):600–3.
- 121 Wallis RS. Lack of a therapeutic role for interferon γ in patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2014;209(4):627–8.
- 122 Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *PLoS medicine*. 2018;15(7):e1002595.
- 123 Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2017;95(8):584–93.
- 124 Coccozza A, Linh N, Jaramillo E. Is effective patient support missing in the global response to multidrug-resistant tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(6).
- 125 Delivering comprehensive supportive care to people with drug-resistant tuberculosis. Washington, DC: United States Agency for International Development; 2019 (https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00TNZK.pdf, accessed 1 June 2020).
- 126 Campbell J, Falzon D, Mirzayev F, Jaramillo E, Migliori G, Mitnick C et al. Improving quality of patient data for treatment of multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(3).
- 127 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: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/, accessed 20 March 2020).
- 128 International standards for tuberculosis care. 3rd edition [website]. The Hague: TB CARE 1; (https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf, accessed 22 March 2020)

Annexe I : Dosage par tranche de poids pour les médicaments utilisés dans les schémas de la tuberculose multirésistante, adultes et enfants

A. Dosage des médicaments utilisés dans les schémas de deuxième intention pour la tuberculose multirésistante par tranche de poids (patients de 15 ans ou plus)

Groupe Médicament	Dose quotidienne basée sur le poids	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de 15 ans ou plus ^a				Dose maximale quotidienne habituelle ^b	Observations	
			30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg > 70 kg			
Lévofloxacine	– ^c	Comprimé 250 mg	3	3	4	4			
		Comprimé 500 mg	1,5	1,5	2	2	1,5 g		
		Comprimé 750 mg	1	1	1,5	1,5			
Moxifloxacine	Dose standard ^{c,d}	Comprimé 400 mg	1	1	1	1	400 mg		
	Forte dose ^{c,d}	Comprimé 400 mg	1 ou 1,5	1,5	1,5 ou 2	2	800 mg		
Bédaquiline	– ^c	Comprimé 100 mg	4 comprimés 1 x/j pendant les 2 premières semaines ; puis 2 comprimés 1 x/j L/M/V pendant 22 semaines				400 mg		
Linézolide	– ^c	Comprimé 600 mg	(<15 ans)	(<15 ans)	1	1	1	1,2 g	Concernant le dosage du linézolide pour le schéma BPaL, consulter la Section 7, tableau 7.2
Clofazimine	– ^c	Capsule ou comprimé 50 mg	2	2	2	2	100 mg		
		Capsule ou comprimé 100 mg ^e	1	1	1	1	100 mg		
Cyclosérine ou térizidone	10–15 mg/kg	Capsule 250 mg	2	2	3	3	1 g		

Groupe Médicament	Dose quotidienne basée sur le poids	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de 15 ans ou plus ^a				Dose maximale quotidienne habituelle ^b	Observations	
			30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg > 70 kg			
Ethambutol	15-25 mg/kg	Comprimé 400 mg	2	2	3	3	–		
Délamanide	– ^c	Comprimé 50 mg	2 2x/j	2 2x/j	2 2x/j	2 2x/j	200 mg		
Pyrazinamide	20-30 mg/kg	Comprimé 400 mg	3	4	4	5	–		
		Comprimé 500 mg	2	3	3	4	–		
Impipénème-cilastatine	– ^c	500 mg + 500 mg de poudre pour injection, flacon (10 ml)	2 flacons (1 g + 1 g) 2x/j				–	À utiliser avec l'acide clavulanique.	
Méropénème	– ^c	1 g de poudre pour injection, flacon (20 ml)	1 flacon 3 fois par jour ou 2 flacons 2x/j				–	À utiliser avec l'acide clavulanique.	
Amikacine	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml de solution pour injection, ampoule ^f	2,5 ml	3 ml	3-4 ml	4 ml	1 g		
Streptomycine	12-18 mg/kg	1 g de poudre pour injection, flacon ^f	Calculer en fonction de la dilution utilisée				1 g		
Éthionamide ou prothionamide	15-20 mg/kg	Comprimé 250 mg	2	2	3	3	4	1 g	Dose d'une fois par jour conseillée, mais possibilité de débiter avec 2 doses séparées jusqu'à ce que la tolérance s'améliore.
		Sachet de sel de sodium de PAS (équivalent à 4 g d'acide PAS)	1 2x/j	1 2x/j	1 2x/j	1 2x/j	1 à 1,5 2x/j	12 g	
Acide para-amino-salicylique	8-12 g/jour en 2-3 doses séparées	Sachet d'acide PAS (4 g)	1 2x/j	1 2x/j	1 2x/j	1 2x/j	1 à 1,5 2x/j		

C

Groupe Médicament	Dose quotidienne basée sur le poids	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de 15 ans ou plus ^a					Dose maximale quotidienne habituelle ^b	Observations
			30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	> 70 kg		
Isoniazide	4-6 mg/kg (dose standard) ^d	Comprimé 300 mg	2/3	1	1	1	1	1	Un comprimé d'isoniazide de 100 mg peut faciliter l'administration de certaines doses. La pyridoxine est donnée avec l'isoniazide chez les patients à risque (par ex. ceux qui sont infectés par le VIH ou souffrent de malnutrition).
	10-15 mg/kg (forte dose) ^d	Comprimé 300 mg	1,5	1,5	2	2	2	–	
Autres médicaments ^g clavulanique ^h	– ^c	125 mg d'acide clavulanique comme amoxicilline/clavulanate, comprimés 500 mg/125 mg ^h	1	2x/j	1	2x/j	1	2x/j	À utiliser uniquement avec des carbapénèmes.
			1	2x/j	1	2x/j	1	2x/j	
Gatifloxacine	– ^c	Comprimé 400 mg	2	2	2	2	2	800 mg	Actuellement, la gatifloxacine n'est pas disponible sur le marché. La gatifloxacine n'est pas utilisée chez les < 18 ans.
Prétomanide ⁱ	– ^c	Comprimé 200 mg	1	1	1	1	1	200 mg	À utiliser uniquement dans le cadre du schéma BPaL, avec la bédaquiline et le linézolide.

(<15 ans) : suivre le calendrier de doses séparées pour les patients de moins de 15 ans ; 2x/j : deux fois par jour ; BPaL : schéma composé de bédaquiline, prétomanide et linézolide pendant 6 à 9 mois cap : capsule ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; im : intraveineuse ; g : gramme ; kg : kilogramme ; ml : millilitre ; mg : milligramme ; L/M/V : lundi, mercredi, vendredi ; soln : solution ; susp : suspension ; Tuberculose MR : tuberculose multirésistante ; tuberculose MR-RR : tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine ; comp : comprimé ; OMS : Organisation mondiale de la Santé.

a Les dosages ont été établis par les groupes d'élaboration des lignes directrices de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante (2018 et mise à jour de 2020) et le Groupe spécial mondial de l'OMS sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique (PK/PD) des médicaments antituberculeux et d'autres experts. Ils sont basés sur les examens les plus récents et les meilleures pratiques dans le traitement de la tuberculose MR-RR. Pour certains agents, les dosages reposaient sur les résultats de modélisation pharmacocinétique basés sur le principe de l'échelle allométrique (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32). En raison des propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments, les doses proposées peuvent dépasser les plages de mg/kg par jour indiquées ici afin d'atteindre des concentrations sanguines similaires aux niveaux ciblés chez un patient adulte moyen. Chez les patients <30 kg, le calendrier pour les personnes âgées de <15 ans doit être suivi, sauf indication contraire. Si plusieurs options de dose sont données pour une tranche de poids, l'option inférieure ou supérieure doit être choisie, selon que le patient se trouve à la limite inférieure ou supérieure de la tranche de poids corporel. La dose la plus proche de la cible mg/kg par jour doit être visée, ce qui est plus réalisable avec les liquides par voie orale ou parentérale, et quand des formes solides de différentes doses sont disponibles. Le fractionnement des comprimés en deux parties ou moins doit être évité, si possible. La pharmacovigilance thérapeutique est conseillée quand la dose se situe dans les fourchettes hautes et basses, afin de minimiser les conséquences thérapeutiques néfastes de la surexposition et de la sous-exposition, respectivement (en particulier pour les agents injectables, le linézolide et les fluoroquinolones).

^b Les cliniciens peuvent décider de dépasser ces valeurs dans des cas particuliers pour renforcer l'effet thérapeutique.

^c Aucune dose en fonction du poids n'est proposée.

^d La dose plus élevée peut être utilisée, sauf dans les cas suivants : il y a un risque de toxicité ; les niveaux doivent être réduits en raison des interactions pharmacocinétiques, d'une malabsorption ou d'autres raisons ; ou la souche présente une résistance de faible niveau aux médicaments.

^e Les comprimés devraient être disponibles dans un proche avenir.

^f La dose quotidienne en fonction du poids est pour une administration de 6 ou 7 jours par semaine (le calendrier L/M/V peut permettre un dosage plus élevé). Les volumes indiqués peuvent différer selon la préparation. La streptomycine peut être diluée de trois façons différentes. Pour une utilisation intraveineuse, le volume peut être augmenté.

^g L'association amoxicilline/acide clavulanique est recommandée uniquement comme produit complémentaire. En raison d'un manque de données dans la dernière analyse sur les schémas plus longs de tuberculose MR chez les adultes, la gatifloxacine, l'isoniazide et la thioacétazone ne sont pas inclus dans le tableau des groupes de médicaments utilisés pour les schémas plus longs. Il est recommandé d'utiliser le prétomanide uniquement comme un composant du schéma BPal.

^h Disponible uniquement en combinaison avec l'amoxicilline comme co-amoxiclav (par exemple association à dose fixe de 500 mg d'amoxicilline/125 mg d'acide clavulanique). Il est administré avec chaque dose de carbapénème, soit 125 mg 2 x/j soit 125 mg 3 fois par jour.

ⁱ Utilisation pour les 14 ans et plus.

Consulter le texte du manuel pour plus de détails sur l'utilisation des médicaments.

B. Dosage des médicaments utilisés dans les schémas de deuxième intention pour la tuberculose multirésistante par tranche de poids (patients de moins de 15 ans)^a

Groupe Médicament	Dose quotidienne en fonction du poids ^b	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de moins de 15 ans					Dose quotidienne maximale habituelle ^b	Observations	
			5–6 kg	7–9 kg	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg			31–34 kg
Lévofloxacine	15–20 mg/kg	cd 100 mg	1	1,5	2 ou 3	3 ou 4	(>14 a)	(>14 a)	1,5 g	
		comp 250 mg	0,5	0,5	1 ou 1,5	1,5 ou 2	2	3	(>14 a)	1,5 g
Moxifloxacine	10–15 mg/kg	cd 100 mg	0,8	1,5	2	3	4	(>14 a)	(>14 a)	400 mg
		comp 400 mg ^c	2 ml ^c	3 ml ^c	5 ml ^c	0,5 ou 0,75	1	(>14 a)	(>14 a)	400 mg
Bédaquiline	–	comp 100 mg	–	–	–	–	–	–	–	Uniquement chez les patients âgés > 5 ans (dose plus faible de 15 à 29 kg ; dose plus élevée à partir de > 29 kg).
		cd 20 mg	–	–	–	–	–	–	–	
Linézolide	15 mg/kg 1x/j pour les 1–15 kg ; 10–12 mg/kg 1x/j pour les > 15 kg	susp 20 mg /ml	4 ml	6 ml	8 ml	11 ml	14 ml	15 ml	20 ml ^d	
		comp ^c 600 mg	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75d

Groupe Médicament	Dose quotidienne en fonction du poids ^b	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de moins de 15 ans						Dose quotidienne maximale habituelle ^b	Observations	
			5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg > 34 kg			
Clofazimine	2-5 mg/kg	cap ou comp ^e 50 mg	1 1j/2	1 1j/2	1 1j/2	1	2	2	(>14 a)	100 mg	Donnez 1 jour sur 2 si la dose en mg/kg/jour est trop élevée.
		cap ou comp ^e 100 mg	L/M/V	L/M/V	1 1j/2	1 1j/2	1	(>14 a)	(>14 a)	100 mg	
Cyclosérine ou térizidone	15-20 mg/kg	mini capsule 125 mg (cyclosérine) ^c	1	1	2	3	4	4	(>14 a)	(>14 a)	1 g
		cap ^c 250 mg	4-5 ml ^c	5-6 ml ^c	7-10 ml ^c	2	2	2	(>14 a)	(>14 a)	1 g
		cd 100 mg	1	2	3	4	-	-	(>14 a)	-	
Ethambutol	15-25 mg/kg	comp ^c 400 mg	3 ml ^c	4 ml ^c	6 ml ^c	1	1 ou 1,5	2	(>14 a)	-	Uniquement chez les patients âgés de > 2 ans (25 mg 2x/j chez les 3-5 ans ; 50 mg 2x/j chez les 6-11 ans ; 100 mg 2x/j chez les 12-17 ans).
		Comp 50 mg	-	-f	-f	-f	1 2 x/j	1 2 x/j	2 2 x/j	200 mg	
Délamanide	-	cd 150 mg	1	2	3	4 ou 5	-	-	(>14 a)	-	
		comp 400 mg	0,5	0,75	1	1,5 ou 2	2,5	3	(>14 a)	-	
		comp 500 mg	0,5	0,5	0,75 ou 1	1,5	2	2,5	(>14 a)	-	

C

Groupe Médicament	Dose quotidienne en fonction du poids ^b	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de moins de 15 ans				Dose quotidienne maximale habituelle ^b	Observations		
			5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg			24-30 kg	31-34 kg
Imipénème-cilastatine	–	500 mg + 500 mg de poudre pour injection, flacon (10 ml)	–	–	–	–	–	Non utilisé chez les patients âgés de <15 ans (utiliser le méropénème).		
Méropénème	20-40 mg/kg iv toutes les 8 heures	1 g de poudre pour injection, flacon (20 ml)	2 ml	4 ml	6 ml	8-9 ml	11 ml	>14 a) (>14 a)		
Amikacine	15-20 mg/kg	500 mg/2 ml de solution pour injection, ampoule ^g	0,4 ml	0,6 ml	0,8 à 1,0 ml	1,2 à 1,5 ml	2,0 ml	>14 a) (>14 a)		
Streptomycine	20-40 mg/kg	1 g de poudre pour injection, flacon ^g	Calculer en fonction de la dilution utilisée					>14 a) (>14 a)	1 g	
Éthionamide ou prothionamide	15-20 mg/kg	cd 125 mg (éthionamide)	1	1	2	3	4	4	>14 a) (>14 a)	1 g
		Comp. 250 mg	0,5	0,5	1	2	2	2	2	>14 a) (>14 a)
Acide para-amino-salicylique	200-300 mg/kg en 2 doses séparées	Sachet d'acide PAS (4g)	0,5-0,75 g 2x/j	0,75-1 g 2x/j	1-2 g 2x/j	2-3 g 2x/j	3-3,5 g 2x/j	3-3,5 g 2x/j	>14 a) (>14 a)	–
		Sachet de sel de sodium de PAS (équivalent à 4g d'acide PAS)	0,5-0,75 g 2x/j	0,75-1 g 2x/j	1-2 g 2x/j	2-3 g 2x/j	3-3,5 g 2x/j	3-3,5 g 2x/j	3-3,5 g 2x/j	>14 a) (>14 a)
		Sel de sodium du PAS 60% p/p (9,2 g ; équivalent à un sachet de PAS de 4g)	1,5 g 2 x/j	2-3 g 2 x/j	3-4 g 2 x/j	4 ou 6 g 2 x/j	6 ou 8 g 2 x/j	8-12 g 2 x/j	8-12 g 2 x/j	–

La dose complète peut être donnée une fois par jour si elle est tolérée.

Groupe Médicament	Dose quotidienne en fonction du poids ^b	Forme galénique	Tranches de poids pour les patients de moins de 15 ans					Dose quotidienne maximale habituelle ^b	Observations	
			5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg			31-34 kg
Isoniazide	15-20 mg/kg (forte dose)	soln 50 mg/5 ml	8-10 ml	15 ml	20 ml	-	-	-	Le comprimé d'isoniazide 300 mg peut être utilisé chez les patients de >20 kg. La pyridoxine est toujours donnée avec l'isoniazide à forte dose chez les enfants (12,5 mg 1x/j chez les <5 ans et 25 mg 1x/j chez les >4 ans).	
Autres médicaments^h		Comp 100 mg	1	1,5	2	3	4	4	(>14 a)	
Acide clavulanique ⁱ	-	62,5 mg d'acide clavulanique comme amoxicilline/clavulanate, 250 mg/62,5 mg, poudre pour solution orale, 5 ml	2 ml 2x/j	3 ml 2x/j	5 ml 2x/j	8 ml 2x/j	10 ml 2x/j	(>14 a)	(>14 a)	À utiliser uniquement avec des carbapénèmes.

(>14 a) : suivre le calendrier de doses séparées pour les patients de plus de 14 ans ; 1j/2 : 1 jour sur 2 ; 2x/j : deux fois par jour ; cap : capsule ; cp : comprimé dispersible ; g : gramme ; im : intramusculaire ; iv : intraveineuse ; kg : kilogramme ; ml : millilitre ; mg : milligramme ; L/M/V : lundi, mercredi, vendredi ; soln : solution ; susp : suspension ; comp : comprimé.

- ^a Les dosages ont été établis par les groupes d'élaboration des lignes directrices de l'OMS sur le traitement de la tuberculose pharmacorésistante (2018 et mise à jour de 2020) et le Groupe spécial mondial de l'OMS sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique (PK/PD) des médicaments antituberculeux et d'autres experts. Ils sont basés sur les examens les plus récents et les meilleures pratiques dans le traitement de la tuberculose MR-RR. Pour certains agents, les dosages reposaient sur les résultats de modélisation pharmacocinétique basés sur le principe de l'échelle allométrique (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32). En raison des propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments, les doses proposées peuvent dépasser les plages de mg/kg par jour indiquées ici afin d'atteindre des concentrations sanguines similaires aux niveaux ciblés chez un patient adulte moyen. Chez les patients >30 kg, suivre le calendrier des >14 ans, sauf indication contraire. Si plusieurs options de dose sont données pour une tranche de poids, choisir l'option inférieure ou supérieure, selon que le patient se trouve à la limite inférieure ou supérieure de la tranche de poids corporel. La dose la plus proche de la cible mg/kg par jour doit être visée, ce qui est plus réalisable avec les liquides par voie orale ou parentérale, et quand des formes solides de différentes doses sont disponibles. Le fractionnement des comprimés en deux parties ou moins doit être évité, si possible. La pharmacovigilance thérapeutique est conseillée quand la dose se situe dans les fourchettes hautes et basses, afin de minimiser les conséquences thérapeutiques néfastes de la surexposition et de la sous-exposition, respectivement (en particulier pour les agents injectables, le linézolide et les fluoroquinolones).
- ^b Les cliniciens peuvent décider de dépasser ces valeurs dans des cas particuliers pour renforcer l'effet thérapeutique.
- ^c La dissolution dans 10 ml d'eau peut faciliter l'administration chez les patients dans les tranches de poids inférieures et éviter le fractionnement des formes solides, bien que la biodisponibilité soit incertaine (l'utilisation de comprimés dispersibles est préférable si disponible).
- ^d Chez les personnes de >44 kg, une dose de 600 mg 1x/j est proposée.
- ^e Les comprimés devraient être disponibles dans un proche avenir.
- ^f Peut être utilisé chez les enfants de 3 à 5 ans. L'administration d'un demi-comprimé adulte de 50 mg à ces enfants n'entraîne pas les mêmes taux sanguins que ceux observés dans les essais utilisant le comprimé pédiatrique spécial de 25 mg. La biodisponibilité peut être modifiée lorsque le comprimé de 50 mg est fractionné, écrasé ou dissous.
- ^g La dose quotidienne en fonction du poids est pour une administration de 6 ou 7 jours par semaine (le calendrier L/M/V peut permettre un dosage plus élevé). Les volumes indiqués peuvent différer selon la préparation. La streptomycine peut être diluée de trois façons différentes. Le dosage plus proche de la limite supérieure du mg/kg/jour est plus souhaitable. Pour une utilisation intraveineuse, le volume peut être augmenté.
- ^h Ces produits sont recommandés uniquement comme compléments (amoxicilline/acide clavulanique) ou ne sont pas inclus en raison d'un manque de données dans la dernière analyse sur les schémas plus longs de tuberculose MR chez les adultes (isoniazide).
- ⁱ Uniquement disponible en combinaison avec l'amoxicilline comme co-amoxiclav. À utiliser uniquement avec des carbapénèmes, auquel cas ils sont donnés ensemble, par exemple 125 mg 2x/j ou 125 mg 3 fois par jour dans la tranche de poids de 24-30 kg.

Consulter le texte du manuel pour plus de détails sur l'utilisation des médicaments.



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**

