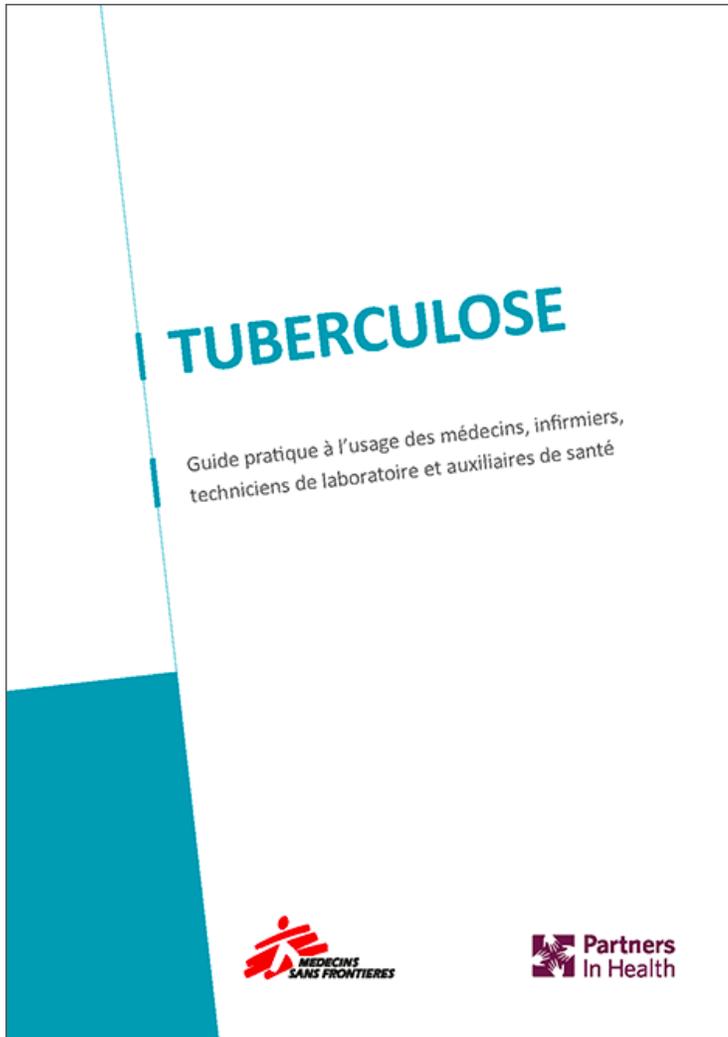


Tuberculose

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



© Médecins Sans Frontières

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

Médecins Sans Frontières et Partners in Health. Tuberculose.

Octobre 2022

ISBN 978-2-37585-183-8

Table des matières

Auteurs/Contributeurs

Introduction

Abréviations et acronymes

Chapitre 1 : Introduction et épidémiologie

- [1.1 Caractéristiques de Mycobacterium tuberculosis](#)
- [1.2 Transmission](#)
- [1.3 Évolution du bacille dans l'organisme](#)
- [1.4 Prognostic](#)
- [1.5 Facteurs modifiant l'épidémiologie de la tuberculose](#)
- [1.6 Indicateurs épidémiologiques](#)
- [1.7 Tuberculose à l'échelle mondiale](#)

Chapitre 2 : Présentation clinique

- [2.1 Tuberculose pulmonaire](#)
- [2.2 Tuberculose extrapulmonaire](#)
- [2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire](#)
- [2.4 Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH](#)
- [2.5 Résumé des présentations cliniques de la T B](#)

Chapitre 3 : Examens de diagnostic et de suivi

- [3.1 Tuberculose active](#)
- [3.2 Infection tuberculeuse latente](#)
- [3.3 Autres examens](#)

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

- [4.1 Utilisation des algorithmes](#)
- [4.2 Algorithmes pour adultes et adolescents](#)

Chapitre 5 : Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

- [5.1 Introduction](#)
- [5.2 Spécificités de la tuberculose chez l'enfant](#)
- [5.3 Démarche diagnostique](#)
- [5.4 Éléments clé du diagnostic](#)
- [5.5 Prélèvement d'échantillons de crachats chez l'enfant](#)
- [5.6 Algorithmes diagnostiques pédiatriques](#)

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

- [6.1 Stratégie de dépistage actif](#)
- [6.2 Objectifs du dépistage systématique](#)

Chapitre 7 : Définitions de cas pour notification

- [7.1 Définition d'un cas de tuberculose](#)
- [7.2 Antécédents de traitement antituberculeux](#)
- [7.3 Localisation de la maladie](#)
- [7.4 Statut bactériologique](#)
- [7.5 Statut VIH](#)

[7.6 Autres co-morbidités](#)

[7.7 Résumé des définitions de cas](#)

Chapitre 8 : Médicaments antituberculeux et schémas thérapeutiques

[8.1 Introduction](#)

[8.2 Codification standardisée des schémas thérapeutiques](#)

[8.3 Médicaments de la tuberculose pharmacosensible](#)

[8.4 Médicaments de la tuberculose pharmacorésistante](#)

[8.5 Formulations des médicaments antituberculeux](#)

Chapitre 9 : Traitement de la tuberculose pharmacosensible

[9.1 Introduction](#)

[9.2 Schémas thérapeutiques conventionnels](#)

[9.3 Schémas thérapeutiques alternatifs](#)

[9.4 Cas particuliers](#)

[9.5 Traitements adjuvants](#)

[9.6 Suivi des patients](#)

[9.7 Effets indésirables](#)

[9.8 Adaptation et changement de traitement](#)

[9.9 Interruption de traitement](#)

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

[10.1 Conception des schémas thérapeutiques pour la TB-MR](#)

[10.2 Sélection des antituberculeux pour le traitement de la TB-MR](#)

[10.3 Construction d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR](#)

[10.4 Durée du traitement de la TB-MR](#)

[10.5 Suivi des patients traités pour une TB-MR](#)

[10.6 Prise en charge des effets indésirables des traitements de deuxième ligne](#)

[10.7 Place de la chirurgie](#)

[10.8 Prise en charge des échecs de traitement et soins palliatifs](#)

[10.9 Situations particulières dans la TB-MR](#)

[10.10 Traitement de la TB ultrarésistante \(TB-UR\)](#)

Chapitre 11 : Traitement de la tuberculose mono- et polyrésistante aux médicaments (TB-PR)

[11.1 Schémas thérapeutiques](#)

[11.2 Algorithmes de traitement pour la TB-PR](#)

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

[12.1 Dépistage du VIH chez les patients tuberculeux \(cas connus et suspects\)](#)

[12.2 Prévention des infections opportunistes](#)

[12.3 Régimes thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH](#)

[12.4 Traitement concomitant de la TB et du VIH](#)

[12.5 Interactions médicamenteuses](#)

[12.6 Toxicités additives des antituberculeux et antirétroviraux](#)

[12.7 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire \(IRIS\)](#)

[12.8 Co-infection TB-VIH chez l'enfant](#)

[12.9 Co-infection TB-VIH chez la femme enceinte](#)

[12.10 Infection par le VIH et TB pharmacorésistante](#)

Chapitre 13 : Adhérence au traitement antituberculeux

[13.1 Introduction](#)

[13.2 Modèles de délivrance du traitement](#)

[13.3 Facteurs influençant l'adhérence](#)

[13.4 Education et soutien aux patients](#)

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

[14.1 Introduction](#)

[14.2 Mise en oeuvre des stratégies de lutte contre la transmission](#)

[14.3 Mesures administratives](#)

[14.4 Mesures environnementales](#)

[14.5 Mesures de protection individuelle](#)

[14.6 Hygiène hospitalière](#)

[14.7 Patients traités à domicile](#)

Chapitre 15 : Suivi du personnel exposé à la tuberculose

[15.1 Introduction](#)

[15.2 Évaluation initiale](#)

[15.3 Vaccination par le BCG](#)

[15.4 Suivi](#)

Chapitre 16 : Traitement de l'infection tuberculeuse latente

[16.1 Introduction](#)

[16.2 Populations cibles](#)

[16.3 Schémas thérapeutiques pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente](#)

[16.4 Infection tuberculeuse latente chez les patients infectés par le VIH](#)

[16.5 Infection tuberculeuse latente chez les contacts familiaux](#)

[16.6 Infection tuberculeuse latente chez les autres personnes à risque](#)

[16.7 Traitement de l'infection tuberculeuse latente et tuberculose multirésistante](#)

[16.8 Suivi des patients traités pour une infection tuberculeuse latente](#)

Chapitre 17 : Suivi et évaluation

[17.1 Introduction](#)

[17.2 Définitions des résultats du traitement](#)

[17.3 Outils d'enregistrement](#)

[17.4 Rapports](#)

[17.5 Fonctionnement](#)

Annexes

[Annexe 1. Tests Xpert](#)

[Annexe 2. Interprétation des résultats des tests Xpert](#)

[Annexe 3. Échantillons de crachats : prélèvement, conservation, expédition](#)

[Annexe 4. Microscopie des crachats](#)

[Annexe 5. Délais d'obtention des résultats des tests diagnostiques](#)

[Annexe 6. Poste de travail ventilé et enceinte de sécurité microbiologique \(ESM\)](#)

[Annexe 7. Ponction ganglionnaire à l'aiguille fine](#)

[Annexe 8. Estimation des protéines](#)

[Annexe 9. Intradermoréaction à la tuberculine](#)

[Annexe 10. Fiches d'information sur les médicaments et instructions aux patients pour le traitement de la tuberculose](#)

[Fiches d'information sur les médicaments antituberculeux](#)

[Amikacine \(Am\)](#)

[Amoxicilline/acide clavulanique ratio 4:1 \(Amx/Clv\)](#)

[Bédaquiline \(Bdq\)](#)

[Clofazimine \(Cfz\)](#)

[Cyclosérine \(Cs\) ou térizidone \(Trd\)](#)

[Délamanide \(Dlm\)](#)

[Éthambutol \(E\)](#)

[Éthionamide \(Eto\) ou prothionamide \(Pto\)](#)

[Imipénème/cilastatine \(Ipm/Cln\)](#)

[Isoniazide - Dose standard \(H\)](#)

[Lévofloxacine \(Lfx\)](#)

[Linézolide \(Lzd\)](#)

[Méropénème \(Mpm\)](#)

[Moxifloxacine \(Mfx\)](#)

[Para-aminosalicylate de sodium \(PAS\)](#)

[Prétomanide \(Pa\)](#)

[Pyrazinamide \(Z\)](#)

[Rifabutine \(Rfb\)](#)

[Rifampicine \(R\)](#)

[Rifapentine \(P\)](#)

[Streptomycine \(S\)](#)

[Instructions au patient](#)

[Patients traités pour TB pharmacosensible](#)

[Patients traités pour TB pharmacorésistante](#)

[Annexe 11. Utilisation des antituberculeux chez les femmes enceintes ou allaitantes](#)

[Annexe 12. Adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal](#)

[Annexe 13. Posologies journalières des antituberculeux avec les associations à doses fixes](#)

[Annexe 14. Suivi des patients traités pour une TB pharmacosensible](#)

[Annexe 15. Suivi des patients traités pour une TB pharmacorésistante](#)

[Annexe 16. Examens supplémentaires pour la tuberculose pharmacorésistante](#)

[Annexe 16. Evaluation rapide du risque de transmission de la TB dans une structure de santé](#)

Annexe 17. Prise en charge des effets indésirables

Troubles digestifs

Abdomen (douleurs)

Diarrhée

Epigastriques (douleurs)

Hépatotoxicité

Goût métallique

Nausées et vomissements

Neurotoxicité

Dépression

Céphalées

Névrite optique

Ototoxicité

Neuropathies périphériques

Psychose

Convulsions

Troubles endocriniens

Gynécomastie

Hypothyroïdie

Troubles dermatologiques

Alopécie

Infection fongique

Photosensibilité

Réactions cutanées

Troubles musculo-squelettiques

Arthralgies

Tendinite/rupture du tendon

Autres

Electrolytiques (troubles)

Hématologiques (troubles)

Acidose lactique

Néphrotoxicité

Allongement de l'intervalle QT

[Annexe 17. Recommandations pour la mesure du changement d'air par heure \(CAH\)](#)

[Annexe 18. Usage compassionnel](#)

[Annexe 18. Avantages et inconvénients des techniques de ventilation](#)

[Annexe 19. Interactions médicamenteuses et toxicités additionnelles](#)

[Annexe 19. Lampes de plafond à rayons ultraviolets](#)

[Annexe 20. Accompagnateurs DOT](#)

[Annexe 21. Information du patient](#)

[Annexe 23. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de première ligne](#)

[Annexe 24. Registre TB pour les patients sous traitement de première ligne](#)

[Annexe 25. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de deuxième ligne](#)

[Annexe 26. Registre TB pour les patients sous traitement de deuxième ligne](#)

[Annexe 27. Masques de protection respiratoire](#)

[Annexe 27. Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF](#)

[Annexe 28. Masques chirurgicaux](#)

[Annexe 28. Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et ATBG](#)

[Annexe 29. Vaccin BCG](#)

[Annexe 29. Registre des examens microscopiques de crachats](#)

[Annexe 30. Registre des tests Xpert MTB/RIF](#)

[Annexe 31. Drug-o-gram](#)

[Annexe 32. Rapport trimestriel](#)

[Annexe 33. Rapport de détection et inclusion des cas de TB résistants à la rifampicine et multirésistants](#)

[Annexe 34. Rapport des résultats finaux – Traitement de la TB pharmacorésistante](#)

[Annexe 35. Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB](#)

Auteurs/Contributeurs

Auteurs

Francis Varaine

Michael L. Rich

Responsable d'édition

Véronique Grouzard

Avec la participation de :

PIH

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

MSF

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

Publié par

Médecins Sans Frontières

Partners In Health

Introduction

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

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

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

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

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

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

Les protocoles de traitement étant en constante évolution, il est recommandé de consulter régulièrement ce site où sont publiées les [mises à jour](#).

Abréviations et acronymes

ADF	Association à dose fixe
Amk	Amikacine
Amx/Clv	Amoxicilline/acide clavulanique
ARV	Antirétroviral
ATBG	Antibiogramme
BAAR	Bacille acido-alcool-résistant
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
Bdq	Bédaquiline
CAH	Changements d'air par heure
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFG	Champs au fort grossissement
Cfz	Clofazimine
Cm	Capréomycine
CMX	Cotrimoxazole
CPC	Chlorure de cétylpyridinium
Cs	Cyclosérine
DOT	Thérapie sous observation directe (<i>Directly observed therapy</i>)
E	Ethambutol
ECG	Electrocardiogramme
Eto	Ethionamide
FNAC	Aspiration cytologique à l'aiguille fine (<i>fine needle aspiration cytology</i>)
FQ	Fluoroquinolone
H	Isoniazide
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine
IM	Intramusculaire

Imp/Cln	Impénème/cilastatine
IP	Inhibiteur de la protéase
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
Km	Kanamycine
Lfx	Lévofloxacine
LPA	Line probe assay
Lzd	Linézolide
Mfx	Moxifloxacine
MGIT	Tube indicateur de croissance mycobactérienne (<i>Mycobacteria growth indicator tube</i>)
MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
MODS	Observation au microscope de la sensibilité des médicaments (<i>Microscopic observation of drug susceptibility</i>)
Mpm	Méropénème
MR	Multirésistance
NNRTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
NRTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
Ofx	Ofloxacine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAS	Acide para-aminosalicylique
PCP	Pneumocystose
PCR	Réaction en chaîne par polymérase (<i>Polymerase chain reaction</i>)
PO	Voie orale (per os)
Pto	Prothionamide
R	Rifampicine
RAI	Risque annuel d'infection

Rfb	Rifabutine
RR	Résistance à la rifampicine
Rx	Radiographie
S	Streptomycine
TAR	Thérapie antirétrovirale
TB	Tuberculose
TBEP	Tuberculose extrapulmonaire
TB-MR	Tuberculose multirésistante
TB-UR	Tuberculose ultrarésistante
TFG	Taux de filtration glomérulaire
TFH	Tests de la fonction hépatique
Thz	Thioacétazone
TLA	Agar en couche mince (<i>Thin-layer agar</i>)
TPI	Traitement préventif par l'isoniazide
TPC	Traitement préventif par le cotrimoxazole
TSH	Thyréostimuline (<i>Thyroidstimulating hormone</i>)
UICTMR	Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
UR	Ultrarésistance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Pyrazinamide

Chapitre 1 : Introduction et épidémiologie

[1.1 Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*](#)

[1.2 Transmission](#)

[1.3 Évolution du bacille dans l'organisme](#)

[1.4 Prognostic](#)

[1.5 Facteurs modifiant l'épidémiologie de la tuberculose](#)

[1.6 Indicateurs épidémiologiques](#)

[1.7 Tuberculose à l'échelle mondiale](#)

Mise à jour : Janvier 2022

1.1 Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis, ainsi que *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* et d'autres mycobactéries, constituent le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, un groupe de bactéries qui provoque une tuberculose (TB) clinique chez l'homme.

La plupart des cas de TB sont dus à *M. tuberculosis*. Les cas dus à d'autres espèces sont beaucoup moins répandus.

M. tuberculosis est un bacille de petite taille en forme de bâtonnet, strictement aérobie, et acido-alcool-résistant^a. Comme pour les autres mycobactéries, sa croissance est lente, c'est pourquoi le développement de la maladie est lent comparé à d'autres infections bactériennes.

Notes

(a) Les bacilles acido-alcool-résistants sont des bacilles qui, une fois colorés, résistent à la décoloration par l'acide et l'alcool.

1.2 Transmission

La transmission de *M. tuberculosis* est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérienne. La source de l'infection est en général un patient atteint de TB pulmonaire ou laryngée. En toussant, parlant ou éternuant, le patient produit de fines gouttelettes infectieuses. Le diamètre de ces gouttelettes appelées « droplet nuclei » est d'environ 1 à 5 microns. Elles peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures, selon l'environnement.

La contamination se produit lors de l'inhalation de ces gouttelettes infectieuses. Les rayons ultraviolets (provenant du soleil ou de sources artificielles), ainsi que la ventilation, réduisent la probabilité de transmission ([Chapitre 14](#)).

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents. L'inoculation cutanée ou muqueuse est rare, toutefois des cas ont été observés chez le personnel de laboratoire. Des infections congénitales (par voie transplacentaire ou par aspiration ou ingestion de liquide amniotique infecté au cours de la naissance) ont été rapportées mais sont très rares. Il n'y a pas de transmission par le lait maternel.

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique des crachats sont de loin les plus contagieux. Ceux positifs à la culture mais négatifs à l'examen microscopique le sont moins. Ils contribuent toutefois à la transmission de la TB car ils sont souvent diagnostiqués tardivement.

Les patients infectés par *M. tuberculosis* mais qui n'ont pas développé de TB active (infection tuberculeuse latente) ne sont pas contagieux. Les cas de TB extrapulmonaire (TBEP) ne le sont qu'exceptionnellement.

En général, les enfants sont moins contagieux que les adultes, probablement parce qu'ils toussent moins, produisent peu de crachats et que leur charge bacillaire plus faible.

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

Contagiosité du patient-source (facteur le plus important)

- Statut bactériologique : les patients à frottis positif sont les plus contagieux ;
- Virulence du bacille : certaines souches sont plus transmissibles et/ou plus susceptibles de provoquer une TB active.

Environnement dans lequel a lieu l'exposition

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

Durée de l'exposition

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

Le meilleur moyen d'interrompre la transmission est de commencer, le plus rapidement possible, un traitement antituberculeux efficace. On estime qu'un patient atteint de TB à frottis positif non diagnostiquée et non traitée contamine 10 à 20 personnes par an (avec des variations selon les conditions de vie et l'environnement).

1.3 Évolution du bacille dans l'organisme

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

1.3.1 Primo-infection et infection tuberculeuse latente

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

En un à deux mois, sous l'action des lymphocytes et des macrophages (immunité cellulaire), le foyer primaire est circonscrit et encapsulé avec une zone centrale de nécrose parenchymateuse (lésions caséeuses). Il n'est en général pas détectable à la radiographie pulmonaire, sauf s'il se calcifie ou se développe considérablement. La primo-infection est en général asymptomatique. Dans la majorité des cas (90 à 95% des patients non infectés par le VIH), les lésions pulmonaires guérissent progressivement.

Au cours de la primo-infection, une immunité spécifique apparaît et l'on observe une réaction cutanée positive à la tuberculine^[1]. Cette réponse immunitaire peut persister sans signes cliniques de TB, le patient est infecté par *M. tuberculosis*, mais ne développe pas la maladie, c'est ce que l'on appelle l'infection tuberculeuse latente (ITL).

Chez 5 à 10% des personnes infectées, l'infection primaire et/ou l'ITL évolue vers une TB active au cours de la vie. Pour les patients co-infectés par le VIH, ce risque est beaucoup plus élevé.

1.3.2 Tuberculose active

Avant que l'immunité ne s'installe, les bacilles provenant du complexe primaire peuvent être transportés et disséminés dans l'organisme via le système lymphatique ou la circulation sanguine.

Des foyers secondaires peuvent se constituer, en particulier dans les poumons, ganglions lymphatiques, membranes séreuses, méninges, os et reins. Dès que la réponse immunitaire est activée, la plupart de ces foyers disparaissent spontanément.

Toutefois, certains bacilles peuvent rester dormants dans les foyers secondaires pendant des mois voire des années.

Différents facteurs peuvent réduire la réponse immunitaire (p. ex. l'infection par le VIH) et conduire à la réactivation des bacilles et à leur multiplication dans un ou plusieurs de ces foyers. Cette réactivation ou la progression de foyers primaires ou secondaires entraîne une TB active^[2].

Une lésion tuberculeuse active contient des bacilles à multiplication active, lente ou sporadique ainsi que des bacilles dormants.

Même si la TB active peut survenir des mois ou des années après l'infection primaire, la moitié des cas apparaissent dans l'année qui suit l'infection.

1.3.3 Facteurs de risque de développer une tuberculose active

Certains facteurs augmentent le risque de développer une TB active au cours des deux premières années qui suivent l'infection. Ces facteurs sont : l'existence de facteurs induisant une immunodépression, l'existence de lésions pulmonaires préalables, l'intensité et de la durée de l'exposition :

Défenses immunitaires de l'hôte :

- Infection par le VIH
- Enfant de moins de 5 ans^{[3][4]}
- Malnutrition
- Personnes de plus de 60 ans
- Diabète
- Autres facteurs de risque : corticothérapie prolongée (p. ex. prednisolone) et autres thérapies immunosuppressives, maladie rénale sévère, alcoolisme, usage de stupéfiants, certains cancers (p. ex. leucémie, maladie de Hodgkin, cancer ORL), grossesse

Lésions pulmonaires préalables :

- Consommation de tabac
- Silicose
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

- Contagiosité élevée du patient-source
- Environnement peu ventilé
- Proximité du patient-source, y compris pour les résidents et les employés d'institutions telles que les prisons, pensionnats ou résidences médicalisées
- Longue durée de l'exposition

Références

1. Ahmad, S. *Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection*. Clin Dev Immunol. 2011; p. 814943. <http://downloads.hindawi.com/journals/jir/2011/814943.pdf>
2. Ai, JW, et al. *Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements*. Emerging Microbes & Infections,

2016. 5: p. e10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777925/pdf/emi201610a.pdf>

3. Marais, BG, et al. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2004. 8(4) p. 392-402.
<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/jtld/2004/00000008/00000004/art00002;jsessionid=11hrh2bb6hfpvx-ic-live-03#>
4. Erkens, CG., et al. *Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands*. Eur Respir J, 2016. 48(5): p. 1420-1428.
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/48/5/1420.full.pdf>

1.4 Prognostic

La TB est une maladie grave et souvent mortelle en l'absence de traitement. Après 5 ans sans traitement, le pronostic chez les patients ayant une TB pulmonaire (TBP) à frottis positif et non infectés par le VIH est le suivant^[1] :

- 50 à 60% décèdent (taux de létalité (TL) en l'absence de traitement) ;
- 20 à 25% guérissent spontanément ;
- 20 à 25% continuent à présenter des symptômes.

Chez les patients non-infectés par le VIH, le TL est estimé à 3%^[2]. Pour des patients infectés par le VIH et non traités par des antirétroviraux, la TB est presque toujours mortelle en l'absence de traitement. Même sous antirétroviraux, la létalité reste plus élevée que chez les patients non-infectés par le VIH^{[3][4]}.

Les facteurs de risque de mauvais résultats du traitement (décès ou rechute) comprennent les comorbidités (p. ex. infection par le VIH, diabète, BPCO), la présence de cavités à la radiographie pulmonaire, une charge bacillaire élevée et une résistance aux médicaments antituberculeux.

Références

1. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. *Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review*. PLoS One. 2011;6(4):e17601. Published 2011 Apr 4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070694/pdf/pone.0017601.pdf>
2. Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach AL, Sismanidis C, van der Werf MJ (2011). *Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis*. PLoS ONE 6(6): e20755.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020755>
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020755>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
4. Manosuthi, W., et al. *Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. 43(1): p. 42-6.
https://journals.lww.com/jaids/fulltext/2006/09000/Survival_Rate_and_Risk_Factors_of_Mortality_Among.7.aspx

1.5 Facteurs modifiant l'épidémiologie de la tuberculose

Cinq facteurs peuvent modifier l'épidémiologie de la TB : (1) les conditions socio-économiques, (2) le traitement antituberculeux, (3) l'infection par le VIH, (4) le diabète et (5) la vaccination par le BCG.

1.5.1 Conditions socio-économiques

Le principal facteur conduisant à une réduction des cas de TB est l'amélioration des conditions sociales et de logement. La plupart des cas dans le monde surviennent dans les pays à faible revenu. Dans les pays industrialisés, la TB touche généralement les groupes sociaux les plus défavorisés.

1.5.2 Traitement antituberculeux

Diagnostiquer et débiter un traitement efficace dès le début de la maladie, avant que les patients ne puissent infecter d'autres personnes, est considéré comme la mesure préventive la plus efficace contre la TB. Une fois qu'un traitement efficace a débuté, la transmission réduit rapidement^{[1][2]}.

Depuis l'introduction du traitement antituberculeux, le risque d'infection a diminué d'environ 10% par an dans les pays industrialisés^[3]. Cette tendance a été observée dans les pays avec ou sans programme de vaccination par le BCG. Les programmes de dépistage, diagnostic et traitement ont contribué à cette réduction du risque d'infection.

1.5.3 Infection par le VIH

L'immunodépression induite par le VIH est un facteur de risque majeur de progression vers une TB active et a un impact important sur l'épidémiologie de la TB. Alors que, dans la population générale, le risque de développer une TB active au cours de la vie est de 5 à 10% après une infection par *M. tuberculosis*, ce risque est d'environ 10% par an chez les patients co-infectés par le VIH et *M. tuberculosis*. Environ 8% des cas de TB dans le monde sont des patients infectés par le VIH (avec les taux plus élevés dans la Région africaine de l'OMS, supérieur à 50 % dans certaines parties de l'Afrique australe)^[4].

1.5.4 Diabète

Le risque de TB chez les personnes diabétiques est plus élevé que chez les non-diabétiques. On estime que le diabète contribue à 15% des cas de TB dans le monde^[5]. Le diabète est aussi associé à une mauvaise absorption des médicaments antituberculeux et à des taux plus élevés de pharmacorésistance.

1.5.5 Vaccination par le BCG

Efficacité du BCG au niveau individuel

Le BCG, s'il est administré à la naissance, est très efficace contre les formes graves chez l'enfant (TB miliaire et méningite tuberculeuse)^[6].

Impact épidémiologique de la vaccination

Malgré une certaine protection, l'impact de la vaccination par le BCG sur la transmission de la TB et l'épidémie de TB au plan mondial est considéré comme négligeable^[7].

1.5.6 Autres facteurs

Les autres facteurs comprennent les mesures de prévention de l'infection ([Chapitre 14](#)) et le traitement de l'ITL ([Chapitre 16](#)). L'impact de ces mesures, dans un contexte donné, sur l'épidémiologie de la TB, n'est pas connu.

Références

1. Nardell, EA. *Transmission and institutional infection control of tuberculosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(2):1-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743075/pdf/cshperspectmed-TUB-a018192.pdf>
2. Giovanni Battista Migliori, Lia D'Ambrosio, Rosella Centis, Martin Van Den Boom, Soudeh Ehsani, Masoud Dara. *Guiding Principles to Reduce Tuberculosis Transmission in the WHO European Region*. World Health Organization, 2018. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/377954/ic-principles-eng.pdf
3. E Vynnycky and PEM Fine. *Interpreting the decline of tuberculosis: the role of secular trends in effective contact*. International Journal of Epidemiology. 1999; 28:327-334
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
5. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2011). *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44698>
6. World Health Organization. (2018). *BCG vaccines: WHO position paper – February 2018*. Weekly Epidemiological Record, 93(08),73-96. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260307/WER9308-73-96.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Pai, M., Behr, M., Dowdy, D, et al. *Tuberculosis*. Nat Rev Dis Primers 2, 16076 (2016).

1.6 Indicateurs épidémiologiques

Lorsque le programme national de lutte contre la TB fonctionne bien, les indicateurs peuvent être obtenus auprès des autorités locales et nationales.

L'OMS publie également les profils de chaque pays avec tous les indicateurs du pays concerné^a.

Encadré 1.1 - Indicateurs les plus courants

Taux annuel d'incidence des cas de TB^(a)

Numérateur : nombre de nouveaux cas de TB (toutes formes) survenant dans une population au cours d'une année

Dénominateur : population au début de l'année considérée

Taux d'incidence annuelle des cas de TBP à frottis positif^(a)

Numérateur : nombre de nouveaux cas de TBP à frottis positif survenant dans une population au cours d'une année

Dénominateur : population au début de l'année considérée

Prévalence des cas de TBP à frottis positif au cours d'une période donnée, en général un an^(b)

Numérateur : nombre de cas de TBP à frottis positif

Dénominateur : population au début de l'année considérée

Proportion de cas de TB multirésistante et résistante à la rifampicine parmi les cas de TB au cours d'une période donnée^(c)

Numérateur : nombre de cas de TB multirésistante et résistante à la rifampicine

Dénominateurs :

- Nombre total de cas de TB
- Nombre de nouveaux cas de TB
- Nombre de cas de TB précédemment traités

Proportion de cas de TB ultrarésistante parmi les cas de TB au cours d'une période donnée^(c)

Numérateur : nombre de cas de TB ultrarésistante

Dénominateurs : comme pour les cas de TB multirésistante et résistante à la rifampicine

Proportion de patients infectés par le VIH parmi les nouveaux cas de TB au cours d'une période donnée^(c)

Numérateur : nombre de patients infectés par le VIH

Dénominateur : nombre de nouveaux cas de TB

(a) Le taux est exprimé en nombre de nouveaux cas de TB (ou de nouveaux cas de TBP à frottis positif) pour 100 000.

(b) La prévalence est exprimée en nombre de cas de TBP à frottis positif pour 100 000. Elle inclut les nouveaux cas et cas préexistants. Elle représente environ le double de l'incidence.

(c) La proportion est exprimée en %.

Notes

(a) Pour plus d'information :

https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22group%22&lan=%22FR%22

1.7 Tuberculose à l'échelle mondiale

1.7.1 Infection tuberculeuse latente

La prévalence de l'ITL au plan mondial est inconnue en raison des difficultés de diagnostic. Cependant, l'OMS estime qu'un quart de la population mondiale aurait une ITL^[1].

1.7.2 Tuberculose active

À l'échelle mondiale, la TB active reste une des premières causes de décès par maladie infectieuse.

L'OMS estime qu'il y a chaque année environ 10 millions de cas incidents de TB et 1,5 million de décès dus à la TB, dont 1,3 million parmi les personnes non infectées par le VIH et 214 000 parmi les personnes infectées par le VIH^[2].

Les enfants de moins de 15 ans représentent 11% de tous les cas estimés de TB^[2]. Toutefois, les cas de TB chez l'enfant ne sont souvent pas diagnostiqués ni rapportés.

Bien que le nombre absolu de cas soit globalement stable, il existe de grandes différences d'un pays ou d'une région à l'autre en termes d'incidence et de prévalence.

La plupart des cas de TB surviennent en Asie du Sud-Est (43%), en Afrique (25%) et dans le Pacifique occidental (18%). Les pourcentages sont plus faibles en Méditerranée orientale, aux Amériques et en Europe^[2].

1.7.3 Tuberculose pharmacorésistante

La TB pharmacorésistante (ou résistante aux médicaments, TB-DR) est un problème croissant et aucune région n'est épargnée.

L'OMS estime qu'il y a chaque année dans le monde^[3] :

- Plus d'un million de cas de TB sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide (Hr-TB), représentant 11% de tous les cas incidents de TB.
- 3,3% de nouveaux cas et 18% de cas précédemment traités de TB multirésistante (TB-MDR)^a et de TB résistante à la rifampicine (TB-RR)^b, représentant 465 000 cas et 182 000 décès.

En Europe de l'Est et en Asie centrale, l'incidence de la TB est plus faible qu'en Asie du Sud-Est et en Afrique mais jusqu'à 30% des nouveaux cas et 65% des cas précédemment traités présentent une résistance à la rifampicine.

En Chine et en Inde, la proportion de cas résistants à la rifampicine parmi tous les cas de TB est faible. Pourtant, en raison leur importance démographique, ces deux pays représentent à eux seuls 41% des cas mondiaux de TB-MDR/RR.

Les ressources pour détecter une pharmacorésistance sont limitées dans de nombreuses régions d'Afrique. Toutefois, les données disponibles suggèrent que le poids de la TB-MDR est important, notamment dans le sud de l'Afrique.

La prévalence de la TB ultrarésistante (TB-XDR), selon la nouvelle définition de l'OMS^c, n'est pas connue.

Notes

(a) Multirésistance : résistance à la rifampicine et à l'isoniazide au moins.

(b) Résistance à la rifampicine : résistance à la rifampicine, avec ou sans résistance à d'autres médicaments antituberculeux.

(c) Ultrarésistance : résistance à la rifampicine et à n'importe quelle fluoroquinolone et au moins à la bédaquiline ou au linézolide.

Références

1. Houben RM, Dodd PJ. *The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling*. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152. Published 2016 Oct 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079585/pdf/pmed.1002152.pdf>
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve>

Chapitre 2 : Présentation clinique

[2.1 Tuberculose pulmonaire](#)

[2.2 Tuberculose extrapulmonaire](#)

[2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire](#)

[2.4 Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH](#)

[2.5 Résumé des présentations cliniques de la TB](#)

Mise à jour : Janvier 2022

2.1 Tuberculose pulmonaire

La toux, d'une durée supérieure à 2 semaines, accompagnée ou non d'expectoration, est un symptôme fréquent chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire (TBP).

Les autres signes et symptômes moins spécifiques mais également fréquents sont : perte de poids, anorexie, fatigue, hémoptysie (présence de sang dans les crachats), essoufflement, douleurs thoraciques, fièvre modérée et sueurs nocturnes.

La symptomatologie varie selon les individus mais les signes et symptômes évoluent en général sur un mode chronique et insidieux. L'interrogatoire du patient est donc essentiel.

Les formes avancées de la maladie et les complications sont fréquentes :

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

En zones endémiques, le diagnostic de TBP doit être évoqué chez tout patient consultant pour des symptômes respiratoires persistant depuis plus de 2 semaines.

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

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

Maladies	Remarques
Pneumonie bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> Épisode habituellement plus aigu et de plus courte durée ; souvent, fièvre élevée. La réponse à une antibiothérapie sans activité sur la TB est en faveur d'une pneumonie bactérienne. Une condensation homogène d'un lobe est typique de la pneumonie bactérienne, mais la radiographie seule ne permet pas de différencier une PTB d'une pneumonie bactérienne.
Abcès pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> Peut être consécutif à une inhalation chez un individu dont la conscience est altérée (coma, intoxication par l'alcool/une drogue, etc.). Crachats malodorants, purulents. Les cavités ont les plus souvent des parois épaisses et des niveaux liquidiens.
Bronchiectasie	<ul style="list-style-type: none"> En zone tropicale, complication fréquente d'infections bronchopulmonaires successives mal soignées. Caractérisée par des épisodes chroniques ou récurrents de toux productive. Une hémoptysie, habituellement modérée, peut être présente.
Cancer pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents de tabagisme ou d'exposition environnementale (travail dans les mines, etc.). Hémoptysie dans 20 à 50% des cas.
Paragonimose (douves pulmonaires)	<ul style="list-style-type: none"> À exclure chez un cas présumé de PTB en zones endémiques c.-à-d. certaines régions d'Asie du Sud-Est, Afrique de l'Ouest et Amérique latine.
Echinococcose pulmonaire (kyste hydatique)	<ul style="list-style-type: none"> En Amérique latine, Moyen Orient, certains pays d'Afrique sub-saharienne, Chine. La localisation pulmonaire peut provoquer une toux chronique avec ou sans hémoptysie. Les kystes peuvent ressembler à des cavernes.
Pneumocystose	<ul style="list-style-type: none"> Fréquent en cas d'infection avancée par le VIH et chez les patients recevant des corticoïdes au long cours, même à faible dose.
Autres (moins fréquentes)	<ul style="list-style-type: none"> Silicose, sarcoïdose, mélioïdose. Cryptococcose, aspergillose, histoplasmosse.

Pour le diagnostic différentiel chez les patients infectés par le VIH, se référer à la [Section 2.4](#).

2.2 Tuberculose extrapulmonaire

À partir d'une localisation pulmonaire initiale (primo-infection), *M. tuberculosis* peut essaimer dans l'organisme au cours d'une phase silencieuse, en général peu de temps après la primo-infection ([Chapitre 1](#)). Une TB active peut se développer au niveau de nombreux autres organes, en particulier : ganglions lymphatiques, méninges, os et articulations, reins, organes génitaux et cavité abdominale.

Une tuberculose extrapulmonaire (TBEP) peut survenir à tous les âges. En raison d'un déficit relatif de l'immunité, les jeunes enfants, les patients infectés par le VIH et les patients malnutris ont plus de risques de développer une TBEP.

Environ 15% des cas de TB dans le monde sont classés comme TBEP mais ce chiffre varie en fonction de l'épidémiologie locale^[1].

Un patient atteint de TBEP peut avoir en même temps une localisation pulmonaire, qu'il faut rechercher même si le diagnostic de TBEP est posé ou suspecté.

Le [Tableau 2.3](#), à la fin de ce chapitre, résume les caractéristiques de la TBEP.

2.2.1 Tuberculose ganglionnaire

La TB ganglionnaire est fréquente, en particulier dans certaines régions d'Afrique et d'Asie, et notamment chez les enfants et les patients infectés par le VIH.

La TB ganglionnaire se présente comme une adénopathie non inflammatoire. Les ganglions sont froids et indolores, multiples (en général bilatéraux) ou uniques. Ils évoluent sur un mode chronique vers le ramollissement et la fistulisation. La localisation cervicale est la plus fréquente. Les localisations axillaires et médiastinales sont également fréquentes. D'autres localisations sont possibles.

Le diagnostic peut être clinique mais chaque fois que possible, une aspiration à l'aiguille fine du suc ganglionnaire doit être réalisée ([Chapitre 3](#) et [Annexe 7](#)).

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

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

2.2.2 Méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse est une forme grave de TB affectant les méninges. Elle est fréquente chez les enfants de moins de 2 ans et les patients infectés par le VIH. Il s'agit d'une urgence médicale. Tout retard de diagnostic ou traitement peut entraîner des séquelles neurologiques irréversibles ou le décès du patient ^[2].

L'évolution est en général subaiguë, insidieuse, sur une période de plusieurs jours ou semaines. Les symptômes sont : céphalées, irritabilité, fièvre, vomissements et altération de l'état général. Ils s'aggravent si le traitement est retardé. Le syndrome méningé (raideur de la nuque, hypotonie chez le nourrisson, photophobie et céphalées) est présent dans la plupart des cas. Le patient peut présenter une paralysie de la troisième paire crânienne (paralysie oculomotrice).

L'examen du liquide céphalo-rachidien contribue à poser le diagnostic ([Chapitre 3](#)).

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres formes de méningites.

2.2.3 Tuberculose osseuse et articulaire

Jusqu'à 40% des patients atteints de TB osseuse et articulaire ont également une TBP ^[3].

TB du rachis (spondylodiscite ou Mal de Pott)

La TB peut toucher les vertèbres et les disques, entraînant une destruction et une déformation du rachis. Le segment thoracique est le plus souvent affecté.

Une douleur dorsale localisée peut précéder de plusieurs mois l'apparition des premières anomalies radiologiques (destruction d'un disque intervertébral).

Une protubérance vertébrale (gibbosité) due à la destruction et à la déformation des corps vertébraux peut être palpée.

Des abcès froids paravertébraux et/ou des complications neurologiques sont possibles.

Un retard de diagnostic d'une TB du rachis cervical ou thoracique peut entraîner une paralysie.

Arthrite

La TB provoque le plus souvent une mono-arthrite chronique, débutant insidieusement, peu ou pas douloureuse, accompagnée de destructions articulaires. Les articulations les plus souvent touchées sont celles de la hanche, du genou, du coude et du poignet.

Ostéite

L'ostéite est la présentation clinique la moins fréquente de la TB osseuse. Elle peut être primitive, ou secondaire à une arthrite tuberculeuse. Elle affecte en général les os longs et s'accompagne occasionnellement d'abcès froids. Comme l'arthrite, elle se distingue des infections à germes banals par l'expression de symptômes discrets malgré la présence de destructions osseuses et articulaires.

Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire du patient, l'examen clinique et la radiographie car la biopsie et la culture sont difficiles à réaliser dans de nombreux contextes. Un antécédent d'ostéite ou d'arthrite prolongée, insidieuse, associée à une altération de l'état général est en faveur d'une TB plutôt que d'une ostéomyélite bactérienne ou d'une brucellose. Le patient peut avoir un antécédent de non-réponse à un traitement antibiotique.

2.2.4 Tuberculose urogénitale

La localisation rénale est fréquente et peut rester longtemps asymptomatique avant l'apparition de signes et symptômes : mictions douloureuses (dysurie) et fréquentes (pollakiurie), le jour et la nuit (nycturie) ; douleurs lombaires/abdominales ; sensibilité/œdème des testicules ou épидидymite ou hématurie. L'état général est le plus souvent conservé.

Le diagnostic est suspecté en présence d'une pyurie (leucocytes dans les urines) et souvent d'une hématurie micro- ou macroscopique ne répondant pas à un traitement antibiotique. L'examen des urines est utile au diagnostic ([Chapitre 3](#)).

Chez l'homme, la localisation génitale est secondaire à une localisation rénale. La manifestation la plus fréquente est une épидидymite avec douleurs scrotales.

Chez la femme, l'infection de l'appareil génital peut aussi se faire par voie hématogène. Les signes sont non spécifiques : douleurs pelviennes, leucorrhée, saignement vaginal anormal. La stérilité est souvent le motif qui amène les femmes à consulter.

L'extension peut se faire vers le péritoine et provoquer une ascite.

2.2.5 Tuberculose abdominale

La TB abdominale se présente le plus souvent comme une ascite résultant de la localisation péritonéale de l'infection. Une masse abdominale (souvent dans le quadrant inférieur droit), des douleurs et des diarrhées peuvent être présentes. La fréquence d'ascites chroniques d'étiologies différentes en région tropicale rend cette forme assez rare de TB difficile à diagnostiquer^[4].

Des symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, malaise, perte de poids) peuvent être présents. L'accumulation d'ascite peut masquer la perte de poids.

La ponction d'ascite contribue à poser le diagnostic ([Chapitre 3](#)).

2.2.6 Pleurésie tuberculeuse

L'épanchement pleural tuberculeux est l'une des formes les plus fréquentes de TBEP.

Il est souvent asymptomatique, en particulier s'il est inférieur à 300 ml. Un essoufflement et des douleurs thoraciques (souvent unilatérales) apparaissent en cas d'épanchement plus important. Une toux accompagnée d'expectorations est présente en cas de TBP associée, ce qui est fréquent.

Le patient peut présenter des symptômes généraux : fièvre, sueurs nocturnes, malaise, perte de poids.

L'épanchement peut évoluer vers un empyème tuberculeux, caractérisé par un liquide purulent contenant de nombreux bacilles. L'empyème tuberculeux est souvent associé à une plèvre épaissie, cicatricielle et calcifiée.

La ponction pleurale et la radiographie pulmonaire (RP) peuvent contribuer à poser le diagnostic ([Chapitre 3](#)).

2.2.7 Péricardite tuberculeuse

Les signes cliniques sont : douleurs thoraciques, essoufflement, œdèmes des membres inférieurs et parfois ascite.

L'examen clinique peut montrer un frottement péricardique, une turgescence jugulaire, une tachycardie.

La RP et l'échographie sont les éléments clés du diagnostic ([Chapitre 3](#)).

Une péricardiocentèse peut être nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère avec défaillance hémodynamique. Elle ne peut être effectuée que par un opérateur expérimenté dans un hôpital correctement équipé, sous contrôle visuel échographique de préférence.

2.2.8 Tuberculose cutanée

La TB cutanée se présente sous forme de lésion(s) chronique(s), indolore(s), non pathognomoniques, allant d'une petite papule érythémateuse à de grands tuberculomes.

Le diagnostic repose sur la culture à partir d'une biopsie.

Références

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve>
2. Wang, M.G., et al., *Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pulm Med, 2019. 19(1): p. 200. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6833188/pdf/12890_2019_Article_966.pdf
3. Qian, Y., et al., *Characteristics and management of bone and joint tuberculosis in native and migrant population in Shanghai during 2011 to 2015*. BMC Infect Dis, 2018. 18(1): p. 543. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-018-3456-3>
4. Sinkala, E., et al., *Clinical and ultrasonographic features of abdominal tuberculosis in HIV positive adults in Zambia*. BMC Infect Dis, 2009. 9: p. 44. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-44>

2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire

La TB miliaire est une infection généralisée et massive caractérisée par la diffusion par voie hématogène de *M. tuberculosis* à tout l'organisme. Il s'agit d'une urgence médicale.

La maladie peut se manifester sous la forme d'éléments nodulaires de très petite taille (« grains de mil ») au niveau des poumons (forme miliaire).

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

Devant ce tableau clinique peu spécifique, il faut évoquer une typhoïde ou une septicémie dans les diagnostics différentiels.

Le diagnostic de TB miliaire est confirmé par la RP ([Chapitre 3](#)).

Le fond d'œil, si disponible, peut montrer des tubercules choroïdiens.

L'examen microscopique des crachats est négatif. S'il est impossible de réaliser une RP, une absence de réponse aux antibiotiques est un argument en faveur d'une TB miliaire.

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

Il existe un risque important de méningite (20 à 40%) chez les enfants souffrant de TB miliaire^[1]. Une ponction lombaire doit être systématiquement réalisée en cas de suspicion de TB miliaire.

Références

1. Sharma, S.K., A. Mohan, and A. Sharma. *Miliary tuberculosis: A new look at an old foe*. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2016. 3: p. 13-27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6850233/>

2.4 Présentation clinique chez les patients infectés par le VIH

Chez les patients infectés par le VIH, la TB est la plus fréquente des infections opportunistes et la principale cause de morbidité et de mortalité^[1]. Selon la classification de l'OMS, la présence d'une TBP chez un patient infecté par le VIH correspond au stade clinique 3 de l'infection à VIH/sida et une TBEP au stade clinique 4^[2].

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

Aux stades avancés de la maladie, lorsque l'immunité s'affaiblit, les TBP à frottis négatifs, TB disséminées et TBEP deviennent plus fréquentes. Ces cas sont plus difficiles à diagnostiquer et le taux de mortalité est plus élevé que chez les patients à frottis positifs.

Les patients peuvent avoir des difficultés à expectorer et des techniques plus avancées de recueil des crachats peuvent être nécessaires ([Chapitre 3](#) et [Annexe 3](#)).

Les algorithmes présentés dans le [Chapitre 4](#) combinent des critères cliniques et paracliniques pour aider au diagnostic de la TB chez les patients infectés par le VIH.

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

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

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

Les TBEP les plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH sont les formes méningée, miliaire et ganglionnaire étendue chez les enfants et les formes ganglionnaire, pleurale, péricardique, méningée et miliaire chez les adultes.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est une présentation clinique de la TB chez les patients débutant un traitement antirétroviral. Pour la symptomatologie et la prise en charge de l'IRIS, voir [Chapitre 12](#).

Références

- Ford, N., et al. *TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the International AIDS Society 2016, 19:20714.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712323/pdf/JIAS-19-20714.pdf>
- World Health Organization. *WHO Case definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-related disease in adults and children*. Geneva: World Health Organization; 2007.
<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

2.5 Résumé des présentations cliniques de la TB

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

Localisations	Présentations cliniques	Particularités chez les patients VIH
TB pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> Toux prolongée (> 2 semaines), avec ou sans expectoration. Perte de poids, anorexie, fatigue, essoufflement, douleurs thoraciques, fièvre modérée, sueurs nocturnes, hémoptysie. 	<ul style="list-style-type: none"> Fièvre et perte de poids plus fréquentes et prononcées. Toux et hémoptysie peuvent être moins fréquentes (moins d'inflammation et de cavernes). Voir algorithmes Chapitre 4.
TB disséminée (miliaire)	<ul style="list-style-type: none"> Symptômes non spécifiques : fièvre élevée, céphalées, perte de poids. Détérioration clinique en quelques jours ou semaines. Atteinte simultanée de plusieurs organes. Risque élevé de méningite chez l'enfant. Image radiologique de miliaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être confondue avec la perte de poids rencontrée aux stades avancés de l'infection par le VIH. <i>M. tuberculosis</i> parfois isolé par hémoculture.
TB ganglionnaire	<ul style="list-style-type: none"> Le plus souvent dans la région cervicale. Ganglions > 2 cm, non-inflammatoires, indolores, chroniques (> 4 semaines) ; fistulisation possible. 	<ul style="list-style-type: none"> L'infection par le VIH peut provoquer une lymphadénopathie persistante généralisée (LPG). Dans la LPG, les ganglions sont indolores et symétriques. Les ganglions cervicaux postérieurs ou épitrochléens sont souvent touchés. Les autres causes fréquentes de lymphadénopathie sont le lymphome, les métastases cancéreuses, le sarcome de Kaposi.
TB méningée	<ul style="list-style-type: none"> Evolution subaiguë, insidieuse. Céphalées, irritabilité, fièvre, altération de la conscience. Syndrome méningé présent dans la plupart des cas. 	<ul style="list-style-type: none"> Éliminer une cryptococcose méningée : réaliser un test antigénique sur le sérum et le LCR.
TB ostéoarticulaire	<ul style="list-style-type: none"> Mono-arthrite peu ou pas douloureuse avec destruction articulaire. Déformation du rachis (Mal de Pott). 	<ul style="list-style-type: none"> Atteintes multifocales plus fréquentes.
TB urogénitale	<ul style="list-style-type: none"> Rénale : symptômes urinaires, peu de signes généraux, suspectée en cas de non-réponse à une antibiothérapie à visée urinaire. Signes gynécologiques non spécifiques, stérilité, ou épидидymite et douleurs scrotales. 	
TB abdominale	<ul style="list-style-type: none"> Ascite (peut masquer une perte de poids). 	<ul style="list-style-type: none"> Plus souvent associée à une TBP.

	<ul style="list-style-type: none"> • Masse abdominale, douleurs, diarrhée. 	
Épanchements	<ul style="list-style-type: none"> • Pleural : douleurs pleurales, dyspnée. • Péricardique : douleurs thoraciques, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs ou ascite, frottement péricardique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Épanchements souvent importants. • En zone de forte prévalence TB-VIH, la TB est l'étiologie la plus fréquente.

Une TB est considérée comme non sévère si les critères suivants sont réunis :

- examen microscopique négatif, et
- TBP non compliquée avec petit infiltrat limité à un lobe, sans caverne, ou
- TB ganglionnaire extra-thoracique non compliquée, ou
- TB ganglionnaire intrathoracique non compliquée.

Chapitre 3 : Examens de diagnostic et de suivi

[3.1 Tuberculose active](#)

[3.2 Infection tuberculeuse latente](#)

[3.3 Autres examens](#)

Mise à jour : Octobre 2022

3.1 Tuberculose active

3.1.1 Introduction

La tuberculose active (TB) est confirmée bactériologiquement par la détection du complexe *M. tuberculosis* à l'aide de différents tests. Ces tests détectent l'organisme lui-même (examen microscopique de frottis et culture) ou une partie de son matériel génétique (tests génotypiques, dont tests moléculaires rapides et séquençage du génome).

Les échantillons utilisés pour les tests bactériologiques comprennent les échantillons respiratoires (crachats, aspiration nasopharyngée et, chez l'enfant, aspiration gastrique) et les échantillons extrapulmonaires ([Tableau 3.6](#)).

Les tests de sensibilité aux médicaments (DST) sont indiqués pour tout patient chez qui une TB est confirmée. Les DST peuvent être génotypiques ou phénotypiques :

- Le DST génotypique (gDST) peut détecter une pharmacorésistance grâce à l'identification de mutations génétiques spécifiques.
- Le DST phénotypique (pDST) peut détecter une pharmacorésistance en mesurant la croissance de *M. tuberculosis* en présence du médicament.

Pour diagnostiquer une TB et décider du traitement initial approprié :

- Réaliser un test moléculaire rapide (TMR) chez tous les patients pour détecter *M. tuberculosis* et une résistance à la rifampicine^a.
- Quel que soit le résultat du test de sensibilité à la rifampicine (résistance détectée ou non), réaliser un TMR pour détecter une résistance à l'isoniazide chez tous les patients, si possible, et au minimum chez ceux qui présentent un risque élevé de résistance (voir définition ci-dessous) à l'isoniazide.

- Réaliser un test de résistance aux fluoroquinolones et aux autres antituberculeux en cas de résistance à la rifampicine.
- Réaliser un test de résistance aux fluoroquinolones en cas de résistance à l'isoniazide et sensibilité à la rifampicine.
- Une culture, un pDST et un séquençage du génome peuvent être nécessaires.

Lorsque les ressources sont limitées, une résistance doit être recherchée en priorité chez les patients présentant :

- Un risque élevé de décès : p. ex. patients infectés par le VIH ou ayant des lésions étendues.
- Un risque élevé de résistance : patients avec antécédent de traitement TB ou en contact avec un cas de TB résistante à un ou plusieurs antituberculeux ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance à un ou plusieurs antituberculeux est élevée.

Remarques :

- Des tests bactériologiques négatifs pour *M. tuberculosis* n'excluent pas une TB.
- Un DST négatif n'exclut pas nécessairement une pharmacorésistance.

D'autres examens peuvent contribuer au diagnostic de la TB. Ces examens comprennent : le test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM), qui détecte un antigène de la paroi cellulaire de *M. tuberculosis* excrété dans l'urine, l'imagerie médicale et certains tests biologiques.

3.1.2 Tests moléculaires rapides

Les TMR sont des tests d'amplification des acides nucléiques (NAAT). Ils peuvent détecter *M. tuberculosis* et une pharmacorésistance, en identifiant au niveau de certains gènes des mutations conférant une résistance (Tableau 3.1).

D'autres mutations responsables de résistances peuvent être présentes mais non détectées par les TMR. Dans les régions où la prévalence de ces mutations est élevée, la sensibilité des TMR peut être diminuée^[1].

Tableau 3.1 – Tests moléculaires rapides et détection de la pharmacorésistance

Tests	Résistance aux antituberculeux (gènes ciblés)
<p>NAAT de faible complexité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xpert MTB/RIF • Xpert MTB/RIF Ultra • Truenat MTB-RIF Dx <p>NAAT de complexité modérée</p> <p>NAAT de complexité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> • GenoType MTBDRplus (V2.0) • Genoscholar NTM+MDRTB II 	Rifampicine (rpoB)
<p>NAAT de faible complexité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xpert MTB/XDR <p>NAAT de complexité modérée</p> <p>NAAT de complexité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> • GenoType MTBDRplus (V2.0) • Genoscholar NTM+MDRTB II 	Isoniazide niveau de résistance élevé (katG) Isoniazide niveau de résistance faible, thionamides ^(a) (promoteur inhA)
<p>NAAT de faible complexité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xpert MTB/XDR <p>NAAT de complexité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> • GenoType MTBDRs/ (V2.0) 	Fluoroquinolones (gyrA, gyrB) ^(b) Aminosides (rrs, eis)
<p>NAAT de complexité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genoscholar PZA-TB II 	Pyrazinamide (pncA)

(a) Des mutations dans d'autres gènes peuvent entraîner une résistance aux thionamides, par conséquent, l'absence de mutation inhA

n'exclut pas une résistance.

- (b) Des mutations spécifiques dans *gyrA* (p. ex. mutations reconnues par les sondes MUT3B, 3C, 3D) sont associées à un niveau élevé de résistance aux fluoroquinolones.

Les TMR ont une bonne spécificité mais sont moins sensibles que la culture. Ils présentent différents niveaux de complexité qui conditionnent leur utilisation à différents niveaux de structures de santé. Les TMR de faible complexité sont privilégiés en pratique courante.

Tests d'amplification d'acide nucléique de faible complexité

1) Tests Xpert

Les tests Xpert sont presque entièrement automatisés. Une alimentation électrique continue et un ordinateur sont nécessaires pour réaliser et lire ces tests.

Les tests Xpert peuvent être réalisés sur :

- Des échantillons respiratoires
- Des échantillons extrapulmonaires (EP) :
 - Biopsie ou aspiration des ganglions lymphatiques : suspicion de TB ganglionnaire ou détection d'une résistance à la rifampicine en cas de TB ganglionnaire diagnostiquée cliniquement ;
 - Liquide céphalorachidien (LCR) : suspicion de méningite tuberculeuse ;
 - Liquide pleural : suspicion de TB avec épanchement pleural ;
 - Selles : suspicion de TB pulmonaire (TBP) chez l'enfant ;
 - Liquide péricardique : suspicion de TB avec épanchement péricardique (prélèvement de l'échantillon à réaliser uniquement par un clinicien expérimenté) ;
 - Urine : suspicion de TB urogénitale ; suspicion de TB disséminée chez les patients infectés par le VIH ;
 - Liquide synovial : suspicion d'arthrite tuberculeuse ;
 - Liquide péritonéal : suspicion de TB abdominale ;
 - Sang : suspicion de TB disséminée chez les patients infectés par le VIH

Les tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra donnent simultanément des résultats pour la détection de *M. tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine.

La sensibilité du test Xpert MTB/RIF Ultra est supérieure à celle du test Xpert MTB/RIF. Il fournit un résultat « trace », qui correspond à la plus faible charge bacillaire de *M. tuberculosis* détectable. Il est préféré chez les patients infectés par le VIH, les enfants, les échantillons EP et échantillons de crachats négatifs à l'examen microscopique. Sa spécificité est moindre chez les patients ayant des antécédents de TB car un résultat « trace » peut signifier que l'échantillon contient des fragments de bacilles morts.

L'OMS a validé leur utilisation sur la biopsie ou aspiration des ganglions lymphatiques, le LCR, le liquide pleural et le liquide synovial^[2]. Les tests Xpert peuvent être réalisés sur tout échantillon de biopsie (ganglions lymphatiques, os, peau, matériel de résection, etc.) avec de bonnes performances. Diverses études ont montré que les performances des tests Xpert étaient acceptables pour d'autres échantillons (liquides péritonéal^[3] et péricardique^[4], selles^{[5][6][7]}, urine^{[8][9]}). Les tests Xpert sur le sang ont une faible sensibilité par rapport à la culture et ne sont pas recommandés en routine^[10].

Le test Xpert MTB/XDR détecte la résistance à l'isoniazide (niveau faible et élevé), aux fluoroquinolones (niveau faible et élevé), aux aminosides et aux thionamides. Il ne détecte pas la résistance à la rifampicine.

Le test Xpert MTB/XDR utilise la même plate-forme que les autres tests Xpert. Toutefois, il nécessite un module 10 couleurs au lieu du module 6 couleurs utilisés pour les tests Xpert MTB/RIF et MTB/RIF Ultra. Le module 10 couleurs peut également lire les tests Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra.

Le test Xpert MTB/XDR doit être réalisé :

- Si une résistance à la rifampicine a été détectée par un test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra, pour détecter une résistance aux autres antituberculeux.
- Si *M. tuberculosis* a été détecté par un test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra ou une culture, pour détecter une résistance à l'isoniazide chez tous les patients, si possible, et au minimum chez ceux qui présentent un risque élevé de

résistance à l'isoniazide ([Section 3.1.1](#)).

- Avant de prescrire un traitement contenant une fluoroquinolone en cas de TB résistante à l'isoniazide (TB-Hr), TB multirésistante (TB-MDR), TB résistante à la rifampicine (TB-RR) ou TB pharmacosensible traitée par le schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx.
- Avant de traiter une méningite tuberculeuse pharmacosensible avec le schéma 6HRZ-Eto.
- Chez les patients atteints de TB sensible aux fluoroquinolones, ayant reçu un traitement initial contenant une fluoroquinolone et présentant un examen microscopique positif au 2^e mois de traitement ou après.

Tableau 3.2 – Principales performances des tests Xpert

Tests Xpert	Performances
MTB/RIF	<p>Détection de <i>M. tuberculosis</i> (MTB) par rapport à la culture :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité sur échantillons respiratoires^[11] : <ul style="list-style-type: none"> ▫ frottis de crachats positif : 99% ▫ frottis de crachats négatif : 68% ▫ patients infectés par le VIH : 79% ▫ enfants : voir Annexe 1. • Sensibilité sur échantillons EP : voir Annexe 1. • Spécificité : très élevée sur tous les échantillons (99%), c-à-d. qu'il est peu probable qu'un résultat positif soit un faux positif. <p>Détection de la résistance à la rifampicine par rapport au pDST^[11] : Sensibilité : 95% ; spécificité : 98%</p>
MTB/RIF Ultra	<p>Détection de MTB sur échantillons respiratoires et EP^[12] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité : + 5% par rapport à Xpert MTB/RIF • Spécificité : - 3,2% par rapport à Xpert MTB/RIF ; - 5,4% si antécédent de TB <p>Pas de résultat pour la résistance à la rifampicine si résultat « trace ».</p>
MTB/XDR	<p>Détection de MTB sur échantillons respiratoires et EP (enfants et adultes) : Identique au test Xpert MTB/RIF.</p> <p>Détection des résistances par rapport au pDST^[13] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A l'isoniazide (niveau faible et élevé) : sensibilité : 94,2% ; spécificité : 98% • Aux fluoroquinolones (niveau faible et élevé) : sensibilité : 93,1% ; spécificité : 98,3% • Aux aminosides : sensibilité : 86,1% ; spécificité : 98,9% • Aux thionamides : sensibilité : 51,7% ; spécificité : 98,3%

Pour plus d'informations sur le traitement des échantillons et sur les instruments Xpert, voir [Annexe 1](#).

Pour l'interprétation des résultats des tests Xpert, voir [Annexe 2](#).

2) Tests Truenat

Les tests Truenat nécessitent :

- Plusieurs étapes manuelles (pipetage).
- Un test séquentiel pour détecter *M. tuberculosis* (Truenat MTB Plus) puis une résistance à la rifampicine (Truenat MTB-RIF Dx).
- Des kits différents pour la préparation des échantillons, l'extraction de l'ADN, l'amplification de l'ADN et la détection de *M. tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine.

Le test Truenat MTB Plus ne peut être réalisé que sur des échantillons de crachats (microscopie positive ou négative). Il n'est pas recommandé pour les autres échantillons respiratoires ni pour les échantillons EP^{[2][7]}.

Sa spécificité est élevée, c-à-d. qu'il est peu probable qu'un résultat positif soit un faux positif^[14].

Les tests peuvent être réalisés à des températures ambiantes allant jusqu'à 40 °C et une humidité allant jusqu'à 80%.
L'appareil fonctionne sur batterie et peut être utilisé dans des structures périphériques ou mobiles.
L'interprétation des résultats est similaire à celle de Xpert ([Annexe 2](#)).

Tableau 3.3 – Principales performances des tests Truenat

Tests Truenat	Performances
MTB Plus	<p>Détection de MTB sur échantillons de crachats (enfants et adultes) par rapport à la culture :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité : <ul style="list-style-type: none"> frottis de crachats positifs : 80% frottis de crachats négatifs : 55% Spécificité : 96%^[14]
MTB-RIF Dx	<p>Détection de la résistance à la rifampicine par rapport au pDST :</p> <p>Réalisé sur l'ADN isolé à partir d'échantillons de crachats testés positifs avec Truenat MTB Plus.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité : 84% Spécificité : 97%

3) TB-LAMP

Ce test, bien que validé par l'OMS, présente des limites majeures :

- Pas de détection de la résistance à la rifampicine.
- Sensibilité inférieure à celle des autres NAAT de faible complexité chez les patients infectés par le VIH ou à frottis négatif.
- Pas de diagnostic de la TB extrapulmonaire (TBEP)^[2].

Encadré 3.1 – Choix des NAAT de faible complexité

Xpert : tests de première intention pour le diagnostic de la TB chez l'enfant et l'adulte.
Truenat : si pas d'électricité ou température ambiante d'utilisation comprise entre 31 et 40 °C.
TB-LAMP : non recommandé.

Tests d'amplification d'acide nucléique de complexité modérée

Ces tests sont recommandés par l'OMS pour la détection simultanée de *M. tuberculosis* et de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide, à partir d'échantillons respiratoires à frottis positif et négatif, chez les enfants et les adultes, y compris infectés par le VIH.

Tableau 3.4 – Performances des NAAT de complexité modérée

Tests	Performances
<ul style="list-style-type: none"> Abbott Real Time MTB et MTB RIF/INH BD MAX MDR-TB Hain FluoroType MTB et MTBDR Roche cobas MTB et MTB-INH/RIF 	<p>Détection de MTB par rapport à la culture :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité : 93% Spécificité : 97,7% <p>Détection de la résistance à la rifampicine par rapport au pDST :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité 96,7% Spécificité 98,9% <p>Détection de la résistance à l'isoniazide par rapport au pDST :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité 86,4 % Spécificité 99,8%

Les NAAT de complexité modérée ont plusieurs limites :

- Besoin d'espace, équipement, personnel qualifié ; réalisables uniquement par des laboratoires régionaux.
- Un pDST, un NAAT de complexité élevée ou un séquençage du génome reste nécessaire pour :
 - tester la sensibilité aux autres antituberculeux ;
 - confirmer un résultat négatif chez les patients à risque élevé de résistance.
- Utilisation non validée sur échantillons EP.

Tests d'amplification d'acide nucléique de haute complexité

Les tests d'hybridation inverse (line probe assays, LPA) peuvent détecter chez *M. tuberculosis* des mutations spécifiques codant pour la résistance à la rifampicine, à l'isoniazide, aux fluoroquinolones, aux aminosides et au pyrazinamide.

Ils peuvent être réalisés sur des isolats de *M. tuberculosis* (test indirect) et pour certains d'entre eux, sur des échantillons de crachats (test direct).

Les NAAT de complexité élevée ont plusieurs limites :

- Besoin d'espace, équipement, personnel hautement qualifié ; réalisables uniquement par des laboratoires de référence et nationaux.
- Risque de contamination croisée (les tests sont réalisés dans un système ouvert, avec risque de détection d'ADN provenant d'autres sources que l'échantillon).
- Pour bénéficier du bref délai d'exécution des tests : besoin d'un support logistique efficace pour le transport des échantillons au laboratoire et le retour rapide des résultats.
- Un pDST ou un séquençage du génome reste nécessaire pour :
 - tester la sensibilité aux autres antituberculeux
 - confirmer un résultat négatif chez les patients à risque élevé de résistance.
- Utilisation non validée sur échantillons respiratoires autres que crachats et échantillons EP.
- Même si les résultats des tests directs peuvent être obtenus en 1 à 2 jours, il faut attendre le temps nécessaire à la croissance bactérienne pour obtenir les résultats des tests indirects ([Annexe 5](#)).

Encadré 3.2 – LPA validés par l'OMS^b

LPA de première ligne

- GenoType MTBDRplus version 2 (« Hain test de première ligne ») : test initial pour détecter la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide sur échantillons de crachats à frottis positif et isolats de *M. tuberculosis*. Par rapport au pDST, sensibilité de 98,2% pour la rifampicine et 97,8% pour l'isoniazide ; spécificité de 95,4% pour la rifampicine et 98,8% pour l'isoniazide^[15]. Utilisation non recommandée sur les échantillons de crachats à frottis négatif (la sensibilité du test est faible, 44,4%)^[13].
- Genoscholar NTM+MDRTB II (« test Nipro ») : performances comparables au GenoType MTBDRplus pour détecter la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide sur échantillons de crachats à frottis positif et isolats de *M. tuberculosis*. Utilisation non recommandée sur des échantillons de crachats à frottis négatif. Peut différencier *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. kansasii* des autres mycobactéries non tuberculeuses.
- Genoscholar PZA-TB II : pour détecter une résistance au pyrazinamide sur isolats de *M. tuberculosis*. Par rapport au pDST, sensibilité de 81% et spécificité de 97%^[13].

LPA de deuxième ligne

GenoType MTBDRs/ version 2 (« Hain test de deuxième ligne ») : chez les patients atteints de TB-MDR/RR confirmée, pour détecter une résistance aux fluoroquinolones (niveau faible et élevé) et aux aminosides, sur échantillons de crachats à frottis positif ou négatif et isolats de *M. tuberculosis*. Le nombre de résultats « indéterminés » est plus élevé pour les échantillons de crachats à frottis négatif que pour les échantillons à frottis positif. Pour les échantillons de crachats à frottis positif, sensibilité est de 93% pour les fluoroquinolones et 88,9% pour les aminosides ; spécificité de 98,3% pour les fluoroquinolones et 91,7% pour les aminosides^[16].

3.1.3 Séquençage du génome

Le séquençage du génome ne peut être réalisé que par des laboratoires de référence hautement spécialisés.

Il peut rapidement :

- Détecter les mutations associées à la résistance aux antituberculeux. Si disponible, le séquençage est particulièrement utile pour identifier :
 - les résistances aux antituberculeux pour lesquels le pDST n'est pas fiable ou pour lesquels il n'existe pas de TMR ;
 - les mutations non identifiées par les TMR (+ 20% de la détection de la résistance aux médicaments par rapport aux TMR a été décrite^[17]).
- Détecter une infection mixte (c.-à-d. par des souches distinctes de *M. tuberculosis*).
- Identifier une hétérorésistance (même souche avec différents profils de résistance).
- Distinguer une rechute d'une réinfection avec une souche différente.

Les méthodes de séquençage comprennent le séquençage de Sanger (méthode de référence) et le séquençage de nouvelle génération (NGS). L'avantage du NGS est de fournir des résultats pour un grand nombre de gènes en une seule réaction, contrairement au séquençage de Sanger.

Les résultats de NGS sont interprétés par le laboratoire de référence à l'aide d'un logiciel spécifique et de bases de données de mutations[©].

Certaines mutations associées à la résistance aux antituberculeux d'introduction récente (p. ex. bédaquiline, délamanide) ainsi que les implications thérapeutiques de ces mutations sont encore mal connues.

Les deux principales techniques de NGS sont le séquençage ciblé (tNGS) et le séquençage du génome entier (WGS) :

- tNGS (sur crachats à frottis positif ou isolats de culture) : détection de mutations conférant une résistance sur 18 gènes sélectionnés : antituberculeux de première ligne, fluoroquinolones, aminosides, linézolide, bédaquiline, clofazimine, éthionamide (Deeplex®Myc-TB). Utilisé en routine.
- WGS (sur isolats de culture) : détection de mutations conférant une résistance sur l'ensemble du génome (c.-à-d. potentiellement tous les antituberculeux). Utilisé à des fins de recherche.

3.1.4 Examen microscopique de frottis

Le but de l'examen est de détecter des bacilles acido-résistants (BAAR) dans des échantillons préalablement colorés

L'examen microscopique de frottis a plusieurs limites :

- Sensibilité inférieure à celle des TMR et de la culture sur les échantillons respiratoires (65% par rapport à la culture^[11]) et les échantillons EP (48% par rapport à la culture^[18]).
- Faible sensibilité chez les patients dont la charge bacillaire dans les crachats est faible (TB paucibacillaire), p. ex. chez les enfants et les patients infectés par le VIH.
- Pas de distinction entre *M. tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses. Toutefois, lorsque des BAAR détectés à l'examen microscopique des frottis dans les régions où la prévalence de la TB est élevée, il s'agit très probablement *M. tuberculosis*.
- Pas de distinction entre bacilles viables (vivants)/non viables (morts).
- Pas d'information sur la sensibilité des bacilles aux antituberculeux.

L'examen microscopique de frottis de crachats n'est plus le test de diagnostic initial recommandé pour la TBP. Toutefois, il joue toujours un rôle :

- Lorsque les TMR ne sont pas disponibles.
- Pour évaluer la contagiosité des patients atteints de TBP.
- Pour le suivi de la réponse au traitement antituberculeux chez les patients atteints de :
 - TBP pharmacosensible ([Chapitre 9](#)).
 - TBP pharmacorésistante. Toutefois, la culture est également nécessaire pour monitorer la réponse au traitement chez ces patients ([Chapitre 10](#) et [Chapitre 11](#)).

Pour améliorer la sensibilité de l'examen microscopique de frottis de crachats :

- 1) Deux échantillons doivent être examinés. Environ 86% des patients à frottis positif sont retrouvés lors du premier examen et 12% de plus lors du second. Il n'est pas utile de réaliser plus de deux examens^[19].
- 2) La microscopie fluorescente à diodes électroluminescentes (LED) pour examiner les frottis colorés à l'auramine est préférée à la microscopie de Ziehl-Neelsen car elle est plus sensible et la lecture est plus rapide.

Les techniques de concentration peuvent également augmenter la sensibilité de l'examen microscopique^[20].

Pour le recueil, la conservation et le transport des échantillons de crachats, voir [Annexe 3](#).

Pour les techniques de préparation et de coloration des frottis de crachats, voir [Annexe 4](#).

3.1.5 Culture

La culture consiste à cultiver *M. tuberculosis* dans des milieux liquides ou solides spécifiques.

La culture sur milieu liquide (mycobacterial growth indicator tube, MGIT automatisé ou manuel) est la méthode de référence pour le diagnostic de la TBP et de la TBEP. Compte tenu du délai d'obtention des résultats et de l'équipement nécessaire, elle n'est pas le test de diagnostic initial.

La culture sur milieu solide (Lowenstein-Jensen) est moins chère que sur milieu liquide et le risque de contaminations est aussi moins élevé mais le délai d'obtention des résultats est plus long.

Il existe d'autres techniques de culture, moins utilisées^d.

La culture est nécessaire pour :

- Confirmer les échecs thérapeutiques
- Évaluer la réponse au traitement chez les patients atteints de TP pharmacorésistante ([Chapitre 10](#) et [Chapitre 11](#))
- Évaluer les résultats du traitement chez les patients atteints de TP pharmacorésistante ([Chapitre 17](#))
- Fournir des isolats pour les tests suivants :
 - LPA de première ligne sur des échantillons de crachats à frottis négatif et EP
 - Genoscholar PZA-TB II, quel que soit le résultat du frottis de crachat
 - LPA de première ou deuxième ligne, lorsqu'un premier test LPA direct a donné un résultat invalide
 - WGS
 - tNGS sur échantillons de crachats à frottis négatif
- Différencier *M. tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses. La différenciation entre les espèces au sein du complexe *M. tuberculosis* n'est pas recherchée en routine.

La culture peut contribuer au diagnostic de la TB lorsque d'autres tests bactériologiques sont négatifs ou non concluants :

- Chez les patients présentant des signes et symptômes de TB et un TMR négatif, en particulier lorsqu'une résistance est suspectée.
- Chez les adultes ayant un antécédent de TB au cours des 5 dernières années et présentant un résultat « trace » au test Xpert MTB/RIF Ultra.

La culture a plusieurs limites :

- Réalisation dans des laboratoires spécialisés ayant mis en place des procédures d'assurance-qualité régulières pour effectuer des cultures (souvent des laboratoires de référence nationaux ou supranationaux).
- Obtention de résultats positifs en 2 à 4 semaines (*M. tuberculosis* est un bacille à croissance lente).

Pour le recueil, la conservation et le transport des échantillons de crachats, voir [Annexe 3](#).

Pour le temps nécessaire à l'obtention des résultats, voir [Annexe 5](#).

3.1.6 Test phénotypique de sensibilité aux médicaments

Le DST phénotypique (pDST) détermine si une souche est résistante à un antituberculeux en évaluant la croissance de *M. tuberculosis* en présence du médicament.

Il peut détecter deux niveaux de résistance (faible et élevé) pour l'isoniazide et les fluoroquinolones.

Le pDST est essentiel pour détecter les résistances aux antituberculeux pour lesquels il n'existe pas de TMR fiable et lorsque le séquençage du génome n'est pas disponible.

De plus, le pDST peut être nécessaire :

- Si un TMR indique *M. tuberculosis* « détecté » et résistance aux médicaments « indéterminée ».
- Si un TMR indique une sensibilité aux médicaments chez un patient présentant un risque élevé de résistance.
- Dans les régions à forte prévalence de mutations non détectées par les TMR.

Les pDST sont réalisés sur des isolats de culture par des laboratoires spécialisés (souvent des laboratoires de référence nationaux ou supranationaux).

Le pDST n'est pas fiable pour tous les médicaments même s'il est réalisé par un laboratoire hautement qualifié^[21].

Tableau 3.5 – Fiabilité du pDST pour les antituberculeux de première et deuxième ligne

Fiabilité du pDST	Antituberculeux
Très fiable	Isoniazide Rifampicine Fluoroquinolones Aminosides
Non fiable (ne pas réaliser)	Ethambutol Ethionamide Cyclosérine ou térizidone Acide para-aminosalicylique (ou sodium) Délamanide
Fiable mais accès limité en dehors des laboratoires supranationaux	Bédaquiline Linézolide Clofazimine
Fiable si réalisé dans un laboratoire hautement qualifié (difficile à réaliser)	Pyrazinamide

3.1.7 Résumé des tests bactériologiques

Les tableaux suivants donnent un aperçu des échantillons pouvant être utilisés pour chaque test et des tests permettant de détecter une résistance pour chaque antituberculeux.

Tableau 3.6 – Échantillons pour tests bactériologiques

Tests	Spécimens
Xpert, microscopie, culture	Echantillons respiratoires et EP
Truenat	Crachats (frottis positif et négatif)
NAAT de complexité modérée	Echantillons respiratoires
GenoType MTBDRplus version 2 Genoscholar NTM+MDRTB II	Crachats (frottis positif uniquement) Isolats de <i>M. tuberculosis</i>
Genoscholar PZA-TB II	Isolats de <i>M. tuberculosis</i>
GenoType MTBDRs/ version 2	Crachats (frottis positif et négatif) Isolats de <i>M. tuberculosis</i>
tNGS	Crachats (frottis positif uniquement) Isolats de <i>M. tuberculosis</i>
WGS	Isolats de <i>M. tuberculosis</i>

Tableau 3.7 – Tests de détection d'une pharmacorésistance spécifique

Antituberculeux	gDST	pDST
Rifampicine	Xpert MTB/RIF et Ultra, Truenat MTB-RIF Dx NAAT de complexité modérée GenoType MTBDRplus, Genoscholar NTM+MDRTB II Séquençage du génome	Oui
Isoniazide ^(c)	Xpert MTB/XDR NAAT de complexité modérée GenoType MTBDRplus, Genoscholar NTM+MDRTB II Séquençage du génome	Oui
Pyrazinamide	Genoscholar PZA-TB II Séquençage du génome	Oui
Ethambutol	Séquençage du génome	Non fiable
Fluoroquinolones ^(c)	Xpert MTB/XDR GenoType MTBDRs/ Séquençage du génome	Oui
Amikacine	Xpert MTB/XDR GenoType MTBDRs/ Séquençage du génome	Oui
Streptomycine	Séquençage du génome	Oui ^(d)
Thionamides ^(e)	Xpert MTB/XDR GenoType MTBDRplus, Genoscholar NTM+MDRTB II Séquençage du génome	Non fiable
Cyclosérine ou térizidone, Acide para-aminosalicylique (ou sodium)	Séquençage du génome entier	Non fiable
Bédaquiline Linézolide Clofazimine Délamanide	Séquençage du génome	Oui ^(d)

(c) Niveau élevé et faible de résistance détecté par gDST et pDST.

(d) Rarement disponible dans les contextes où les ressources sont limitées.

(e) La plupart des mutations conférant une résistance aux thionamides ne sont pas détectées par les TMR.

3.1.8 Test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral

Le test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral (LF-LAM) est un test « au lit du patient », qui détecte l'antigène lipoarabinomannane (LAM)[®], un marqueur de TB active.

Ce test peut être réalisé facilement par du personnel formé y compris dans les structures de santé périphériques.

Les avantages du test LF-LAM par rapport aux tests réalisés sur les crachats sont :

- Échantillons d'urine plus faciles à collecter.
- Pas de risque de contamination du personnel lors de la collecte ou du traitement des échantillons.
- Pas de conditions spécifiques de conservation de l'urine avant la réalisation du test.

L'urine est appliquée sur la bandelette de test laissée à température ambiante pendant 25 minutes puis lue à l'œil nu, en comparant la bande de positivité à une échelle de notation fournie par le fabricant ^f.

Ce test doit être utilisé pour le diagnostic de la TBP et TBEP chez les enfants et adultes infectés par le VIH. Il peut contribuer à la réduction de la mortalité liée à la TB chez ces patients^[7] grâce à l'obtention rapide de résultats.

Les performances du test LF-LAM dépendent du niveau individuel d'immunodépression au moment du test. Il manque de sensibilité mais a une spécificité acceptable (voir ci-dessous).

Le test LF-LAM est recommandé pour les groupes de patients suivants^[22] :

- Patients infectés par le VIH présentant des signes et symptômes de TB ou gravement malades^g, quel que soit le taux de CD4 (sensibilité : 35% ; spécificité : 95%).
- Patients hospitalisés au stade avancé de l'infection par le VIH^h (sensibilité : 64% ; spécificité : 82%).
- Patients infectés par le VIH traités en ambulatoire, avec un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ (sensibilité : 40% ; spécificité : 87%).

Si le test LF-LAM est positif : un traitement antituberculeux doit être instauréⁱ.

Un résultat négatif n'exclut pas la TB en raison de la faible sensibilité du test. Le test ne fournit pas d'informations sur la sensibilité aux médicaments. Par conséquent, tous les patients listés ci-dessus doivent être testés avec un RMT, que le résultat du LF-LAM soit positif ou négatif.

3.1.9 Imagerie médicale

Radiographie

La radiographie pulmonaire (RP) est utilisée pour :

- Détecter les anomalies évocatrices de TBP et d'autres localisations intrathoraciques de la TB (pleurale, péricardique, miliaire).
- Évaluer la sévérité des lésions intrathoraciques.

Elle est particulièrement utile pour diagnostiquer une PTB chez l'enfant ([Chapitre 5](#)).

Pour la TBP, la sensibilité de la RP est plus élevée que les symptômes de TB^[23] : il est peu probable qu'un patient ayant une RP normale ait une TBP. Pour cette raison, la RP peut également être utilisée comme outil de dépistage ([Chapitre 6](#)) et de triage, pour identifier les patients avec symptômes respiratoires éligibles à un TMR.

La RP est également utilisée pour :

- Évaluer la réponse au traitement antituberculeux.
- Rechercher d'éventuelles complications en cas d'aggravation des symptômes respiratoires (pneumothorax, sténose trachéale, etc.).

La RP a plusieurs limites :

- Faible spécificité : à l'exception des cavernes ou de la miliaire tuberculeuse qui sont spécifiques de la TB, les autres anomalies observées à la radiographie peuvent être dues à d'autres pathologies pulmonaires.
- Qualité variable, en fonction de plusieurs facteurs :
 - équipement et consommables
 - positionnement (il est difficile d'obtenir un cliché de qualité chez l'enfant)
 - formation et compétence des lecteurs
- Difficulté à distinguer lésions actives et lésions cicatrisées
- Taux d'erreur d'environ 20%^[24] (sous/surinterprétation des clichés par des spécialistes)

Si disponible, la RP numérique présente des avantages par rapport à la RP argentique :

- Qualité constante

- Facilité d'archivage des clichés
- Pas de réactifs ni de films
- Transmission rapide pour téléconsultation et avis spécialisé
- Résultats immédiats, possibilité de dépister rapidement un grand nombre de personnes
- Réduction de l'exposition aux rayons pour le personnel et les patients

L'interprétation de la RP numérique peut être assistée par les logiciels de détection assistée par ordinateur (DAO). La DAO analyse les RP pour détecter des anomalies compatibles avec la TBP, divisant les images en « normales » et « anormales » et réduisant ainsi le nombre de RP devant être lues par un clinicien. La DAO est aussi sensible qu'un radiologue^[25].

L'interprétation de la RP assistée par ordinateur aide les cliniciens lorsque toutes les RP ne peuvent être lues par un radiologue.

Toutefois, un radiologue doit être consulté localement ou via la télémédecine pour interpréter les RP complexes (p. ex. chez l'enfant).

La radiographie osseuse est utilisée pour diagnostiquer et évaluer la sévérité de la TB osseuse et/ou articulaire et pour évaluer la réponse au traitement.

Echographie

L'échographie (y compris l'échographie au lit du patient, POCUS) peut être utile pour le diagnostic de :

- TBP : une consolidation pulmonaire peut renforcer une suspicion de TBP.
- TBEP : si suspicion d'épanchement pleural/péricardique ou de TB abdominale chez les enfants et les adultes, en particulier les immunodéprimés (ex. infection par le VIH, malnutrition).

Tableau 3.8 – Résultats d'imagerie médicale évocateurs de TB

Sites	Résultats
TB pulmonaire	<p>Enfants Voir Chapitre 5.</p> <p>Adolescents et adultes La RP peut montrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrats en général dans le segment apical et postérieur des lobes supérieurs et les segments supérieurs des lobes inférieurs. • Cavernes (spécifiques à la TB), consolidations inégales et mal définies. <p>Patients TB/VIH Comme ci-dessus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'immunodépression avancée : les infiltrats ont tendance à être plus homogènes, diffus et localisés dans les poumons inférieurs. • Moins de cavernes que chez les patients non-infectés par le VIH. • Adénopathies médiastinales et hilaires possibles. • Aspect de miliaire.
TB miliaire	La RP peut montrer des nodules miliaires (1 à 3 mm de diamètre) disséminés dans les 2 champs, uniformément répartis dans le poumon.
Epanchement pleural	<ul style="list-style-type: none"> • RP : épanchement (même avec des signes cliniques minimales) : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Souvent unilatéral. ▫ Oblitération de l'angle costophrénique. ▫ Opacité avec marge supérieure incurvée. • Echographie : liquide anéchogène sur l'angle costophrénique (peut être échogène en cas d'empyème).
Epanchement péricardique	<ul style="list-style-type: none"> • RP : élargissement de la silhouette cardiaque, silhouette « en bouteille d'eau » (si épanchements très importants). • Echographie : liquide anéchogène autour du cœur (peut être échogène si purulent).
TB osseuse et articulaire	<p>La radiographie peut montrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os et articulations : ostéopénie (déminéralisation), destruction osseuse avec une relative préservation du cartilage. • Rachis : destruction d'un disque intervertébral, ostéopénie, irrégularité de la marge osseuse, destruction osseuse, abcès paravertébraux.
TB abdominale	L'échographie peut montrer : lymphadénopathie compatible avec une TB (et d'autres maladies, en particulier l'infection par le VIH), épaissement de la paroi intestinale (région iléo-cæcale), micro-abcès hypoéchogènes du foie et/ou de la rate, ascite.

Remarques :

- Les résultats d'imagerie médicale ne sont pas spécifiques pour la TBEP. Un diagnostic différentiel doit toujours être envisagé.
- Chez les patients infectés par le VIH dans les régions où la prévalence de la TB est élevée, les signes suivants sont fortement évocateurs de TBEP^[26] : épanchement pleural/péricardique, hypertrophie des ganglions lymphatiques de l'abdomen, micro-abcès spléniques et ascite.
- Chez les adolescents, les anomalies radiologiques sont en général similaires à celles des adultes mais des anomalies fréquentes chez les enfants, comme des adénopathies hilaires, peuvent être présentes.

3.1.10 Autres tests sur les tissus et liquides biologiques

Le diagnostic de TB peut être étayé par des tests biologiques réalisés sur des tissus et liquides biologiques.

Tableau 3.9 – Résultats évocateurs de TB sur les tissus et liquides biologiques

Tissus/liquides	Résultats
Ganglions	Cytologie : tissu granulomateux, présence de cellules géantes de Langhans et/ou nécrose caséuse. Les BAAR ne sont pas toujours retrouvés à l'examen microscopique. Pour la ponction ganglionnaire à l'aiguille fine, voir Annexe 7 .
LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide clair, hypertendu. • Protéines élevés : > 0,40 g/l (test de Pandy, Annexe 8). • Diminution du glucose : < 60 mg/l. • Ratio glycorachie/glycémie : < 0,5. • 100 à 1000 globules blancs/mm³ avec plus de 80% de lymphocytes. Chez les patients infectés par le VIH, exclure une cryptococcose méningée.
Ascite	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide clair, jaune citrin. • Exsudat riche en lymphocytes, habituellement > 300 globules blancs/mm³ ; test de Rivalta positif (Annexe 8). • Gradient d'albumine entre sérum et ascite : < 1,1 g/dl : compatible avec une TB (et beaucoup d'autres maladies) > 1,1 g/dl : TB péritonéale peu probable • Adénosine désaminase (ADA) > 39 U/l probablement dû à une TB ^[27].
Liquide pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide jaune citrin. • Protéines élevées : ≥ 30 g/l (test de Rivalta, Annexe 8). • Riche en globules blancs (1000-2500/mm³), avec prédominance des lymphocytes. • ADA généralement > 50 U/l. Il est beaucoup moins probable qu'un épanchement pleural soit dû à la TB si l'ADA est < 40 U/l. La spécificité est augmentée lorsque l'ADA est > 50 U/l et le rapport lymphocytes-neutrophiles > 0,75 ^[28].

Remarques :

- Les niveaux d'ADA augmentent dans la TB. L'ADA est donc un marqueur indirect de TB dans le liquide pleural et péritonéal. Bien qu'ils ne soient pas largement disponibles, des kits peuvent être achetés pour effectuer le test si un spectrophotomètre est disponible.
- La sensibilité de l'ADA dans le liquide péritonéal est plus faible chez les patients atteints de cirrhose.
- Les niveaux d'ADA peuvent être plus bas chez les patients infectés par le VIH.

Notes

- Si l'examen microscopique est le seul test diagnostique disponible sur place, les échantillons doivent être envoyés à une structure capable de réaliser des TMR.
- Pour plus d'informations sur les LPA, voir : Global Laboratory Initiative. Tests d'hybridation inverse sur bandelette pour la détection de la tuberculose pharmaco-résistante. Guide pour l'interprétation et la présentation des résultats destiné au personnel de laboratoire et aux cliniciens.
http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_French.pdf
- Pour plus d'information :
 - WHO catalogue of mutations in *M. tuberculosis* complex and their association with drug resistance: <https://www.who.int/publications/item/9789240028173>
 - Relational Sequencing TB (ReSeqTB) Data Platform: <https://c-path.org/programs/cptr/cptr-tools/databases/relational-sequencing-tb-data-platform-reseqtb/>

- (d) Microscopic observation of drug susceptibility (MODS), nitrate reductase assay (NRA), Thin Layer Agar et colorimetric redox indicator (CRI).
- (e) L'antigène LAM est un composant des parois cellulaires mycobactériennes, libéré par *M. tuberculosis* puis excrété par le rein.
- (f) Alere Determine® TB LAM Ag (Alere Inc, Waltham, MA, USA).
- (g) Gravement malade : fréquence respiratoire > 30/minute, température > 39 °C, fréquence cardiaque > 120/minute et incapacité à marcher sans aide.
- (h) Pour les enfants > 5 ans et les adultes : CD4 < 200 cellules/mm³ ou stade clinique 3 ou 4 de l'OMS. Tous les enfants < 5 ans sont considérés comme étant à un stade avancé de l'infection par le VIH.
- (i) Les patients infectés par le VIH dont le diagnostic de TB a été établi par un LF-LAM doivent être enregistrés comme des cas de TB bactériologiquement confirmés.

Références

1. Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P, Bonnet M, Niemann S. *Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland*. N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1181-2. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1413930?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
2. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1284635/retrieve>
3. Rufai SB, Singh S, Singh A, Kumar P, Singh J, Vishal A. *Performance of Xpert MTB/RIF on Ascitic Fluid Samples for Detection of Abdominal Tuberculosis*. J Lab Physicians. 2017;9(1):47-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015498/>
4. Andrianto A, Mertaniasih NM, Gandi P, et al. *Diagnostic test accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculous pericarditis: a systematic review and meta-analysis*. F1000Res. 2020;9:761. Published 2020 Jul 22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417956/>
5. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, et al. *Xpert MTB/RIF on Stool Is Useful for the Rapid Diagnosis of Tuberculosis in Young Children With Severe Pulmonary Disease*. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(9):837-843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558052/>
6. MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. 2019. *Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Microbiol 57:e02057-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.02057-18>
7. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
8. Chen, Y., Wu, P., Fu, L. et al. *Multicentre evaluation of Xpert MTB/RIF assay in detecting urinary tract tuberculosis with urine samples*. *Sci Rep* 9, 11053 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47358-3>
9. Peter JG, Theron G, Muchinga TE, Govender U, Dheda K. *The diagnostic accuracy of urine-based Xpert MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or sputum scarce*. PLoS One. 2012;7(7):e39966. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815718/>
10. Pohl C, Rutaiwa LK, Haraka F, Nsubuga M, Alofi F, Ntinginya NE, Mapamba D, Heinrich N, Hoelscher M, Marais BJ, Jugheli L, Reither K. *Limited value of whole blood Xpert(®) MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in children*. J Infect. 2016 Oct;73(4):326-35. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.041. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27394403. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)30161-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)30161-X/fulltext)
11. World Health Organization. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update*. Geneva 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1
12. World Health Organization. *WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF*. Geneva 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf?sequence=1>
13. World Health Organization. *Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB: rapid*

- communication. Geneva: World Health Organization; 2021.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1332438/retrieve>
14. StopTB Partnership. *Practical Guide to Implementation of Truenat Tests for the Detection of TB and Rifampicin Resistance*. Geneva 2021.
http://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/Truenat_Implementation_Guide.pdf
 15. World Health Organization. *WHO Guideline: The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin*. 21–23 (2016).
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 16. Tagliani, E. et al. *Diagnostic performance of the new version (v2.0) of GenoType MTBDRsl assay for detection of resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: A multicenter study*. J. Clin. Microbiol. 53, 2961–2969 (2015).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4540937/pdf/zjm2961.pdf>
 17. Connie Lam, Elena Martinez, Taryn Crighton, Catriona Furlong, Ellen Donnan, Ben J. Marais, Vitali Sintchenko, *Value of routine whole genome sequencing for Mycobacterium tuberculosis drug resistance detection*. International Journal of Infectious Diseases, 2021.
[https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00251-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00251-4/fulltext)
 18. Enrico Tortoli, Cristina Russo, Claudio Piersimoni, Ester Mazzola, Paola Dal monte, Michela Pascarella, Emanuele Borroni, Alessandra Mondo, Federica Piana, Claudio Scarparo, Luana Coltella, Giulia Lombardi, Daniela M. Cirillo. *Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis*. European Respiratory Journal 2012 40: 442-447.
<https://erj.ersjournals.com/content/40/2/442>
 19. Mase, S.R., et al. *Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review*. Int J Tuberc Lung Dis, 2007. 11(5): p. 485-95.
<http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatid/10273719/v11n5/s3.pdf?expires=1611823630&id=0000&itid=3764&checksum=39399CE1057042BD71BAC51B1470C1F8>
 20. Bonnet M, Ramsay A, Githui W, Gagnidze L, Varaine F, Guerin PJ. *Bleach Sedimentation: An Opportunity to Optimize Smear Microscopy for Tuberculosis Diagnosis in Settings of High Prevalence of HIV*. Clin Infect Dis. 2008 Jun.;46(11):1710–6.
 21. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>
 22. World Health Organization. *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update 2019*. Geneva: World Health Organization; 2019.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>
 23. World Health Organization. *Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches*. I. World Health Organization, 2016.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf;jsessionid=8552A4DE3F2B289132DA4342DBD962F9?sequence=1>
 24. World Health Organization. Koppaka R, Bock N. *How reliable is chest radiography?* In: Frieden T, editor. *Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring. Questions and answers, second edition*. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 51-60.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42701/9241546034.pdf?sequence=1>
 25. World Health Organization. *Rapid communication on systematic screening for tuberculosis*. Geneva; 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/rapid-communication-on-the-systematic-screening-for-tuberculosis>
 26. Heller T, Wallrauch C, Goblirsch S, Brunetti E. *Focused assessment with sonography for HIV-associated tuberculosis (FASH): a short protocol and a pictorial review*. Crit Ultrasound J. 2012 Nov 21;4(1):21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3554543/pdf/2036-7902-4-21.pdf>
 27. Riquelme A, et al. *Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis*. J Clin Gastroenterol. 2006 Sep; 40(8):705-10.
 28. Porcel JM. *Tuberculous pleural effusion*. Lung. 2009 Sep-Oct;187(5):263-70.

3.2 Infection tuberculeuse latente

Le diagnostic repose sur l'exclusion d'une TB active et la démonstration d'une infection tuberculeuse latente (ITL).

Pour démontrer l'ITL, l'un des tests suivants peut être réalisé. Toutefois, il n'est pas obligatoire de réaliser ces tests pour débiter un traitement d'ITL chez :

- Les enfants de moins de 5 ans ayant eu un contact familial avec un cas de TB.
- Les enfants et adultes infectés par le VIH^[1].

3.2.1 Intradermoréaction à la tuberculine

Une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) positive signifie qu'une infection mycobactérienne a eu lieu.

Pour l'interprétation des résultats de l'IDR, voir [Annexe 9](#).

L'IDR a plusieurs limites :

- Pas de distinction entre infection par *M. tuberculosis* ou exposition à une mycobactérie de l'environnement.
- Pas de distinction TB latente/active.
- Faux positifs en cas de vaccination antérieure par le BCG.
- Faux négatifs fréquents, en particulier chez les patients infectés par le VIH et les enfants malnutris.

Après avoir exclu une TB active, une IDR positive est une indication de traitement de l'ITL ([Chapitre 16](#)).

Remarques :

- L'IDR est également utilisée chez les nouveau-nés sous traitement prophylactique par l'isoniazide (voir [Chapitre 16](#)).
- D'autres tests cutanés sont disponibles mais n'ont pas encore été évalués par l'OMS.

3.2.2 Tests de détection de l'interféron gamma

Le test est réalisé in vitro sur du sang auquel on ajoute des antigènes de *M. tuberculosis*. Il en résulte une stimulation rapide des lymphocytes T mémoires et la libération d'interféron gamma chez les patients préalablement exposés au bacille.

Les tests suivants mesurent :

- Test QuantiFERON-TB Gold In-Tube : la quantité d'interféron-gamma libéré.
- Test T-SPOT.TB : le nombre de lymphocytes T produisant de l'interféron-gamma^[2].

L'avantage des IGRA par rapport à l'IDR est l'absence de réaction croisée avec la vaccination par le BCG et la plupart des mycobactéries de l'environnement.

Les IGRA ont plusieurs limites :

- Pas de distinction TB latente/active.
- Complexes à réaliser (matériel et techniciens de laboratoire qualifiés) et assez peu répandus.

Une ITL est probable si le test est positif et peu probable si le test est négatif.

Après avoir exclu une TB active, un IGRA positif est une indication de traitement de l'ITL ([Chapitre 16](#)).

Références

1. World Health Organization. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization; 2018.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>
2. Pai, M., et al., *Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection*. Clin Microbiol Rev, 2014. **27**(1): p. 3-20.
<https://cmr.asm.org/content/27/1/3>

3.3 Autres examens

En plus des tests diagnostiques, les examens suivants doivent être réalisés avant puis pendant le traitement. L'objectif est d'identifier les comorbidités et contre-indications, ainsi que les effets indésirables des médicaments antituberculeux.

Tableau 3.10 – Autres examens chez les patients traités pour une TB

Examens	Indications
Électrocardiogramme (ECG)	Patients sous médicaments allongeant l'intervalle QT
Dépistage rapide de la neuropathie périphérique (BPNS)^(a)	Patients sous linézolide
Tests visuels	Patients sous traitement TB MDR/RR comprenant éthambutol, linézolide ou thionamides
Audiométrie^(b)	Patients sous aminosides
Numération-formule sanguine	Patients sous linézolide (ou rifabutine)
Tests de la fonction hépatique Aspartate aminotransférase (ASAT) Alanine aminotransférase (ALAT)	Patients atteints d'une maladie hépatique préexistante Patients sous traitement TB-MDR/RR
Créatinine Créatinine sérique Clairance de la créatinine	Patients atteints d'insuffisance rénale préexistante Patients sous aminosides
Électrolytes sanguins (potassium)	Patients sous aminosides
Hémoglobine glyquée (HbA1c) ou Glycémie (à jeun ou simple)	Tous les patients
Dépistage du VIH, des hépatites B et C	Patients avec un statut VIH, hépatite B et C non documenté
CD4 et charge virale	Patients co-infectés TB/VIH
Thyréostimuline (TSH)	Patients sous thionamides ou PAS
Test de grossesse	Patientes atteintes de TB-MDR/RR en âge de procréer

(a) Le BPNS est un examen clinique permettant de dépister une neuropathie périphérique et d'évaluer la sévérité des symptômes ([Annexe 16](#)).

(b) Pour les enfants de moins de 5 ans, un équipement et une consultation spécialisés sont nécessaires.

Pour plus d'informations, voir [Chapitre 9](#), [Chapitre 10](#) et [Chapitre 11](#).

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

les adolescents

[4.1 Utilisation des algorithmes](#)

[4.2 Algorithmes pour adultes et adolescents](#)

4.1 Utilisation des algorithmes

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

4.1.1 Evaluation clinique ^[1]

– L'évaluation clinique doit déterminer en priorité s'il existe des signes de danger. L'adulte ou l'adolescent est classé comme gravement malade si un ou plusieurs des signes suivants sont présents :

- fréquence respiratoire > 30/minute ;
- fièvre > 39°C ;
- pouls > 120/minute ;
- incapacité de se déplacer sans aide.

– En l'absence de confirmation bactériologique de la TB, l'évaluation clinique (et radiologique) doit déterminer si le patient a besoin d'une antibiothérapie à large spectre et/ou d'un traitement antituberculeux.

– Le dépistage du VIH doit être systématiquement proposé à tous les cas suspects de TB. Si le patient refuse le test ou si le test n'est pas disponible, on peut supposer, selon le contexte et/ou la présentation clinique, qu'un patient peut être séropositif au VIH. Dans ce cas, suivre l'algorithme pour les patients infectés par le VIH.

4.1.2 Réponse clinique

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

En cas de toux chez les patients infectés par le VIH, le traitement antibiotique est approprié car les infections bactériennes sont fréquentes chez ces patients, qu'ils aient ou non la TB. Tous les patients gravement malades qui débutent un traitement antituberculeux doivent également recevoir un traitement empirique de pneumonie bactérienne, avec une antibiothérapie à large spectre, car les bénéfices dépassent les risques^[1].

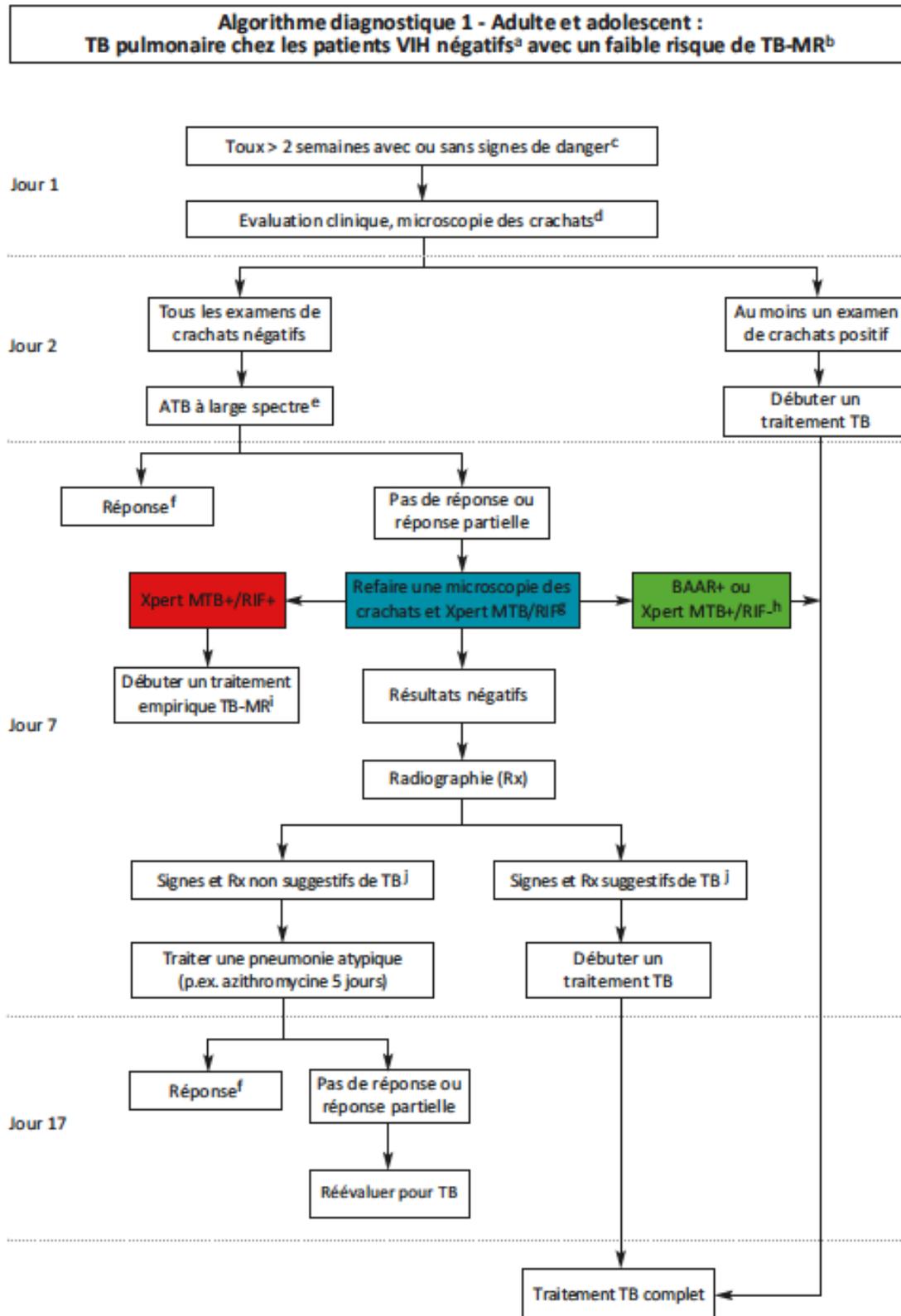
Références

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

4.2 Algorithmes pour adultes et adolescents

Algorithme diagnostique 1

PTB chez les patients VIH- avec un faible risque de TB-MR



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

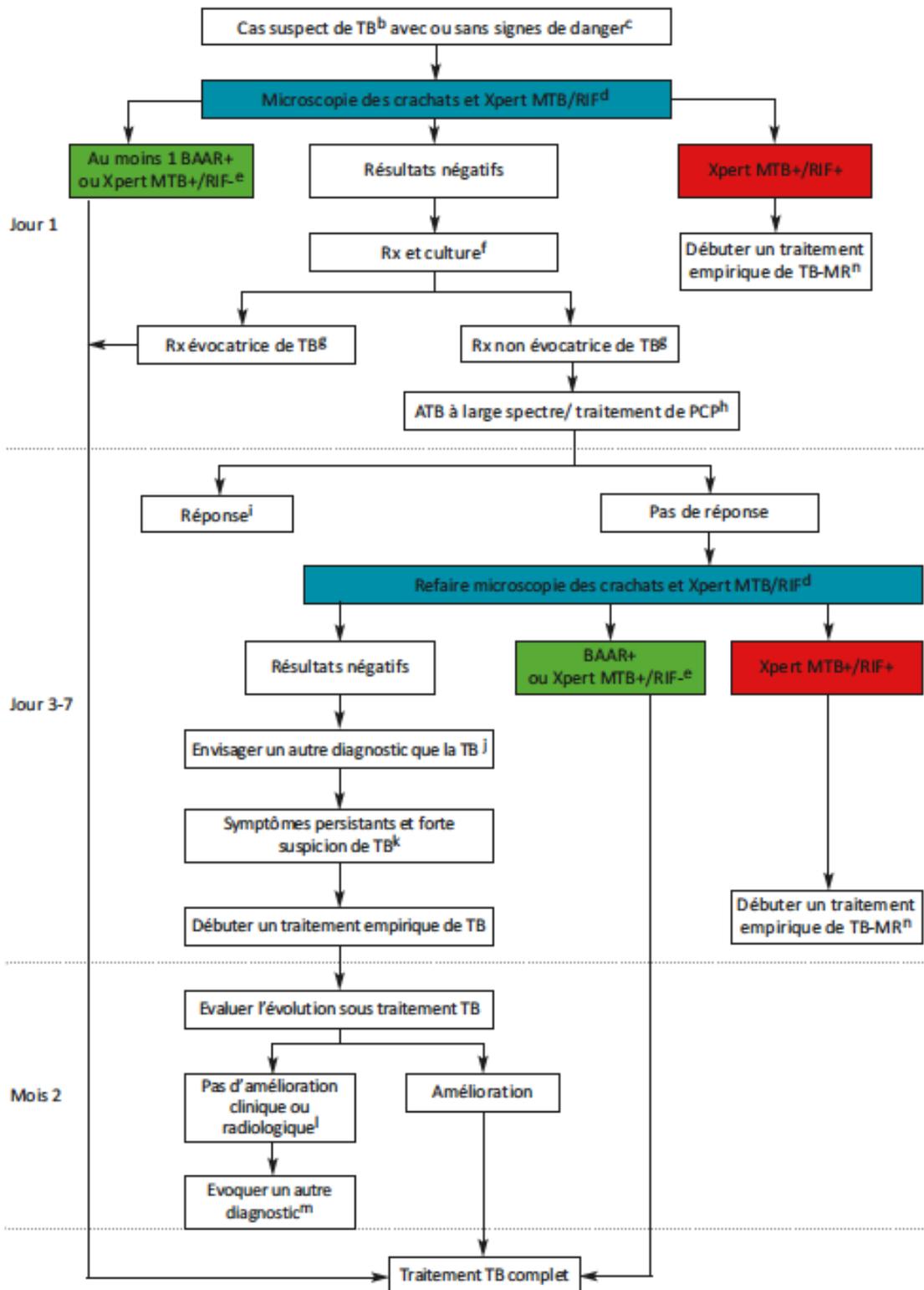
	TB	Pneumonie bactérienne
Signes cliniques	Perte de poids, toux productive, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	<ul style="list-style-type: none"> • Début brutal • Fièvre
Rx pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrats, nodules avec ou sans cavités au niveau des lobes supérieurs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

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

Algorithme diagnostique 2

PTB chez les patients VIH+

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



^a. Si le statut sérologique du patient est inconnu, cet algorithme doit être utilisé lorsque la prévalence du VIH est > 5%.

^b. Définition d'un cas suspect : toux depuis plus de 2 semaines ou toux et au moins un des signes suivants : perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre ou suspicion basée sur l'appréciation clinique.

^c. Signes de danger : fréquence respiratoire > 30/min et/ou fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/min et/ou incapacité à marcher.

^d. Selon le contexte :

- Xpert MTB/RIF disponible : 2 frottis de crachats réalisés le même jour ET un Xpert MTB/RIF sur un des 2 échantillons prélevés pour la microscopie des crachats ;
- Xpert MTB/RIF non disponible : 2 frottis de crachats réalisés le même jour.

- e. Dans les groupes de patients où le niveau de résistance à l'isoniazide est élevé (> 10%), réaliser un antibiogramme conventionnel de référence (et/ou un line probe assay) afin de donner un traitement adéquat.
- f. Réaliser une culture chaque fois que possible. Une culture positive à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.
- g. Débuter un traitement TB lorsque les signes cliniques ET radiologiques sont évocateurs de TB (Note k).
- h. Antibiothérapie à large spectre/traitement de PCP :
 - Pas de signes de danger : amoxicilline 7 jours (ou l'antibiotique oral recommandé pour les pneumonies communautaires dans la région. PAS de fluoroquinolones) ;
 - Signes de danger : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone) ET cotrimoxazole à haute dose.
- i. En l'absence de signes de danger : réexaminer le patient 7 jours après.
Si signes de danger présents : réexaminer le patient chaque jour. En l'absence de réponse, débuter un traitement TB après 3 à 5 jours.
Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer le patient qu'il doit consulter en cas de réapparition des symptômes.
- j. Diagnostics différentiels en cas de toux chez les adolescents/adultes infectés par le VIH : pneumonie bactérienne (y compris atypique), PCP, infection fongique, mycobactérie non-tuberculeuse, nocardiose, sarcome de Kaposi et lymphome.
- k. Pour établir le diagnostic, prendre en compte l'examen clinique, la Rx, le taux de CD4, un éventuel traitement préventif par le cotrimoxazole (TPC) et les autres traitements déjà reçu par le patient. Si la suspicion de TB évolutive est élevée, débuter un traitement empirique de TB sans attendre la confirmation du diagnostic. D'autres traitements comme une antibiothérapie à large spectre ou un traitement de PCP peuvent être nécessaires en plus du traitement TB.

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

^l. En l'absence de toute amélioration clinique (pas de gain de poids, toux persistante, douleurs, etc.) ET radiologique après 2 mois de traitement antituberculeux bien conduit, reconsidérer le diagnostic et le traitement. Une TB-MR doit également être envisagée.

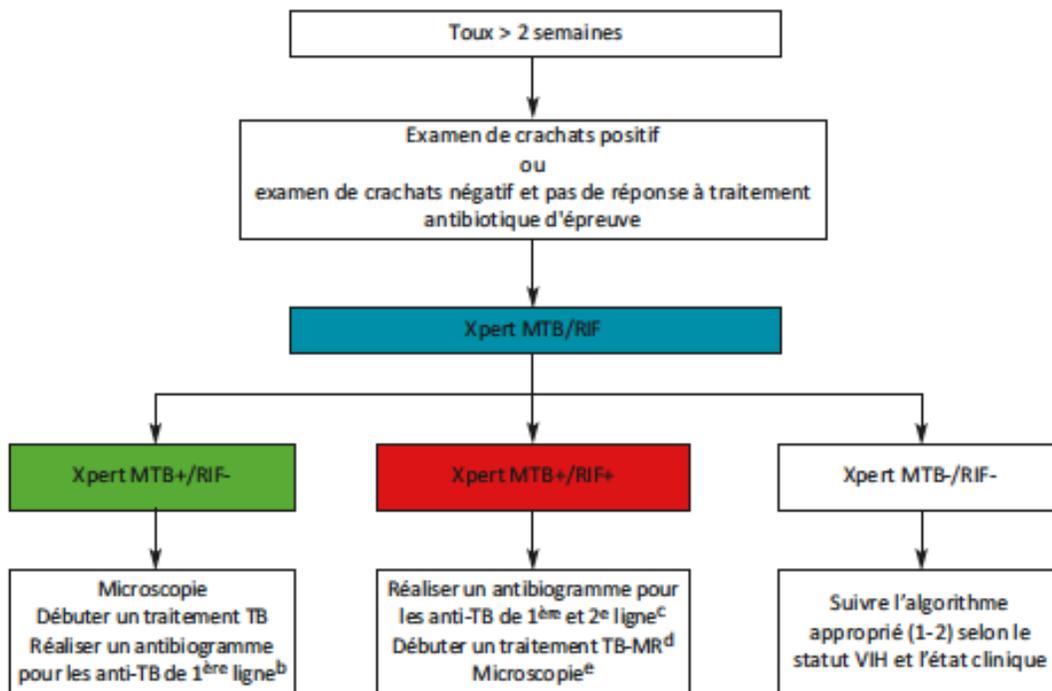
^m. En plus des diagnostics différentiels de la Note k ci-dessus, envisager une TB pharmacorésistante.

ⁿ. Débuter immédiatement un traitement empirique de TB-MR, même si la valeur prédictive positive de l'Xpert MTB/RIF pour la résistance à R est faible (afin d'éviter une mortalité rapide et élevée par absence de traitement de TB-MR chez les patients VIH+). H et R doivent être inclus dans le schéma thérapeutique jusqu'à ce que la TB-MR soit confirmée par des méthodes conventionnelles si le patient provient d'un groupe dans lequel la prévalence de la TB-MR est < 10%. Dans les groupes de patients chez lesquels la prévalence de la TB-MR est ≥ 10%, débuter un traitement empirique de TB-MR sans H ou R, bien que l'inclusion de H soit envisageable dans des contextes où la monorésistance à la R n'est pas rare.

Algorithme diagnostique 3 avec Xpert MTB/RIF

PTB chez les patients présentant un risque élevé de TB-MR

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



^a. Les patients suivants sont à haut risque de TB-MR : 1) résident d'une région où la prévalence de la TB-MR est élevée ; 2) toutes les catégories de retraitement ; 3) contact avec un cas connu de TB-MR ; 4) patient ayant un frottis positif au 2^e mois ; 5) résident d'une institution où le risque de TB-MR est élevé (p.ex. prisons).

^b. Les groupes de patients à risque de TB-MR sont également à risque pour d'autres types de TB pharmacorésistantes. Réaliser un antibiogramme pour les antituberculeux de première ligne afin d'offrir un traitement adapté en cas d'éventuelle mono- ou polyrésistance.

^c. Dans les populations où la prévalence de la TB-MR est < 10%, la résistance à la R diagnostiquée par Xpert MTB/RIF doit être confirmée par les méthodes conventionnelles. Réaliser si possible un antibiogramme pour les antituberculeux de première et deuxième ligne.

^d. • Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est < 10%, la décision de débiter un traitement de TB-MR dépend de l'état clinique et du statut sérologique du patient. Les patients gravement malades et/ou VIH+ doivent immédiatement débiter un traitement empirique de TB-MR. H et R sont inclus dans le schéma thérapeutique jusqu'à confirmation par des méthodes conventionnelles.

• Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est ≥ 10%, débiter un traitement empirique de TB-MR. Envisager l'inclusion de H dans des contextes où la monorésistance à la R n'est pas rare.

^e. Microscopie de référence sur un échantillon de crachats afin de : 1) permettre le suivi du patient à l'aide de la microscopie; 2) prendre des décisions immédiates en matière de prévention de la transmission.

Chapitre 5 : Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant

[5.1 Introduction](#)

[5.2 Spécificités de la tuberculose chez l'enfant](#)

[5.3 Démarche diagnostique](#)

[5.4 Eléments clé du diagnostic](#)

[5.5 Prélèvement d'échantillons de crachats chez l'enfant](#)

[5.6 Algorithmes diagnostiques pédiatriques](#)

5.1 Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie fréquente et responsable de nombreux décès chez l'enfant dans les zones de forte prévalence. Le manque d'outils diagnostiques efficaces a contribué à sous estimer son importance et les enfants < 15 ans représentent 10 à 20% de l'ensemble des cas de TB^[1] dans les zones de forte prévalence.

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

Références

1. Global tuberculosis control 2011. (WHO/HTM/TB/2011.16). http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

5.2 Spécificités de la tuberculose chez l'enfant

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

Il existe un risque d'évolution rapide vers une TB évolutive et une forme sévère : 90% des jeunes enfants qui développent une TB le font dans les 12 mois qui suivent l'infection^[1]. Les enfants < 3 ans et les enfants immunodéprimés (p.ex. infection par le VIH, malnutrition, période post-rougeole) sont particulièrement vulnérables. Il est donc primordial de détecter et traiter ou de mettre sous prophylaxie les enfants précocement.

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

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

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

Références

1. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, World Health Organization. Geneva 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf

5.3 Démarche diagnostique

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

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

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

5.4 Éléments clé du diagnostic

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

5.4.1 Éléments à rechercher à l'interrogatoire

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

5.4.2 Examen clinique

- Signes vitaux : une fièvre et une augmentation de la fréquence respiratoire sont possibles.
- Croissance : peser l'enfant et comparer avec les poids antérieurs. Une perte de poids ou une stagnation de la courbe de poids peut être un signe de maladie chronique.
- Signes respiratoires : anomalies à l'auscultation ou à la percussion ; signes d'infection respiratoire sévère : tachypnée, cyanose, hypoxémie ($SpO_2 < 90\%$), battement des ailes du nez, tirage intercostal, geignement expiratoire et difficultés à s'alimenter chez le nourrisson.
- Signes cliniques de TBEP (se référer également au [Chapitre 2](#)) :
 - Fortement évocateurs, p.ex. :
 - Déformation vertébrale ;
 - Adénopathie cervicale avec fistulisation.
 - Non spécifiques, demandant la poursuite des investigations, p.ex. :
 - Méningite subaiguë ne répondant pas aux antibiotiques ;
 - Distension abdominale avec ascite ;
 - Adénopathie sans fistulisation ;
 - Grosse articulation indolore.
- Autres : certain signes doivent orienter vers d'autres diagnostics (p.ex. asthme) ou comorbidités (p.ex. infection par le VIH).

5.4.3 Ré-évaluation et suivi

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

Les éléments particulièrement évocateurs de TB sont :

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

5.4.4 Test VIH

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

5.4.5 Investigations

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

Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

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

Radiographie (Rx) du thorax

La Rx du thorax peut être utile pour diagnostiquer les TB intrathoraciques^[1]. L'adénopathie hilare est l'image la plus courante. Toutefois, il peut être difficile d'obtenir des clichés de qualité chez les enfants et de les interpréter avec précision. Ceci limite leur intérêt dans de nombreuses situations.

Bactériologie

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

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

Les tests bactériologiques sont plus performants chez les enfants plus âgés et chez ceux atteints de formes sévères. Deux échantillons de crachats doivent être prélevés : l'un lors de la première consultation et le second le lendemain matin au lever. Il est également possible de prélever deux échantillons à une heure d'intervalle ([Annexe 3](#)).

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

Références

1. R. Gie. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children: A guide for low-income countries. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2003
<http://www.theunion.org/index.php/en/resources/scientific-publications/item/110-diagnostic-atlas-of-intrathoracic-tuberculosis-in-children>

5.5 Prélèvement d'échantillons de crachats chez l'enfant

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

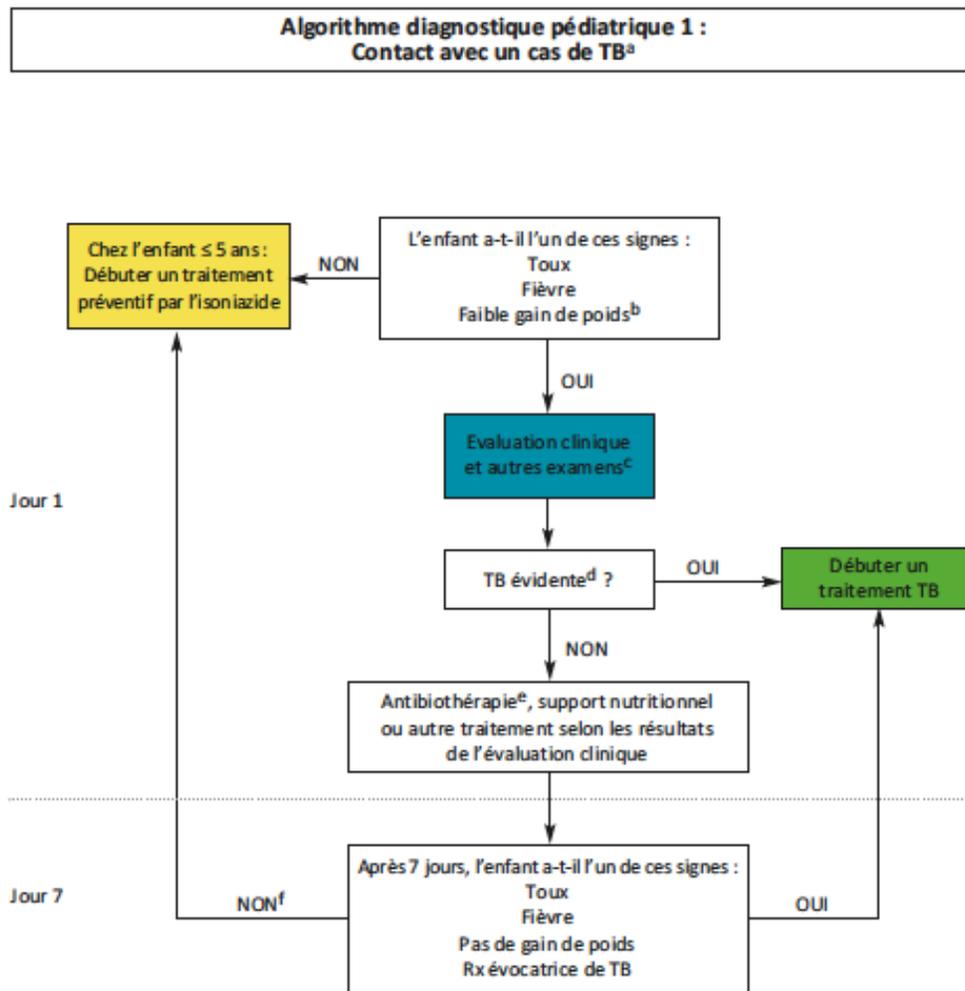
Les enfants de moins de 6 ans et parfois de moins de 10 ans peuvent ne pas pouvoir ou vouloir cracher spontanément. Les explications et encouragements sont indispensables. Le clapping est une méthode simple et efficace pour favoriser l'expectoration.

Si ces mesures sont inefficaces, les échantillons de crachats peuvent être obtenus par expectoration provoquée ou tubage gastrique ([Annexe 3](#)). Compte tenu du stress causé à l'enfant et de la faible sensibilité de la microscopie, ces procédures ne sont utilisées que pour la réalisation de cultures ou tests Xpert MTB/RIF.

5.6 Algorithmes diagnostiques pédiatriques

Algorithme diagnostique pédiatrique 1

Contact avec un cas de TB



^a. Contact : enfant ayant vécu sous le même toit ou en contact étroit et régulier avec un cas suspect ou confirmé de TB au cours des 12 derniers mois.

^b. Malnutrition ou stagnation de la courbe de poids.

^c. Evaluation clinique (y compris courbe de poids), examen bactériologiques, test VIH (dans les zones de forte prévalence) et si disponible et utile : radiographie (Rx), recherche d'EPTB, IDR.

^d. Par exemple : Mal de Pott, méningite tuberculeuse, TB ganglionnaire avec fistulisation, frottis ou test Xpert MTB/RIF positif ou Rx pulmonaire évocatrice de TB (p.ex. lymphadénopathie hilare, infiltrats au niveau des lobes supérieurs, miliaire).

^e. Antibiothérapie à large spectre :

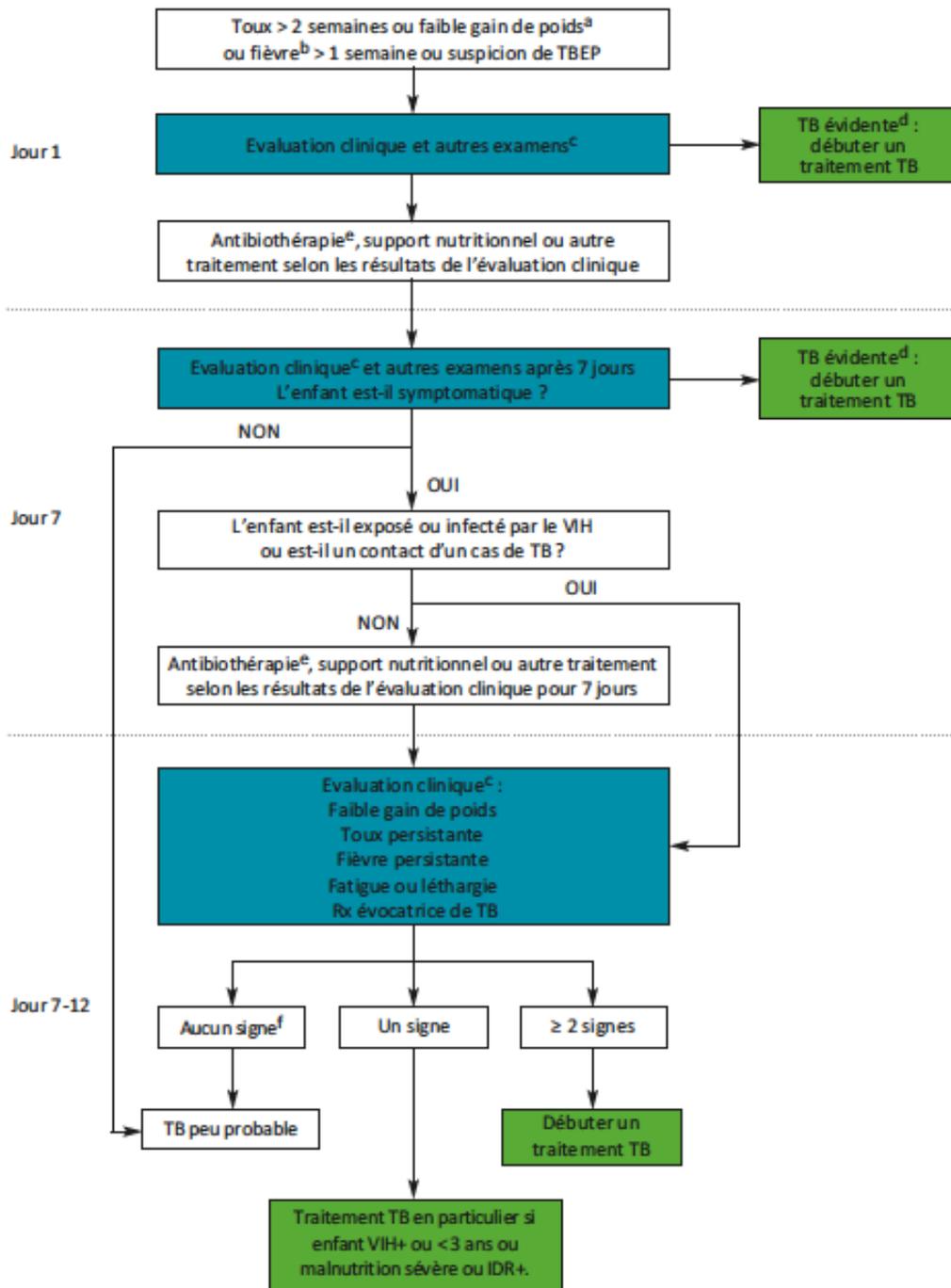
- Pas de signes de danger : amoxicilline PO 7 jours ;
- Signes de danger : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone).

^f. Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer les parents qu'il faut re-consulter en cas de réapparition des symptômes

Algorithme diagnostique pédiatrique 2

Enfant symptomatique

Algorithme diagnostique pédiatrique 2 : Enfant symptomatique



^a. Malnutrition ou stagnation de la courbe de poids.

^b. Température > 38°C.

^c. Evaluation clinique (y compris courbe de poids), examen bactériologiques, test VIH (dans les zones de forte prévalence) et si disponible et utile : radiographie (Rx), recherche d'EPTB, IDR.

^d. Frottis positif ou test Xpert MTB/RIF positif, Rx évocatrice (p.ex. lymphadénopathie hilare, infiltrats au niveau des lobes supérieurs, miliaire), gibbosité.

^e. Antibiothérapie à large spectre :

- Pas de signes de sévérité :

- première ligne : amoxicilline PO 7 jours (PAS de fluoroquinolones). Demander au parent de ramener l'enfant si son état ne s'est pas amélioré pas après 48 heures ;
- si un second traitement est nécessaire : azithromycine PO 5 jours.
- Signes de sévérité : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone ± cloxacilline si suspicion de *S. aureus*).

De plus, administrer un traitement présomptif de PCP à tous les enfants exposés ou infectés par le VIH < 1 an et à tous les enfants plus âgés sévèrement immunodéprimés et pas encore sous prophylaxie par le cotrimoxazole. Pour tous les autres enfants exposés ou infectés par le VIH, envisager le traitement de PCP en cas de non réponse après 48 heures d'antibiothérapie à large spectre.

f. La réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas la TB. Informer les parents qu'il faut re-consulter en cas de réapparition des symptômes.

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

[6.1 Stratégie de dépistage actif](#)

[6.2 Objectifs du dépistage systématique](#)

6.1 Stratégie de dépistage actif

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

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

Tableau 6.1 - Critère/symptômes chez l'enfant et chez l'adulte^[1]

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

(a) Chez les personnes infectées par le VIH, demander si le patient tousse est plus sensible que demander s'il tousse depuis 2 semaines.

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

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH dans un contexte de ressources limitées*. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242500707_fre.pdf

6.2 Objectifs du dépistage systématique

6.2.1 Détection et traitement précoce d'une TB évolutive

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

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

Cette méthode de dépistage est à utiliser avec prudence car il existe une proportion significative de TB évolutives asymptomatiques (15 à 20%)^{[1][2]} parmi les patients éligibles pour les ARV. Par conséquent, elle est utilisée chez les patients non éligibles pour les ARV (taux de CD4 supérieur à 350 et pas de maladies des stades 3 ou 4 de l'OMS) pour exclure une TB ou, chez les patients éligibles pour les ARV, après trois mois de traitement antirétroviral permettant la mise à jour d'une éventuelle TB infraclinique.

Pour le TPI, se référer au [Chapitre 16](#).

Références

1. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, et al. *Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource- Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies*. PLoS Med 8(1): e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391. 2011.
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000391>
2. Bassett IV, Wang B, Chetty S, Giddy J, Losina E, Mazibuko M, Bearnot B, Allen J, Walensky RP, Freedberg KA. *Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa*. Clin Infect Dis. 2010 Oct 1;51(7):823-9.

Chapitre 7 : Définitions de cas pour notification

[7.1 Définition d'un cas de tuberculose](#)

[7.2 Antécédents de traitement antituberculeux](#)

[7.3 Localisation de la maladie](#)

[7.4 Statut bactériologique](#)

[7.5 Statut VIH](#)

[7.6 Autres co-morbidités](#)

[7.7 Résumé des définitions de cas](#)

7.1 Définition d'un cas de tuberculose

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

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

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

7.2 Antécédents de traitement antituberculeux

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

On distingue les catégories de patients suivantes^[1] :

- **Nouveaux patients** : patients qui n'ont jamais été traités pour la TB ou qui ont pris des antituberculeux pendant moins de 1 mois.
- **Patients précédemment traités** : patients qui ont pris des antituberculeux pendant 1 mois ou plus par le passé. Ce groupe comprend les rechutes, échecs et traitements interrompus :
 - **Rechute** : patients ayant été déclarés "guéris" ou "traitement terminé" à la fin de leur dernier traitement ;
 - **Echec** : patients dont le traitement le plus récent a échoué (se référer au [Chapitre 17](#) pour la définition d'un échec) ;
 - **Traitement interrompu** : patients ayant interrompu leur traitement (se référer au [Chapitre 17](#) pour la définition d'une interruption de traitement). Ces patients sont enregistrés comme «Retour après interruption».
- **Autres** : patients n'entrant dans aucune de ces catégories (p.ex. patients ayant suivi un traitement antituberculeux discontinu ou non renseigné).

Références

1. World Health Organization. *Implementing the WHO STOP TB strategy: A handbook for national tuberculosis control programmes*. World Health Organization, Geneva. (WHO/HTM/TB/2008.401. 2008).
<http://www.who.int/tb/strategy/en/>

7.3 Localisation de la maladie

TB pulmonaire (TBP)

Cas de TB affectant le parenchyme pulmonaire.

Remarques :

- La TB miliaire est classée comme une TBP car elle affecte les poumons.
- Un patient qui présente à la fois une TBP et une forme extrapulmonaire doit être enregistré comme un patient TBP.

TB extrapulmonaire (TBEP)

Cas de TB affectant d'autres organes que les poumons. Le diagnostic est basé sur une symptomatologie correspondant à une TBEP évolutive et une décision par un clinicien de prescrire un traitement antituberculeux complet ^a.

Remarques :

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

Notes

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

7.4 Statut bactériologique

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

7.4.1 Détection de *M. tuberculosis*

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

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

Les cas de TB confirmés peuvent être subdivisés en :

1. frottis positif/négatif/non réalisé
2. culture positive/négative/non réalisée
3. test moléculaire positif/négatif/non réalisé

7.4.2 Sensibilité/résistance de la souche

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

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

- **TB ultrarésistante** (TB-UR) : TB-MR résistante à au moins une fluoroquinolone et un médicament injectable de deuxième ligne (Km, Amk, Cm).

Les patients ayant une TB pharmacorésistante sont classés comme suit :

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

7.5 Statut VIH

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

7.6 Autres co-morbidités

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

7.7 Résumé des définitions de cas

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

Tableau 7.1 - Catégories et sous-catégories de patients^[1]

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

Références

1. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis Guidelines 4th edition*. World Health Organization, Geneva. 2009. (WHO/HTM/TB/2009.420).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

Chapitre 8 : Médicaments antituberculeux et schémas thérapeutiques

[8.1 Introduction](#)

[8.2 Codification standardisée des schémas thérapeutiques](#)

[8.3 Médicaments de la tuberculose pharmacosensible](#)

[8.4 Médicaments de la tuberculose pharmacorésistante](#)

[8.5 Formulations des médicaments antituberculeux](#)

Mise à jour : Octobre 2022

8.1 Introduction

L'association de plusieurs médicaments antituberculeux est nécessaire pour traiter la tuberculose (TB) et éviter l'apparition de résistances.

Chaque antituberculeux a une action spécifique sur une ou plusieurs populations bacillaires mais aucun n'agit sur les bacilles dormants.

Les antituberculeux sont classés en 2 catégories :

- Antituberculeux pour le traitement de la TB pharmacosensible (TB-DS), aussi appelés « antituberculeux de première ligne ».
- Antituberculeux pour la TB pharmacorésistante (TB-DR), aussi appelés « antituberculeux de deuxième ligne ». L'OMS a en outre classé ces médicaments en groupes, en se basant sur leur efficacité et innocuité.

Les schémas thérapeutiques définissent les associations d'antituberculeux utilisées et les durées de traitement prévues.

Pour plus d'informations sur les antituberculeux, voir [Annexe 10](#).

8.2 Codification standardisée des schémas thérapeutiques

8.2.1 Médicaments antituberculeux

Il existe une abréviation pour chaque antituberculeux.

Tableau 8.1 - Catégories et abréviations des antituberculeux

Catégories	Antituberculeux	Abréviations
TB pharmacosensible (médicaments de 1 ^{re} ligne)		
	Isoniazide (dose standard) Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutine Rifapentine	H R Z E Rfb P
TB pharmacorésistante (médicaments de 2 ^e ligne)		
Groupe A	Lévofloxacine ou moxifloxacine Bédaquiline Linézolide	Lfx ou Mfx Bdq Lzd
Groupe B	Clofazimine Cyclosérine ou térizidone	Cfz Cs ou Trd
Groupe C	Délamanide Ethambutol Pyrazinamide Imipénème/cilastatine ou méropénème Amikacine ou streptomycine Ethionamide ou prothionamide Sodium para-aminosalicylate ou acide para-aminosalicylique Isoniazide haute dose	Dlm E Z lpm/Cln ou Mpm Am ou S Eto ou Pto PAS H ^h
Non classés	Prétomanide	Pa

Remarques :

- L'isoniazide à haute dose ne fait pas partie du Groupe C selon la classification de l'OMS. Il est toutefois considéré dans ce guide comme un médicament du Groupe C car il est utilisé comme tel pour composer les schémas thérapeutiques de la TB-DR.
- Le prétomanide ne fait pas partie d'un groupe selon la classification de l'OMS et n'est utilisé que dans des schémas thérapeutiques standards de la TB-DR ([Chapitre 10](#)).

8.2.2 Schémas thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques sont exprimés de la façon suivante :

- Les antituberculeux sont désignés par leur abréviation.
- Si le traitement comporte 2 phases (phase initiale ou d'attaque et phase d'entretien), les phases sont séparées par une barre oblique /.
- Les lettres entre parenthèses () indiquent les associations à doses fixes (ADF).
- Les lettres qui ne sont pas entre parenthèses indiquent les médicaments monocomposés.
- Les antituberculeux de deuxième ligne sont séparés par un tiret.
- Les lettres entre crochets [] indiquent que des médicaments sont utilisés mais ne sont pas considérés comme probablement efficaces ([Chapitre 10](#)).
- Un h en exposant ^h indique que le médicament est administré à haute dose.
- Les nombres précédant les lettres indiquent la durée (en mois) du traitement ou de chaque phase.

- Un chiffre en indice et entre chevrons < > après un antituberculeux indique la durée (en mois) du traitement avec ce médicament.

Encadré 8.1 – Exemples

2(HRZE)/4(HR) : la phase d'attaque dure 2 mois avec une ADF composée de 4 médicaments ; la phase d'entretien dure 4 mois avec une ADF composée de 2 médicaments.

18Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm-[Z] : le traitement dure 18 mois avec 6 médicaments monocomposés ; Z est utilisé mais pas considéré comme probablement efficace.

4Bdq_{<6>}-Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Lzd_{<2>}/5Lfx-Cfz-Z-E : la phase d'attaque dure 4 mois mais la bédaquiline est administrée 6 mois et le linézolide seulement 2 mois ; la phase d'entretien dure 5 mois.

8.3 Médicaments de la tuberculose pharmacosensible

Tous les médicaments utilisés pour le traitement de la TB-DS sont pris 7 jours sur 7.

8.3.1 Médicaments de première ligne

Tableau 8.2 – Principales caractéristiques des antituberculeux de première ligne

Médicaments	Activité	Résistance
Isoniazide	Bactéricide	<ul style="list-style-type: none"> • Niveau élevé de résistance dans certaines régions. • Résistance croisée avec les thionamides.
Rifampicine Rifabutine Rifapentine	Bactéricide	<ul style="list-style-type: none"> • Niveau élevé de résistance à la rifampicine dans certaines régions. • Niveau élevé de résistance croisée entre rifamycines.
Ethambutol	Bactériostatique	Niveau inconnu (absence de test de sensibilité à l'éthambutol fiable).
Pyrazinamide	Faiblement bactéricide	Niveau élevé dans les régions où la résistance à la rifampicine est élevée.

Isoniazide

L'isoniazide est en général bien toléré aux doses recommandées.

Il peut provoquer : neuropathies périphériques, hépatotoxicité et réactions d'hypersensibilité. Les neuropathies périphériques peuvent être prévenues par la pyridoxine (vitamine B₆). Voir [Annexe 17](#).

Rifamycines (rifampicine, rifabutine, rifapentine)

Les rifamycines sont en général bien tolérées aux doses recommandées.

Elles peuvent provoquer : réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité et thrombocytopenie.

Les rifamycines sont de puissants inducteurs du cytochrome P450 et peuvent modifier les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments ([Annexe 19](#)).

La rifampicine est la rifamycine la plus utilisée dans le traitement de la TB-DS.

La rifabutine remplace la rifampicine chez les patients prenant certains antirétroviraux ([Annexe 19](#)).

La rifapentine n'est utilisée que dans le schéma de 4 mois 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx.

Remarque : la rifampicine et la rifapentine sont aussi utilisées dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente ([Chapitre 16](#)).

Ethambutol

L'éthambutol est en général bien toléré, y compris chez l'enfant, notamment en ce qui concerne la toxicité oculaire^[1]. La toxicité oculaire dépend de la dose et de la durée du traitement. Elle est rare lorsque l'éthambutol est utilisé pendant 2 mois aux doses recommandées.

Pyrazinamide

Le pyrazinamide est en général bien toléré, toutefois, il peut provoquer : hépatotoxicité, goutte, arthralgies et photosensibilité.

8.3.2 Autres médicaments

Deux médicaments de deuxième ligne sont également utilisés dans le traitement de la TB-DS : la moxifloxacine ([Section 8.4.1](#)) et l'éthionamide ([Section 8.4.3](#)).

Références

1. World Health Organization. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva: World Health Organization; 2014.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1

8.4 Médicaments de la tuberculose pharmacorésistante

Les médicaments utilisés pour le traitement de la TB-DR (à l'exception de la bédaquiline) sont pris 7 jours sur 7.

8.4.1 Médicaments du Groupe A

Tableau 8.3 – Principales caractéristiques des antituberculeux du Groupe A

Médicaments	Classes	Activité	Résistance
Lévofloxacine Moxifloxacine	Fluoroquinolones (FQ)	Bactéricide	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquente dans certaines régions. • Résistance croisée entre les FQ.
Bédaquiline	Diarylquinolines	Bactéricide	<ul style="list-style-type: none"> • Considérée comme rare mais en augmentation car utilisation accrue. • Résistance croisée incomplète avec la Cfz.
Linézolide	Oxazolidinones	Bactéricide	Considérée comme rare car utilisation limitée.

Fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine)

Les FQ sont en général bien tolérées.

Elles peuvent provoquer des tendinopathies et un allongement de l'intervalle QT.

La moxifloxacine est parfois utilisée à haute dose (Mfx^h) en présence d'une faible résistance aux FQ.

Bédaquiline

La bédaquiline est en général bien tolérée.

Elle peut provoquer une hépatotoxicité et un allongement de l'intervalle QT.

La bédaquiline a une longue demi-vie (5,5 mois). Par conséquent, des effets indésirables peuvent persister après l'arrêt du médicament et une résistance peut apparaître si la TB est toujours active.

La bédaquiline est métabolisée au niveau du foie par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Les médicaments qui induisent ou inhibent le CYP450 peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la bédaquiline et doivent être évités ([Annexe 19](#)).

Le degré de résistance croisée bédaquiline/clofazimine et les conséquences cliniques qui en découlent ne sont pas bien connus^{[1][2][3]}.

Linézolide

Le linézolide peut provoquer une myélosuppression, des neuropathies dose- et durée- dépendantes et une acidose lactique.

La pyridoxine (vitamine B₆) est recommandée pour tous les patients sous linézolide, même s'il n'y a pas de preuve que la pyridoxine prévienne les neuropathies dues au linézolide.

Les effets indésirables conduisent fréquemment à une réduction de la dose ou à l'arrêt du linézolide. La dose et la durée optimales du traitement ne sont pas établies.

Il existe de nombreuses interactions et toxicités additionnelles avec d'autres médicaments (p. ex. risque de syndrome sérotoninergique si le linézolide est administré avec des médicaments qui augmentent le taux de sérotonine^[4]). Toutefois, il n'est pas toujours possible d'éviter les associations (p. ex. même sous linézolide, un patient souffrant de dépression peut avoir besoin d'un antidépresseur).

8.4.2 Médicaments du Groupe B

Tableau 8.4 – Principales caractéristiques des antituberculeux du Groupe B

Médicaments	Classes	Activité	Résistance
Clofazimine	Riminophénazines Antilépreux	Probablement bactériostatique	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance croisée partielle avec la bédaquiline. • Résistance en augmentation car utilisation accrue.
Cyclosérine Térizidone	Analogues des D-alanine	Bactériostatique	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquente dans les régions où elle a été largement utilisée. • Résistance croisée complète entre les 2 médicaments.

Clofazimine

La clofazimine provoque un allongement de l'intervalle QT.

Presque tous les patients présentent une coloration rose-orangé à brunâtre de la peau et des fluides corporels. Cet effet indésirable est réversible et sans gravité.

La clofazimine a une longue demi-vie (environ 70 jours). Par conséquent, ses effets indésirables peuvent persister plusieurs semaines ou mois après l'arrêt du médicament.

Cyclosérine ou térizidone

La cyclosérine et la térizidone sont des analogues structuraux et sont utilisées aux mêmes doses.

Les deux médicaments peuvent provoquer : neurotoxicité, y compris effets indésirables psychiatriques.

Pour prévenir la neurotoxicité, la pyridoxine (vitamine B₆) doit être administrée tant que dure le traitement avec ces médicaments ([Annexe 17](#)).

8.4.3 Médicaments du Groupe C

Tableau 8.5 – Principales caractéristiques des antituberculeux du Groupe C

Médicaments	Classes	Activité	Résistance
Délamanide	Nitroimidazooxazines	Bactéricide	<ul style="list-style-type: none"> Résistance croisée potentielle avec le prétomanide. Considérée comme rare car utilisation limitée.
Ethambutol		Bactériostatique	Prévalence élevée parmi les patients TB-MDR/RR (> 49% dans certaines régions ^{[5][6]}).
Pyrazinamide		Bactéricide	Prévalence élevée parmi les patients TB-MDR/RR (> 80% dans certaines régions ^{[7][8]}).
Imipénème/cilastatine Méropénème	Carbapénèmes		Résistance croisée complète entre les carbapénèmes.
Amikacine Streptomycine	Aminosides	Bactéricide	Résistance croisée partielle entre les 2 médicaments.
Ethionamide Prothionamide	Thionamides	Faiblement bactériostatique	<ul style="list-style-type: none"> Résistance croisée complète entre les thionamides. Résistance croisée avec l'isoniazide si mutation <i>inhA</i> présente. Prévalence élevée de résistance parmi les patients TB-MDR dans certaines régions^[9].
Sodium para-aminosalicylate Acide para-aminosalicylique		Faiblement bactériostatique	Résistance fréquente dans certaines régions.
Isoniazide (haute dose)			Résistance croisée avec les thionamides si mutation <i>inhA</i> présente.

Délamanide

Le délamanide est en général bien toléré.

Il peut provoquer un allongement de l'intervalle QT ^[10].

Il est particulièrement utile en cas de maladie hépatique préexistante (pas d'hépatotoxicité signalée) et chez les patients traités par le VIH (pas d'interactions médicamenteuses significatives ou de toxicités additionnelles avec les antirétroviraux). Il est également utile pour remplacer un médicament du Groupe A ou B en cas de toxicité.

Ethambutol

Voir [Section 8.3.1](#). Une surveillance visuelle est nécessaire si l'éthambutol est administré pendant plus de 2 mois (risque de névrite optique).

Pyrazinamide

Voir [Section 8.3.1](#).

Carbapénèmes (imipénème/cilastatine, méropénème)

L'imipénème est toujours associé à la cilastatine. La cilastatine n'a pas d'activité antibactérienne, son rôle est d'inhiber une enzyme rénale qui inactive l'imipénème.

Le méropénème n'a pas besoin d'être associé à la cilastatine car il est métabolisé différemment.

Le coût élevé et la difficulté d'administration des carbapénèmes limitent leur utilisation.

Les carbapénèmes peuvent provoquer des troubles digestifs, une neurotoxicité et des réactions d'hypersensibilité.

Le méropénème doit être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans et, si possible, chez les patients épileptiques et les patients atteints de méningite tuberculeuse (risque de convulsions moindre qu'avec l'imipénème/cilastatine).

La première dose est toujours administrée dans un service de santé, pour réagir en cas d'hypersensibilité. Si les conditions le permettent, les carbapénèmes peuvent ensuite être poursuivis en ambulatoire.

L'amoxicilline/acide clavulanique est systématiquement administré avant les carbapénèmes car l'acide clavulanique prévient le développement de résistance aux carbapénèmes.

Aminosides (amikacine, streptomycine)

Les aminosides ne doivent être utilisés que si aucune alternative n'est disponible. La plupart des patients atteints de TB-DR peuvent être traités sans aminosides, y compris certains cas de TB ultrarésistante (TB-XDR).

Les aminosides sont néphrotoxiques et ototoxiques. La streptomycine est moins néphrotoxique que les autres aminosides mais sa toxicité vestibulaire est plus importante^[11]. Si un aminoside est utilisé, une surveillance étroite est indispensable (audiométrie, ionogramme et fonction rénale). Si une surveillance étroite n'est pas garantie, les aminosides ne doivent pas être utilisés.

Remarque : la kanamycine et la capréomycine ne sont plus recommandées, leur utilisation étant associée à des taux plus élevés d'échec thérapeutique et de décès^[12].

Thionamides (éthionamide, prothionamide)

L'éthionamide et le prothionamide sont utilisés aux mêmes doses. Ils peuvent provoquer : troubles digestifs, hypothyroïdie (surtout en cas d'association avec l'acide para-aminosalicylique), neuropathies et hépatotoxicité.

Chez les patients diabétiques, un ajustement des doses d'antidiabétiques peut être nécessaire.

Sodium para-aminosalicylate ou acide para-aminosalicylique

Le PAS provoque des troubles digestifs fréquents et diminue l'absorption des autres antituberculeux. Il peut aussi provoquer une hypothyroïdie, surtout en cas d'association avec un thionamide.

Isoniazide à haute dose

Voir [Section 8.3.1](#). L'utilisation de l'isoniazide à haute dose repose sur des données limitées. Les effets indésirables sont plus fréquents qu'avec l'isoniazide à dose standard. Il existe une toxicité additionnelle avec le linézolide (neuropathies) et les médicaments hépatotoxiques.

Pour prévenir les neuropathies, la pyridoxine (vitamine B₆) doit être administrée à tous les patients tant que dure le traitement ([Annexe 17](#)).

8.4.4 Médicaments non classés

Prétomanide

Le prétomanide appartient à la même classe que le délamanide et a une activité bactéricide.

Il est utilisé uniquement pour la TB-DR, dans les schémas standards BPaLM, BPaL (et BPaLC en conditions de recherche opérationnelle uniquement), voir [Chapitre 10](#).

Les schémas comprenant bédaquiline, prétomanide et linézolide peuvent provoquer : hépatotoxicité, acidose lactique, myélosuppression, neuropathies et allongement de l'intervalle QT.

Une résistance croisée est probable entre prétomanide et délamanide.

8.4.5 Autres médicaments

Amoxicilline/acide clavulanique

L'amoxicilline/acide clavulanique est administrée avant chaque dose de carbapénème.

L'acide clavulanique prévient le développement de résistance aux carbapénèmes.

Seules les formulations avec un rapport de 4:1 (p. ex. 500/125 mg) ou de 2:1 (p. ex. 250/125 mg) sont adaptées pour cette indication. Ne pas utiliser les formulations 8:1 ou 7:1.

Références

1. Camus Nimmo, James Millard, Lucy van Dorp, et al. *Population-level emergence of bedaquiline and clofazimine resistance-associated variants among patients with drug-resistant tuberculosis in southern Africa: a phenotypic and phylogenetic analysis*. Lancet Microbe 2020; 1: e165–74.
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2820%2930031-8>
2. Thi Van Anh Nguyen, Richard M Anthony, et al. *Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention*. Clinical Infectious Diseases, Volume 66, Issue 10, 15 May 2018, Pages 1625–1630.
<https://academic.oup.com/cid/article/66/10/1625/4602986>
3. Ghodousi A, Rizvi AH, Baloch AQ, et al. *Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan*. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Aug 23;63(9):e00915-19.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709449/>
4. Quinn DK, Stern TA. Linezolid and serotonin syndrome. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009;11(6):353-356.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805572/>
5. Hoek K G P, Schaaf H S, Gey van Pittius N C, van Helden P D, Warren R M. *Resistance to pyrazinamide and ethambutol compromises MDR/XDR-TB treatment*. SAMJ, S. Afr. med. j. 2009 Nov; 99(11): 785-787.
http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0256-95742009001100011&lng=en.
6. Arshad Javaid, Nafees Ahmad, Amer Hayat Khan, Zubair Shaheen. *Applicability of the World Health Organization recommended new shorter regimen in a multidrug-resistant tuberculosis high burden country*. European Respiratory Journal Jan 2017, 49 (1) 1601967.
7. Matteo Zignol, Anna S Dean, Natavan Alikhanova, et al. *Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project*. Lancet Infect Dis 2016; 16: 1185–92.
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30190-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30190-6/fulltext)
8. Kwok Chiu Chang, Wing Wai Yew, Ying Zhang. *Pyrazinamide Susceptibility Testing in Mycobacterium tuberculosis: a Systematic Review with Meta-Analyses*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Sep 2011, 55 (10) 4499-4505.
9. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, Guenther G, Guglielmetti L, Olaru ID, Oliveira O, Rumetshofer R, Veziris N, van Leth F; European MDR-TB database collaboration. *Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe*. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Oct 15;194(8):1029-1031.
10. Dooley KE, Rosencrantz SL, Conradie F, et al. *QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial*. Lancet Infect Dis. 2021.
11. British Thoracic Society. *Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease Prepared by members of the Guideline Group on behalf of the British Thoracic Society*. Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee, Thorax 2010;65:559e570.
<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/6/559.full.pdf>
12. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>, accessed 20 March 2020

8.5 Formulations des médicaments antituberculeux

Seuls des médicaments de qualité garantie doivent être utilisés. Plusieurs mécanismes, reconnus au plan international, garantissent la qualité des antituberculeux^{a, b}.

8.5.1 Associations à doses fixes

Les ADF combinent plusieurs antituberculeux (2, 3 ou 4) dans le même comprimé. Les ADF n'existent que pour les médicaments de première ligne.

Les ADF permettent une meilleure observance (moins de comprimés à prendre, moindre risque d'oubli d'un ou plusieurs médicaments).

Tableau 8.6 - Associations à doses fixes de qualité garantie

ADF	Formulations disponibles
Enfant	
HZR	H50 mg/Z150 mg/R75 mg
HR	H50 mg/R75 mg
Adulte	
EHZR	E275 mg/H75 mg/Z400 mg/R150 mg
EHR	E275 mg/H75 mg/R150 mg
HR	H75 mg/R150 mg

Remarque : lorsqu'il est nécessaire chez l'enfant, l'éthambutol est administré sous forme de comprimé monocomposé, en plus des ADF pédiatriques.

8.5.2 Médicaments monocomposés

Il existe des médicaments monocomposés de qualité garantie pour tous les antituberculeux de première ligne. Ils peuvent être utiles lorsque l'on ne peut utiliser des ADF pour une quelconque raison (p. ex. effets indésirables, interactions médicamenteuses).

Il n'existe pas d'ADF de qualité garantie pour les médicaments de deuxième ligne. Le traitement de la TB-DR est basé sur l'association de médicaments monocomposés.

8.5.3 Formulations pédiatriques

Utiliser les formulations pédiatriques dans la mesure du possible.

Des formulations pédiatriques ne sont pas disponibles pour tous les antituberculeux. Si la seule option est de manipuler des formulations pour adulte :

- Utiliser de préférence des comprimés sécables.
- S'assurer que les comprimés/gélules peuvent être coupés, broyés ou ouverts (p. ex. le principe actif peut être protégé de l'acidité gastrique par un enrobage).
- Si les comprimés doivent être broyés (ou les gélules ouvertes) une fraction de la poudre correspondant à la dose requise est mélangée à de la nourriture ou une boisson. Ces manipulations doivent être réalisées juste avant l'administration du médicament. La poudre restante doit être jetée.
- Préparer des formulations extemporanées à partir des formulations pour adulte est une alternative, toutefois, celle-ci ne peut être envisagée que si le personnel est qualifié pour assurer une préparation suivant les bonnes pratiques de préparation.

Notes

- (a) Assurance qualité :
- Système de préqualification de l'OMS : <http://apps.who.int/prequal/>
 - Autorité de réglementation rigoureuse (SRA) : <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>
- (b) Approvisionnement :
- Global Drug Facility : <https://www.stoptb.org/facilitate-access-to-tb-drugs-diagnostics/global-drug-facility-gdf>

Chapitre 9 : Traitement de la tuberculose pharmacosensible

[9.1 Introduction](#)

[9.2 Schémas thérapeutiques conventionnels](#)

[9.3 Schémas thérapeutiques alternatifs](#)

[9.4 Cas particuliers](#)

[9.5 Traitements adjuvants](#)

[9.6 Suivi des patients](#)

[9.7 Effets indésirables](#)

[9.8 Adaptation et changement de traitement](#)

[9.9 Interruption de traitement](#)

Mise à jour : Octobre 2022

9.1 Introduction

Le traitement de la tuberculose pharmacosensible (TB-DS) est indiqué :

- Lorsque la sensibilité à la rifampicine et à l'isoniazide sont confirmées par un test de sensibilité aux médicaments (DST), ou
- Si la probabilité de résistance à la rifampicine et à l'isoniazide est faible :
 - en attendant le résultat du DST pour la rifampicine et/ou l'isoniazide, ou
 - lorsque la sensibilité à la rifampicine est confirmée et que la sensibilité à l'isoniazide ne peut être testée.

La probabilité de résistance est considérée comme faible chez les patients :

- Sans antécédents de traitement antituberculeux ;
- Sans contact avec un patient atteint de TB pharmacorésistante (TB-DR) ;
- Provenant d'une région où la prévalence de la résistance est faible selon les enquêtes de pharmacorésistance.

Les patients atteints de TB-DS doivent débiter un schéma thérapeutique conventionnel basé sur les médicaments de première ligne ([Tableau 9.1](#)) ou, s'ils sont éligibles, un schéma thérapeutique alternatif ([Tableau 9.2](#)).

Tous les schémas thérapeutiques de la TB-DS sont des schémas standards.

Pour les posologies des associations à doses fixes, voir [Annexe 13](#).

Pour les posologies des médicaments monocomposés, voir [Annexe 10](#).

9.2 Schémas thérapeutiques conventionnels

Tableau 9.1 – Schémas conventionnels pour la TB-DS en fonction de la localisation de la maladie

Schémas Durée	Eligibilité
2(HRZE)/2(HR) 4 mois	Enfants > 3 mois et adolescents < 16 ans atteints de ^[1] : TB pulmonaire (TBP) <ul style="list-style-type: none">avec frottis négatif ou résultat de test Xpert « négatif », « trace », « très faible » et « faible » ou <ul style="list-style-type: none">diagnostiquée cliniquement et confinée à un lobe, sans cavernes à la radiographie pulmonaire (RP) TB extrapulmonaire (TBEP) non sévère, c.-à-d.: <ul style="list-style-type: none">épanchement pleural sans complications (p. ex. pas d'empyème, ni pneumothorax, ni fistule)TB ganglionnaire extrathoracique ou intrathoracique sans obstruction des voies respiratoires
2(HRZE)/4(HR) 6 mois	TBP et TBEP (excepté TB miliaire, méningée, osseuse ou articulaire)^[2] Adolescents ≥ 16 ans et adultes Enfants et adolescents < 16 ans non éligibles au schéma de 4 mois ou si le protocole national ne comporte pas le schéma de 4 mois.
2(HRZE)/10(HR) 12 mois	TB miliaire et méningite tuberculeuse^[3] Tous les enfants, adolescents et adultes
2(HRZE)/7-10(HR) 9-12 mois	TB osseuse et articulaire^[4] Tous les enfants, adolescents et adultes

Si les tests bactériologiques et/ou la RP ne sont pas disponibles, les enfants répondant aux critères suivants sont éligibles au schéma de 4 mois 2(HRZE)/2(HR) :

- Signes et symptômes ne nécessitant pas d'hospitalisation^a.
- TB ganglionnaire extrathoracique sans atteinte d'autres sites EP.

Si après un mois de traitement, les symptômes ont complètement disparu, poursuivre le traitement jusqu'à la fin. Si les symptômes n'ont pas complètement disparu, d'autres investigations sont nécessaires.

Si après 4 mois de traitement les symptômes n'ont pas complètement disparu et/ou s'il n'y a pas de gain de poids, des investigations supplémentaires sont nécessaires. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 6 mois si les causes de non-réponse au traitement (y compris TB-DR, non-observance du traitement ou maladie non tuberculeuse) ont été exclues ou sont peu improbables.

L'éthambutol peut être retiré des schémas thérapeutiques de 4 et 6 mois chez les enfants non-infectés par le VIH, vivant dans des régions où la prévalence du VIH et/ou de la résistance à l'isoniazide est faible et présentant une :

- TBP à frottis négatif, ou
- TB ganglionnaire extrathoracique ou intrathoracique^[5].

Pour la TB du rachis, le repos et une immobilisation par corset sont indiqués en plus du traitement médicamenteux. Pour les patients présentant un déficit neurologique ou une lésion instable de la colonne vertébrale, la chirurgie peut également être envisagée.

Notes

- (a) Signes et symptômes nécessitant une hospitalisation : signes de maladie ou détresse respiratoire sévère, malnutrition aiguë sévère, fièvre > 39 °C, pâleur extrême, agitation, irritabilité ou léthargie, etc.

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents*. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>
2. World Health Organization. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. 2017 update. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>
3. World Health Organization. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, Switzerland 2010. WHO/HTM/TB/2010.13. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf
4. S. Ramachandran, I. J. Clifton, T. A. Collyns, J. P. Watson, S. B. Pearson. *The treatment of spinal tuberculosis: a retrospective study*. INT J TUBERC LUNG DIS 9(5):541–544 © 2005 The Union. <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtl/2005/00000009/00000005/art00013?crawler=true>
5. World Health Organization. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva: WHO; 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548748>

9.3 Schémas thérapeutiques alternatifs

Tableau 9.2 – Schémas alternatifs pour la TB-DS en fonction de la localisation de la maladie

Schémas Durée	Eligibilité
2HPZ-Mfx/2HP-Mfx 4 mois	TBP et TBEP non sévère ^{[1][2]} Adolescents ≥ 12 ans et adultes remplissant tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Poids ≥ 40 kg • CD4 ≥ 100 si infectés par le VIH • Pas de résistance aux fluoroquinolones (FQ) ou vivant dans une région où la prévalence de la résistance aux FQ est faible.
6HRZ-Eto 6 mois	Méningite tuberculeuse ^[3] Enfants et adolescents de moins de 20 ans non-infectés par le VIH et sans mutation <i>inhA</i> détectée.

Schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx

- Ce schéma est une alternative aux schémas conventionnels pour la TBP et TBEP chez les patients éligibles.

- Sa mise en œuvre nécessite la réalisation d'un DST pour les FQ et un approvisionnement en rifapentine.
- Il n'existe pas d'associations à doses fixes (ADF) pour ce schéma ce qui rend la prise du traitement plus contraignante.

Schéma 6HRZ-Eto

- Des études de petite taille ont montré que la mortalité était plus faible mais les séquelles neurologiques plus fréquentes avec le schéma 6HRZ-Eto qu'avec le schéma conventionnel de 12 mois. Toutefois, aucun essai clinique n'a été réalisé pour comparer ces deux traitements^[3].
- Ce schéma à l'avantage être court et l'éthionamide pénètre mieux dans le système nerveux central que l'éthambutol.
- Sa mise en œuvre nécessite un approvisionnement en éthionamide.
- Il n'existe pas d'ADF pour ce schéma ce qui rend la prise du traitement plus contraignante.
- Les doses quotidiennes des antituberculeux dans ce schéma sont plus élevées que celles utilisées dans les autres schémas thérapeutiques :
 - isoniazide 20 mg/kg par jour (max. 400 mg)
 - rifampicine 20 mg/kg par jour (max. 600 mg)
 - pyrazinamide 40 mg/kg par jour (max. 2 g)
 - éthionamide 20 mg/kg par jour (max. 750 mg)

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2022.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>
2. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al; AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1705-1718.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2033400?articleTools=true>
3. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents*. Geneva: World Health Organization; 2022.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>

9.4 Cas particuliers

9.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes ou en âge de procréer

Femmes enceintes ou allaitantes

- Tous les antituberculeux de première ligne, sauf la rifabutine et la rifapentine, peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement^[1].
- L'isoniazide peut provoquer une neuropathie périphérique par carence en vitamine B₆ (pyridoxine) :
 - Les femmes enceintes et allaitantes doivent recevoir de la **pyridoxine** PO (10 mg une fois par jour) pendant toute la durée du traitement antituberculeux.
 - Les nouveau-nés ou nourrissons allaités doivent recevoir de la **pyridoxine** PO (5 mg une fois par jour).
- La rifampicine peut provoquer des troubles de la coagulation dus à l'augmentation du métabolisme de la vitamine K (phytoménadione) :
 - Les femmes enceintes sous rifampicine (ou rifabutine) en fin de grossesse doivent recevoir de la **phytoménadione** PO (10 mg une fois par jour) pendant les 2 semaines précédant la date présumée de l'accouchement.
 - Les nouveau-nés doivent également recevoir de la **phytoménadione** IM à la naissance (1 mg dose unique) pour prévenir une maladie hémorragique du nouveau-né.

- Les schémas thérapeutiques contenant rifapentine, moxifloxacine^[2] et éthionamide ne peuvent pas être utilisés pour traiter la TB-DS chez les femmes enceintes et allaitantes.

Femmes en âge de procréer

Chez les femmes sous contraception, les rifamycines diminuent l'efficacité des implants et des contraceptifs oraux : utiliser un dispositif intra-utérin ou un progestatif seul injectable, tout au long du traitement antituberculeux.

9.4.2 Malnutrition ou risque de malnutrition

- Les patients souffrant de malnutrition doivent recevoir des aliments thérapeutiques.
- Chez les enfants souffrant de malnutrition aiguë sévère, le traitement de 6 mois est préféré au traitement de 4 mois, jusqu'à ce que davantage de données sur l'efficacité du traitement de 4 mois chez ces patients soient disponibles.
- Une supplémentation nutritionnelle sous forme de rations alimentaires standards ou d'aliments prêts à l'emploi peut être envisagée pendant les 2 premiers mois de traitement pour les populations à risque telles que les enfants, femmes enceintes et allaitantes et personnes âgées.

9.4.3 Diabète

La TB peut déséquilibrer la glycémie chez les patients diabétiques^[3]. Il est nécessaire de renforcer la surveillance de la glycémie chez ces patients.

Les antituberculeux peuvent exacerber les complications du diabète (p. ex. la neuropathie périphérique). Eviter l'éthambutol en cas de rétinopathie diabétique préexistante.

La rifampicine peut réduire l'effet des sulfonurées (p. ex. glibenclamide, gliclazide). En revanche, les antituberculeux de première ligne n'ont pas d'interactions avec la metformine.

Si un diabète est diagnostiqué, traiter et surveiller selon les protocoles standards. A la fin du traitement antituberculeux, il est recommandé de programmer une consultation spécialisée pour évaluation complète et ajustement du traitement antidiabétique si nécessaire.

9.4.4 Insuffisance rénale

La clairance de la créatinine doit être calculée chez les insuffisants rénaux. Si elle est inférieure à 30 ml/minute, la posologie de certains antituberculeux doit être ajustée.

Pour la formule permettant d'estimer la clairance de la créatinine et les ajustements de dose en cas d'insuffisance rénale, voir [Annexe 12](#).

Références

1. World Health Organization. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care – Annex 6: Essential first line antituberculosis drugs*. 2017 update. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>
2. Wendy Carr, Ekaterina Kurbatova, et al. *Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis*. Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly. Vol. 71 / No. 8 February 25, 2022. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/pdfs/mm7108a1-H.pdf>
3. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2011). *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44698/9789241502252_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

9.5 Traitements adjuvants

9.5.1 Prophylaxie par la pyridoxine

La prophylaxie à la pyridoxine (vitamine B₆) est indiquée chez tous les patients à risque de neuropathie périphérique, c.-à-d. les femmes enceintes ou allaitantes et les patients infectés par le VIH, alcooliques chroniques, malnutris, diabétiques, ou souffrant de maladie hépatique chronique ou d'insuffisance rénale (voir [Annexe 17](#)).

9.5.2 Corticothérapie

La corticothérapie est indiquée :

- En cas de méningite^[1] ou péricardite^[2] tuberculeuse ;
- Pour le traitement et la prévention du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé à la TB (TB-IRIS). Voir [Chapitre 12](#).

L'utilisation des corticoïdes dans d'autres indications est discutée^{[3][4]}.

Tableau 9.3 – Corticothérapie

Indications	Posologie et durée
Méningite tuberculeuse	dexaméthasone IV : 0,4 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours, puis prednisolone PO : 2 mg/kg une fois par jour ; réduire progressivement en 6 à 8 semaines
Péricardite tuberculeuse	prednisolone PO Enfant : 1,5 mg/kg une fois par jour pendant 4 semaines ; réduire progressivement en 6 semaines Adulte : 60 mg une fois par jour pendant 4 semaines ; réduire progressivement en 6 semaines

Références

1. Burch Jane, Eisenhut Michael. *What effect do adjunctive corticosteroids have on mortality and disability in people with tuberculous meningitis?* Cochrane Clinical Answers 2016.
<https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.1303/full#0>
2. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, Volmink J, Majombozi D, Gumede F, Pandie S, Mayosi BM. *Interventions for treating tuberculous pericarditis.* Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 13;9(9):CD000526.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618454/pdf/CD000526.pdf>
3. Schutz C, Davis AG, Sossen B, et al. *Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy.* Expert Rev Respir Med. 2018;12(10):881-891.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293474/pdf/nihms-1514618.pdf>
4. Kadiravan T, Deepanjali S. *Role of corticosteroids in the treatment of tuberculosis: an evidence-based update.* Indian J Chest Dis Allied Sci. 2010 Jul-Sep;52(3):153-8. PMID: 20949734.

9.6 Suivi des patients

Il est nécessaire de réaliser une évaluation complète avant le début du traitement puis d'assurer un suivi pendant toute la durée du traitement, quel que soit le schéma prescrit.

Le suivi comprend :

- Évaluation de la réponse au traitement.
- Détection des effets indésirables et des problèmes d'adhérence.

Pour le calendrier des examens de suivi, voir [Annexe 14](#).

Les informations collectées lors de l'évaluation initiale et au cours du suivi doivent être notées dans le dossier du patient pour permettre la détection et l'interprétation d'éventuels changements.

9.6.1 Consultations cliniques

Consultation initiale

L'évaluation comprend :

- Signes et symptômes de TB et gravité (toux, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, essoufflement, capacité à effectuer les activités quotidiennes).
- Signes vitaux et poids.
- Comorbidités et autres facteurs de risque d'effets indésirables nécessitant une individualisation du suivi.
- Évaluation psychologique.

D'autres examens peuvent être nécessaires selon la composition du schéma prescrit ([Section 9.6.3](#)).

L'évaluation clinique doit être réalisée par un clinicien. L'évaluation psychologique doit être réalisée par du personnel spécifiquement formé si possible.

Tous les patients débutant un traitement doivent recevoir les informations nécessaires pour comprendre leur maladie et leur traitement ([Annexe 21](#)).

Consultations de suivi

Chaque consultation de suivi comprend :

- Évolution clinique, signes vitaux et poids. Les dosages doivent être adaptés au poids si nécessaire.
- Survenue d'effets indésirables.
- Adhérence au traitement ([Annexe 22](#)).
- État psychologique.

La fréquence des consultations dépend de l'état clinique du patient et de son évolution :

- Une consultation toutes les 2 semaines le premier mois puis une fois par mois s'il n'y a pas de problème particulier.
- Des consultations supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de comorbidités, effets indésirables graves ou multiples, grossesse, etc.

Les consultations doivent, si possible, coïncider avec les tests bactériologiques et autres examens.

Le clinicien doit tenir compte de toute information et préoccupation relative à la tolérance du traitement, ou à l'adhérence, signalée par le patient ou l'équipe chargée du suivi et de l'accompagnement du patient.

9.6.2 Tests bactériologiques

Pour évaluer la réponse au traitement chez les patients atteints de :

- TBP : les tests bactériologiques sont essentiels.
- TBEP : l'évaluation est basée sur l'évolution clinique. Toutefois, des tests bactériologiques sont nécessaires si le patient développe également une TBP.

Tests initiaux

Les tests initiaux sont ceux réalisés sur des échantillons prélevés juste avant le début du traitement. Ils comprennent :

- Tests moléculaires rapides (TMR) pour détecter *M. tuberculosis* et une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.
- Culture et DST phénotypique (pDST) si indiqué.

- Examen microscopique de frottis pour surveiller les progrès du traitement.

Pour plus d'informations, voir [Chapitre 3](#).

Tests de suivi

- Examen microscopie de frottis

Réaliser un examen microscopique tous les 2 mois jusqu'à la fin du traitement.

Si le traitement est efficace, la microscopie à 2, 4 et 6 mois doit être négative.

Remarques :

- Des bacilles morts peuvent persister plusieurs mois dans les crachats chez les patients dont la charge bacillaire était élevée au départ.
 - L'examen microscopique ne permettant pas de distinguer les bacilles morts des bacilles vivants, un résultat positif ne signifie pas nécessairement que le traitement a échoué.
- Tests moléculaires rapides
Les TMR ne peuvent pas être utilisés pour monitorer les progrès du traitement. Cependant, si la microscopie ou la culture est positive au 2^e mois ou plus tard, réaliser des TMR pour détecter l'apparition d'une nouvelle résistance qui n'était pas présente au départ ([Chapitre 3](#)).
 - Culture et pDST
Réaliser une culture et un pDST :
 - au 2^e mois ou plus tard si les TMR montrent une nouvelle résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide ;
 - au 4^e mois si l'examen microscopique est positif.
 Un pDST complet (c.-à-d. pour les médicaments de première et de deuxième ligne) doit être réalisé sur toute culture positive.
Remarque : les tests bactériologiques sont réalisés à la fin du mois (p. ex. à la fin du 2^e mois de traitement).

Indépendamment du calendrier ci-dessus, les TMR, la culture et le pDST doivent être réalisés si l'état clinique du patient se détériore.

Test de fin de traitement

Réaliser un examen microscopique à la fin du traitement pour confirmer le résultat de fin de traitement ([Chapitre 17](#)).

9.6.3 Autres examens

Radiographie

- RP : en cas de présomption de TBP chez l'enfant, de TBP non confirmée bactériologiquement, de présomption d'autres TB intrathoraciques, au moment du diagnostic puis si indiqué (p. ex. aggravation des symptômes respiratoires, non-réponse au traitement).
- Radiographie osseuse : pour les patients atteints de TB ostéoarticulaire ou du rachis, au moment du diagnostic puis tous les 6 mois.

Tests biologiques

Tableau 9.4 – Analyses sanguines au début et au cours du traitement

Tests	Indications
Numération-formule sanguine ^(a)	Patients infectés par le VIH sous rifabutine ou zidovudine (AZT), au départ puis une fois par mois les 2 premiers mois puis si indiqué.
Tests de la fonction hépatique ^(b)	Patients atteints d'une maladie hépatique préexistante, au départ puis une fois par mois.
Créatinine sérique ^(c)	Patients insuffisants rénaux, au départ puis si indiqué.
HbA1C et/ou glycémie	Tous les patients, au départ pour détecter le diabète. Si un diabète est diagnostiqué, surveillance selon les protocoles standards.
VIH, hépatite B et C	Tous les patients dont un statut pour le VIH et les hépatites B et C n'est pas documenté, au départ ; dépistage du VIH tous les 6 mois dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Les tests peuvent être répétés en cas d'exposition récente.
CD4 et charge virale	Patients infectés par le VIH, au départ puis tous les 6 mois.

(a) Hémoglobine, globules rouges et blancs, plaquettes.

(b) Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT). Bilirubine si élévation des enzymes hépatiques.

(c) Pour l'estimation de la clairance de la créatinine, voir [Annexe 12](#).

9.7 Effets indésirables

Le traitement rapide des effets indésirables est essentiel pour améliorer la tolérance et les résultats de traitement.

En cas d'effets indésirables mineurs, les médicaments ne doivent pas être arrêtés. Un soutien et un traitement symptomatique suffisent en général.

En cas d'effets indésirables majeurs, il peut être nécessaire d'adapter le traitement.

Tableau 9.5 – Principaux effets indésirables et médicaments probablement responsables

Effets indésirables	Médicament(s) probablement responsable(s)	Conduite à tenir
Mineurs		
Nausées, vomissements	Eto, Z	Annexe 17
Arthralgies	Z	Annexe 17
Neuropathies périphériques	H, Eto	Annexe 17
Coloration orange/rouge des urines, larmes, etc.	R, P	Informez au début du traitement qu'il s'agit d'un phénomène normal.
Majeurs		
Réactions cutanées	E, Z, R, H, P, Mfx, Eto	Annexe 17
Hépatotoxicité	Z, H, R, P, Eto	Annexe 17
Névrite optique	E	Annexe 17
Purpura thrombopénique	R, P, H, E	Annexe 17

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir [Annexe 10](#).

9.8 Adaptation et changement de traitement

9.8.1 Adaptation du traitement

L'ensemble du traitement ou un ou plusieurs médicaments peuvent être arrêtés temporairement par le clinicien en cas d'effets indésirables sévères ([Annexe 17](#)).

Une interruption de cette nature est considérée comme une adaptation du traitement, tant qu'elle ne répond pas à la définition d'un « échec du traitement » ([Chapitre 17](#)).

9.8.2 Changement de traitement

Le clinicien doit remplacer le traitement de la TB-DS par :

- Un traitement de TB résistante à l'isoniazide, lorsque les TMR ou le pDST montrent :
 - l'apparition d'une résistance à l'isoniazide ([Chapitre 11](#)) après le début du traitement, ou
 - une résistance à l'isoniazide non détectée au départ, quelle qu'en soit la raison.
- Un traitement de TB multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MDR/RR, voir [Chapitre 10](#)) dans les circonstances suivantes^[1] :
 - Apparition d'une résistance à la rifampicine après le début du traitement.
 - Résistance à la rifampicine non détectée au départ, quelle qu'en soit la raison.
 - Pas de conversion bactériologique ou réversion bactériologique ([Chapitre 17](#)).
 - Réponse clinique insuffisante au traitement chez les patients :
 - ▷ dont la TB n'est pas bactériologiquement confirmée (p. ex. TB miliaire, certaines formes de TBEP, TB chez l'enfant).

- dont la TB est bactériologiquement confirmée, lorsque la réponse bactériologique ne peut être évaluée ou que le résultat n'est pas concluant.

Les changements de traitement ci-dessus répondent à la définition d'un « échec du traitement » sauf si le changement est dû à une résistance non détectée au départ^[1] ([Chapitre 17](#)).

Références

1. World Health Organization. *Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions*, 17-19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195>

9.9 Interruption de traitement

Une interruption du traitement peut provoquer l'apparition de nouvelles résistances.

Les problèmes d'interruption de traitement par le patient (p. ex. arrêt de certains médicaments, interruption récurrente du traitement) doivent être identifiés et résolus (renforcement des mesures d'accompagnement du patient, prise en charge des effets indésirables si nécessaire).

L'interruption de l'ensemble du traitement pendant 2 mois consécutifs ou plus répond à la définition de patient « perdu de vue » ([Chapitre 17](#)).

Tableau 9.6 – Prise en charge des patients ayant interrompu leur traitement

Durée du traitement avant l'interruption	Durée de l'interruption	Prise en charge
< 1 mois	< 2 semaines	Reprendre le traitement au point où il a été interrompu. Les doses non prises pendant l'interruption doivent être rattrapées pour terminer le traitement.
	2-7 semaines	Recommencer le traitement ou réaliser des TMR (voir ci-dessous) en fonction de l'évolution clinique du patient.
	≥ 8 semaines	Réaliser des TMR : <ul style="list-style-type: none"> • si pas résistance, recommencer le traitement. • si résistance, commencer un traitement contre la TB-DR.
≥ 1 mois	< 2 semaines	Reprendre le traitement au point où il a été interrompu. Les doses non prises pendant l'interruption doivent être rattrapées pour terminer le traitement.
	≥ 2 semaines	Réaliser des TMR : <ul style="list-style-type: none"> • si pas résistance, recommencer le traitement. • si résistance, commencer un traitement contre la TB-DR.

Pour les patients sous traitement de 6 mois, ayant reçu un traitement adéquat pendant 4 mois ou plus, dont le frottis est négatif au retour, dont l'état clinique est satisfaisant et chez qui aucune résistance n'est détectée, la reprise du traitement doit être décidée au cas par cas.

S'il n'est pas possible d'avoir un DST (p. ex. TB miliaire, certaines formes de TBEP, TB chez l'enfant), la décision de reprendre le traitement de la TB-DS ou de changer pour un traitement de TB-DR repose sur une évaluation clinique et radiologique.

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

[10.1 Conception des schémas thérapeutiques pour la TB-MR](#)

[10.2 Sélection des antituberculeux pour le traitement de la TB-MR](#)

[10.3 Construction d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR](#)

[10.4 Durée du traitement de la TB-MR](#)

[10.5 Suivi des patients traités pour une TB-MR](#)

[10.6 Prise en charge des effets indésirables des traitements de deuxième ligne](#)

[10.7 Place de la chirurgie](#)

[10.8 Prise en charge des échecs de traitement et soins palliatifs](#)

[10.9 Situations particulières dans la TB-MR](#)

[10.10 Traitement de la TB ultrarésistante \(TB-UR\)](#)

10.1 Conception des schémas thérapeutiques pour la TB-MR

Principes généraux pour la conception d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR^[1] :

- Dans sa phase d'attaque, le traitement comporte au moins quatre médicaments principaux des Groupes 2 à 4 « probablement efficaces », y compris un médicament injectable – plus du pyrazinamide.
- En l'absence de preuve de l'efficacité d'un médicament, celui-ci peut être inclus dans le traitement mais ne doit pas être compté comme un des quatre médicaments principaux.
- Un antituberculeux est considéré comme « probablement efficace » si :

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

Références

1. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. 2011 Update. Geneva, Switzerland 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

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

Voir référence ^[1]

Groupe 1 (médicaments oraux de première ligne)

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

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

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

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

Groupe 2 (médicaments injectables)

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

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

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

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

Groupe 3 (fluoroquinolones)

D'après les études réalisées sur l'animal et *in vitro*, les fluoroquinolones les plus actives sont, par ordre décroissant : moxifloxacine > lévofloxacine > ofloxacine^{[2][3]}.

Ce guide recommande de ne pas utiliser l'ofloxacine (fluoroquinolone de deuxième génération) en raison de sa moindre activité sur le bacille comparée aux autres fluoroquinolones du Groupe 3 et parce qu'une résistance à la famille des fluoroquinolones peut se développer plus facilement lorsque celle-ci est utilisée. La ciprofloxacine (fluoroquinolone de deuxième génération) ne fait pas partie du Groupe 3 et ne doit jamais être utilisée pour traiter une TB (sensible ou pharmacorésistante) en raison de son efficacité médiocre contre le bacille^[4].

Les fluoroquinolones de troisième génération (lévofloxacine et moxifloxacine) peuvent avoir une certaine efficacité sur les souches résistantes à l'ofloxacine^[5].

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

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

Groupe 4 (médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne)

L'éthionamide et le prothionamide sont considérés comme les médicaments les plus puissants du Groupe 4^[6]. Il faut noter qu'il existe une résistance croisée entre les thioamides et l'isoniazide. Si le gène *inhA* est détecté chez le patient, l'éthionamide (ou le prothionamide) peut être inclus dans le traitement mais il n'est pas compté comme un médicament probablement efficace.

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

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

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

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

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

Bédaquiline^{a[7][8][9]} : la bédaquiline est une diarylquinoline ayant une activité bactéricide. Ce nouveau médicament a été enregistré par la Food and Drug Administration américaine en décembre 2012^b pour le traitement des patients atteints de TB-MR sans autres options thérapeutiques. La bédaquiline est recommandée en cas de résistance aux fluoroquinolones ou lorsqu'il est impossible d'inclure quatre médicaments efficaces des Groupes 2 à 4 dans le schéma thérapeutique. La dose chez l'adulte est de 400 mg par jour en une prise pendant 2 semaines puis 200 mg 3 fois par semaine pendant 22 semaines. Ce médicament n'est pas encore recommandé chez l'enfant et la femme enceinte. Ses principaux effets indésirables sont des nausées, arthralgies, céphalées et une prolongation de l'intervalle QT. La prolongation de l'intervalle QT peut provoquer une arythmie cardiaque et une mort subite. Un électrocardiogramme (ECG) initial et une surveillance régulière de l'ECG au cours du traitement sont indispensables. La prolongation de l'intervalle QT est plus marquée en cas d'association avec la clofazimine. L'association de la bédaquiline avec d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT (moxifloxacine, ondansétron, etc.) doit être évitée ou étroitement surveillée. La bédaquiline ne doit pas être associée aux rifamycines et à certains anti-rétroviraux (se référer au [Chapitre 12](#)). La bédaquiline n'est pas enregistrée dans la plupart des pays les plus touchés par la TB-MR et seulement disponible à travers l'usage compassionnel ([Annexe 11](#)).

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

Linézolide : le linézolide a une bonne activité *in vitro* et selon des études chez l'animal. Il existe également de nombreux rapports et études de séries de cas de TB-MR et TB-UR^{[10][11][12][13][14][15][16][17]} et une étude récente montrant son efficacité dans le traitement de la TB-UR^[18]. Ces effets indésirables (p.ex. aplasie médullaire et neuropathies périphériques irréversibles) sont nombreux. Il est actuellement très cher.

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

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

Isoniazide à forte dose : l'isoniazide à forte dose (16 à 20 mg/kg/jour) peut être utilisé comme médicament du Groupe 5 en présence de résistance à de faibles concentrations d'isoniazide^[19] (> 1% de bacilles résistants à 0,2 microgrammes/ml d'isoniazide mais sensibles à 1 microgramme/ml). L'isoniazide n'est pas recommandé en cas de résistance à des doses élevées (> 1% de bacilles résistants à 1 microgramme/ml d'isoniazide)^[20] ou de mutation du gène katG (voir LPA, Chapitre 3, [Section 3.4.2](#)).

Remarques :

- **Gatifloxacine** (Groupe 3) : son efficacité contre la TB est similaire à celle de la moxifloxacine. Toutefois, elle est associée à des hypo/hyperglycémies sévères et à l'appariation de diabète. Par conséquent, son usage n'est pas recommandé.
- **Térizidone** (Groupe 4) : on ignore si ce médicament est aussi efficace que la cyclosérine. Par conséquent, ce guide recommande d'utiliser la cyclosérine plutôt que la térizidone.
- **Imipénème/cilastatine** et **méropénème** (Groupe 5) : ces bêta-lactamimes/carbapénèmes sont uniquement administrées par voie intraveineuse en deux perfusions par jour. En raison de leur coût et difficulté d'administration, ces médicaments ne sont pas communément utilisés dans les contextes où les ressources sont limitées. Le méropénème est préféré chez l'enfant car mieux connu. Le méropénème peut être associé à des doses orales d'acide clavulanique. Ces médicaments sont habituellement utilisés pendant deux mois après la conversion.
- **Clarithromycine** (Groupe 5) : ce médicament est inclus dans certains manuels^[21] mais les preuves de son efficacité dans la TB-MR sont minimales. Il peut avoir un effet synergique sur les antituberculeux de première ligne avec une efficacité intracellulaire accrue contre *M. tuberculosis*. En l'attente d'informations complémentaires sur son efficacité dans le traitement de la TB-MR, son utilisation n'est pas recommandée.
- **Thioacétazone** (Groupe 5) : son efficacité dans le traitement de la TB est bien établie. Toutefois, elle appartient au Groupe 5 car son rôle dans le traitement de la TB-MR n'est pas clairement établi. Elle est associée à une résistance croisée avec certains autres antituberculeux (Chapitre 8, [Section 8.5](#)) et son activité bactériostatique est globalement faible. Elle est contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH^[22] en raison de ses effets indésirables sévères (syndrome de Stevens-Johnson et décès). L'incidence du syndrome de Stevens-Johnson est plus élevée chez les personnes d'origine asiatique. Pour toutes ces raisons, la thioacétazone est rarement utilisée en tant que médicament du Groupe 5. En l'attente d'informations complémentaires sur son rôle dans le traitement de la TB-MR, son utilisation n'est pas recommandée.

Notes

- (a) La bédaquiline est relativement bien tolérée. L'expérience et les données sur son utilisation sont limitées. Dans une étude randomisée en double-aveugle, il y a eu un nombre accru de décès dans le bras recevant la bédaquiline. Bien qu'il n'ait pas été établi de lien direct entre ces décès et le médicament, la possibilité que l'utilisation de la bédaquiline puisse majorer le risque de décès n'est pas exclue. Les risques et bénéfices du médicament doivent être expliqués clairement au patient.
- (b) <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfddocs/label/2012/204384s000lbl.pdf>

Références

1. Dooley KE, Mitnick CD, DeGroot MA, et al. and on behalf of the Efficacy Subgroup, RESIST-TB. Old Drugs, New Purpose: Retooling Existing Drugs for Optimized Treatment of Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(4):572-81.
2. Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. *In vitro* and *in vivo* activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(4): 1022-5.
3. Baohong JI, Nacer L, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset JH. *In vitro* and *in vivo* activities of moxifloxacin and cinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2006-2069.
4. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs*. 2007;67(14):2077-99.
5. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, Lee J. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1476-81.
6. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. 2011 Update. Geneva, Switzerland 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
7. US FDA. Highlights of prescribing information. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/Package_insert_bedaquiline.pdf
8. World Health Organization. Interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB. Geneva, 2013.

<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/index.html>

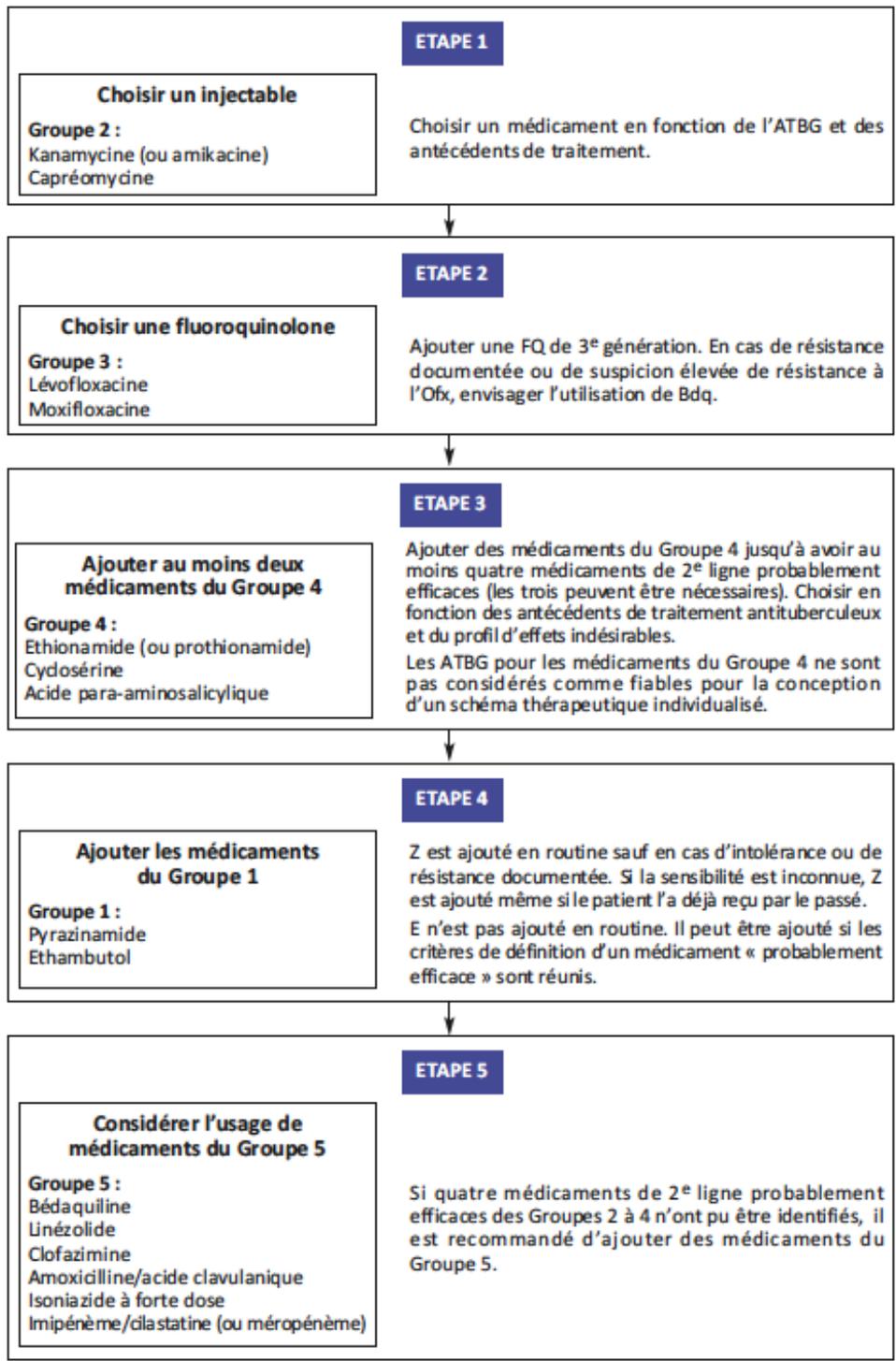
9. Sundari Mase, Terence Chorba, Philip Lobue, Kenneth Castro. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. MMWR Recommendations and Reports, October 25, 2013 / 62(rr09);1-12.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6209a1.htm>
10. Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, Jacquette G, Harkin T, Rom WN. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis. Chest 2008;134:187-92.
11. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2005;56:180-5.
12. Park IN, Hong SB, Oh YM, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2006;58:701-4.
13. Schecter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 2010;50:49-55.
14. G Sotgiu, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. ERJ April 10, 2012.
15. H. Cox, N. Ford: Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2012; 16: 447-454.
16. Singla R, Caminero JA, Jaiswal A, et al. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. Eur Respir J 2012; 39: 956-962.
17. Chang KC, Leung CC, Daley CL. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 502-503.
18. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug- Resistant Tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508-18.
19. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, et al. A randomized controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 12(2): 139-145.
20. Rom WN, Garay S, Eds. Tuberculosis. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 751.
21. Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
22. Nunn PP, Kibuga D, Gathua S, et al. Thiacetazone commonly causes cutaneous hypersensitivity reactions in HIV positive patients treated for tuberculosis. Lancet 1991; 337: 627-630.

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

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

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

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



Encadré 10.1 - Exemples de conception de schémas de traitement de la TB-MR

Exemple 1 - Patient ne s'améliorant pas sous traitement de première ligne

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

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

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

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

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

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

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

Remarque :

Un traitement alternatif plus court, de 9 mois (4 Km-Gfx-Pto-Cfz-H haute dose-ZE/5 Gfx-Cfz-ZE)^a a montré une bonne efficacité dans une étude conduite au Bangladesh^[1]. Des adaptations sont réalisées dans certains pays d'Afrique de l'Ouest^[2] avec le remplacement de la gatifloxacine par de la moxifloxacine et l'extension du traitement à 12 mois. A ce jour, ce schéma thérapeutique est considéré comme expérimental^[3].

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

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

Notes

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

Références

1. A Van Deun, Aung Kya Jai Maug, Md Abdul Hamid Salim, Pankaj Kumar Das, Mihir Ranjan Sarker, P Daru, and HL Rieder: Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis Am J Respir Crit Care Med Vol 182. pp 684–692, 2010.
<http://ajrccm.atsjournals.org/content/182/5/684.full.pdf>
2. F Kassa, D Affolabi, G Ade, S Anagonou, M Gninafon, A Trébucq. Successful 12-month treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients in Benin National TB Programme, Ministry of Health, Cotonou, Benin. Abstract PC-728-16 International U presented at the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Conference, Kuala Lumpur, Malaysia. November 2012.
3. World Health Organization. The use of short regimens for treatment of multidrug-resistant tuberculosis.
http://www.who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/en/

10.4 Durée du traitement de la TB-MR

10.4.1 Phase d'attaque

La durée de la phase d'attaque est guidée par la culture. Le traitement injectable doit durer au moins 8 mois^[1] et au moins 4 mois après la conversion de la culture.

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

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

10.4.2 Durée totale du traitement

La durée du traitement est guidée par la culture. Il est recommandé de poursuivre le traitement au moins 20 mois^[1] et au moins 18 mois après négativation de la culture.

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

Références

1. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis. 2011 Update. Geneva, Switzerland 2011.

10.5 Suivi des patients traités pour une TB-MR

Tableau 10.1 - Surveillance systématique

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

	suivre normalement la conversation.
Tests visuels	Pour les patients sous traitement de longue durée avec E ou Lzd, test d'Ishihara (test détectant une confusion des couleurs). A réaliser en début de traitement car une certaine proportion de la population souffre de troubles de la vision des couleurs. 1 fois par mois si le patient est sous Lzd.
Consultation psycho-sociale	En début de traitement, par un personnel formé, puis à la demande durant le traitement. Référer à un psychiatre si nécessaire.
ECG	Patients sous Bdq : ECG avant le début du traitement, à 2 semaines, puis chaque mois.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pour la prise en charge spécifique des effets indésirables les plus fréquents, se référer à l'[Annexe 17](#).

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

10.7 Place de la chirurgie

La chirurgie peut être envisagée mais uniquement si des installations chirurgicales optimales et des chirurgiens thoraciques formés sont disponibles.

Les unités chirurgicales spécialisées doivent mettre en place des mesures spécifiques de prévention des infections nosocomiales, car la chirurgie thoracique, la ventilation mécanique et la kinésithérapie post-opératoire génèrent de grandes quantités de matières infectieuses et aérosols.

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

L'intervention chirurgicale la plus fréquente chez les patients atteints de TB-MR est la résection d'une partie ou de la totalité du poumon. L'analyse de séries de cas suggère que la résection chirurgicale peut être efficace et sûre si elle est réalisée dans des conditions appropriées^{[1][2]}. La chirurgie est considérée comme un complément au traitement médicamenteux et semble bénéfique si des chirurgiens thoraciques entraînés et d'excellents soins post-opératoires sont disponibles^[3]. Elle n'est pas indiquée chez les patients ayant une atteinte pulmonaire bilatérale étendue.

La résection chirurgicale doit être programmée de manière à offrir au patient les meilleures chances de guérison et le moindre risque de complications possible. Ainsi, le moment de la chirurgie peut être plus tôt au cours de la maladie, lorsque le risque de morbidité et de mortalité sont plus faibles, par exemple, lorsque la maladie est encore localisée à un poumon ou un lobe. De plus, en cours de traitement, il existe une «fenêtre» où la charge bacillaire diminue sous la pression des antituberculeux, qui peut être enregistrée par une diminution ou même une disparition des mycobactéries dans le frottis et/ou la culture. Cette «fenêtre» est le meilleur moment pour la chirurgie. Il est essentiel d'opérer avant que la charge bacillaire ne commence à monter. Le meilleur moment pour la chirurgie se situe généralement entre 2 et 6 mois après le début du traitement^{[3][4][5]}. La chirurgie ne doit pas intervenir trop tard dans le traitement et ne doit pas être considérée comme un dernier recours.

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

Références

1. Francis RS, Curwen MP. Major surgery for pulmonary tuberculosis: final report. A national survey of 8232 patients operated on from April 1953 to March 1954 and followed up for five years. *Tubercle* 1964; supplement 45: 5-79.
2. ED Chan, V Laurel, MJ Strand, JF Chan, Mai-Lan N. Huynh, M Goble, and MD Iseman: Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1103–1109. <http://ajrccm.atsjournals.org/content/169/10/1103.long>
3. Pomerantz, B., Cleveland, J., Olson, H., Pomernatz, M. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 121(3): 448-53.
4. Somocurcio J, Sotomayor A, Shin S et al. Surgical Therapy for Patients with Drug-Resistant Tuberculosis: Report of 121 Cases Receiving Community- Based Treatment in Lima, Peru. *Thorax* published online 23 Aug 2006.
5. Kim H, Kang C, Kim Y et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 576–580.

10.8 Prise en charge des échecs de traitement et soins palliatifs

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

L'utilisation de médicaments antituberculeux nouvellement développés et disponibles pour usage compassionnel ([Annexe 18](#)) est encouragée. Certains de ces médicaments sont en attente d'approbation (delamanide) en 2013.

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

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

Les mesures de soutien peuvent comprendre :

- Soulagement des symptômes respiratoires : l'oxygène doit être utilisé en cas d'essoufflement ; les corticoïdes (prednisolone) sont utiles en cas d'insuffisance respiratoire sévère ; la codéine aide à contrôler la toux.
- Identification, évaluation et traitement de la douleur : selon les recommandations standard (non opioïdes/opioïdes faibles/opioïdes forts, adaptés au niveau de la douleur).
- Tous les médicaments adjuvants nécessaires doivent être utilisés.
- Les patients en mauvais état nutritionnel doivent recevoir un soutien nutritionnel.
- Chez les patients très affaiblis ou grabataires, des soins de confort et visant à prévenir les complications doivent être entrepris. Les changements réguliers de position chez les patients alités permettent de prévenir les escarres de décubitus. Une aide pour la toilette et l'hygiène buccale améliore le confort du patient tout en prévenant les infections cutanées.
- Des troubles tels que l'anxiété ou la dépression dus à la maladie prolongée, la séparation d'avec la famille, les conditions de vie difficiles, etc. doivent être pris en compte lorsqu'ils sont présents. Le patient ainsi que la famille peut avoir besoin de soutien.
- Les problèmes sociaux potentiels doivent également être abordés. Si nécessaire, des soins à domicile doivent être proposés aux familles qui le souhaitent. Des chambres d'hospitalisation pour les patients en fin de vie doivent être disponibles lorsque ces patients ne peuvent être pris en charge à domicile.

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

10.9 Situations particulières dans la TB-MR

10.9.1 Femmes enceintes

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

- L'objectif principal du traitement est la conversion des cultures afin de protéger la santé de la mère et de l'enfant avant et après la naissance.
- Si la patiente est très stable avec une maladie minimale, le traitement peut être reporté. Il est débuté à partir du deuxième trimestre avec 3 ou 4 médicaments connus pour être sûrs durant la grossesse et actifs sur la souche infectante. Part

contre, le traitement doit souvent être débuté immédiatement en cas de maladie sévère ou modérée, en expliquant les risques et bénéfiques à la mère.

- Les aminosides sont contre-indiqués. Si un médicament injectable est nécessaire, la capréomycine est la seule option car il existe des données sur sa sécurité d'utilisation pendant la grossesse.
- L'éthionamide et le prothiomanide doivent être évités en raison de données suggérant une tératogénicité chez l'animal.
- Les fluoroquinolones sont considérées comme acceptables malgré des données limitées. – La moxifloxacine, l'acide para-aminosalicylique, la cyclosérine et l'amoxicilline/acide clavulanique constitue un traitement initial approprié, avec éventuellement la capréomycine en cas de maladie avancée (lésions parenchymateuses étendues ou mise en jeu du pronostic vital).
- Si certains médicaments n'ont pas été inclus dans le schéma thérapeutique en raison de la grossesse, ceux-ci peuvent être rajoutés en post-partum s'il est nécessaire de faire un traitement plus complet.

L'enfant doit recevoir le BCG à la naissance.

10.9.2 Femmes allaitantes

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

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

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

10.9.3 Femmes en âge de procréer

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

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

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

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

10.9.4 Enfants

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

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

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

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

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

10.9.5 Tuberculose extrapulmonaire pharmacorésistante

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

Si le patient présente des symptômes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central, le schéma thérapeutique doit inclure des médicaments pénétrant bien le liquide céphalorachidien (LCR)^{[1][2]} :

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

10.9.6 Insuffisance rénale

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

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

Références

1. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculous drugs. Clin Pharmacokinet 1985;10:532-534.
2. Daley CL. Mycobacterium tuberculosis Complex. In: Antimicrobial Therapy and Vaccines. Yu VL, Merigan Jr, TC, Barriere, SL, editors., Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999; pp. 531-536.

10.10 Traitement de la TB ultrarésistante (TB-UR)

La TB-UR est beaucoup plus difficile à traiter que la TB-MR et extrêmement difficile à traiter chez les patients infectés par le VIH^{[1][2]}. Il n'existe actuellement aucun rapport sur des patients infectés par le VIH rapidement diagnostiqués TB-UR et placés sous traitement adéquat. En revanche, il existe quelques rapports de cohortes de patients VIH-négatifs montrant des taux guérison dépassant les 50%^{[1][3]}.

Il existe peu de données sur les différentes approches cliniques dans la TB-UR. La prise en charge d'un patient atteint de TB-UR (diagnostic confirmé ou presque certain) est la suivante^{[4][5]} :

- 1 - Envisager une utilisation plus longue du médicament injectable (12 mois voire le traitement complet). Si la souche du patient est résistante à tous les injectables, utiliser un injectable qui n'a jamais été utilisé chez ce patient^a.
- 2 - Utiliser une fluoroquinolone de troisième génération comme la moxifloxacine. Le bénéfice potentiel de la moxifloxacine doit être évalué par rapport au risque accru de prolongation de l'intervalle QT si elle est associée à la bédaquiline.

3 - Utiliser tous les médicaments du Groupe 4 qui n'ont pas été utilisés de manière extensive lors un traitement antérieur ou tout médicament susceptible d'être efficace.

4 - Utiliser deux ou plusieurs médicaments du Groupe 5. Ajouter la bédaquiline. Penser à l'isoniazide à forte dose si le faible niveau résistance est documenté ou si aucune mutation du gène katG n'est détectée.

5 - Utiliser tous les médicaments du Groupe 1 susceptibles d'être efficaces.

6 - Envisager la chirurgie si la maladie est localisée.

7 - Envisager l'usage compassionnel de nouveaux agents ([Annexe 11](#)).

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

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

Exemple :

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

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

Le schéma recommandé est :

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

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

Notes

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

Références

1. Migliori GB et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany [letter]. In: Emerging Infectious Diseases [serial on the Internet], May 2007.
2. Jeon CY, Hwang SH, Min JH, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. Clin Infect Dis. 2008 Jan 1;46(1):42-9.
3. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2006, 55(11):301–305.
4. US FDA. Highlights of prescribing information. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/Package_insert_bedaquiline.pdf
5. Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402). http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf

Chapitre 11 : Traitement de la tuberculose mono- et polyrésistante aux médicaments (TB-PR)

[11.1 Schémas thérapeutiques](#)

[11.2 Algorithmes de traitement pour la TB-PR](#)

11.1 Schémas thérapeutiques

11.1.1 Choix du schéma thérapeutique

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

Tableau 11.1 - Profil de résistance et schémas thérapeutiques recommandés

Sens. = sensible ; Rés. = résistant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Culture- : compléter le PR Schéma C.

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

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

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

Références

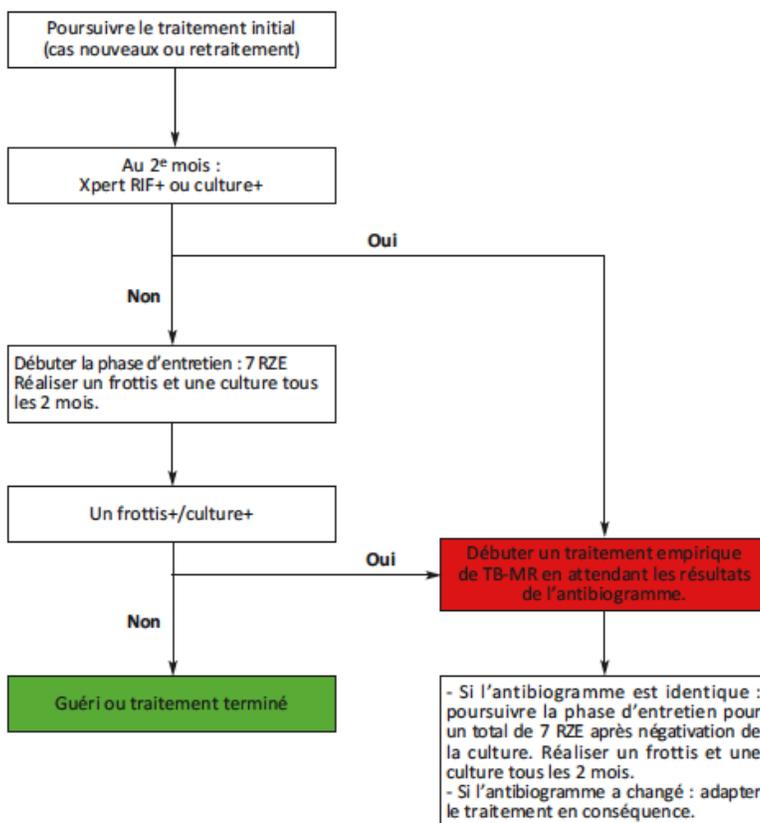
1. Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour 2008. (WHO/HTM/TB/2008.402). http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
2. Francis J. Curry National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

11.2 Algorithmes de traitement pour la TB-PR

PR schéma A

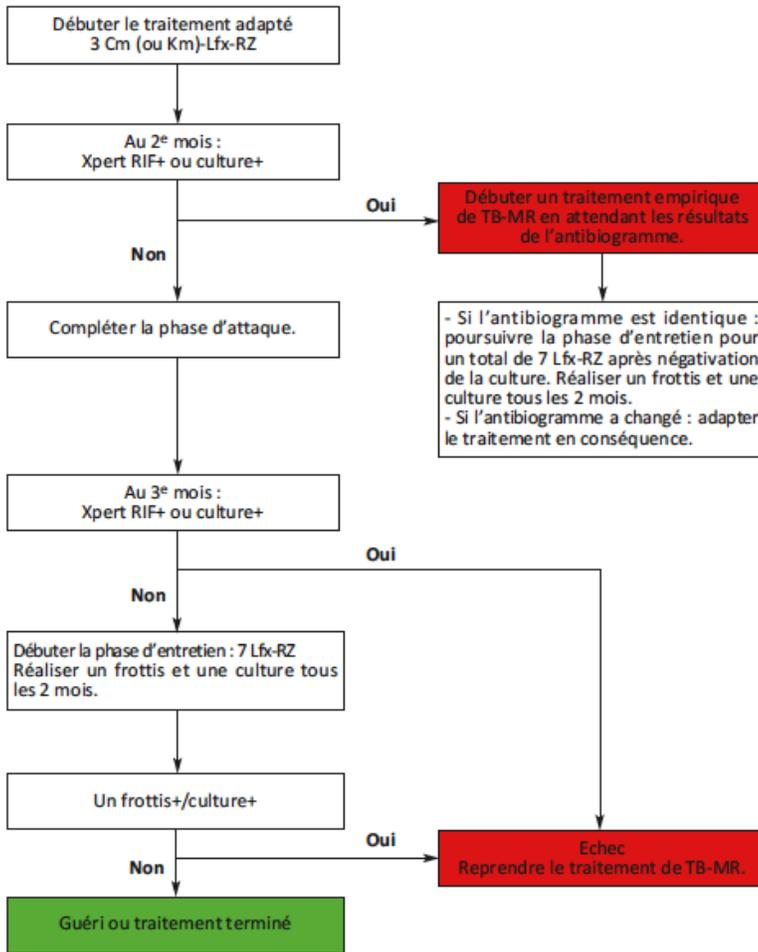
PR SCHEMA A
Résistance à H (+/- S)

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

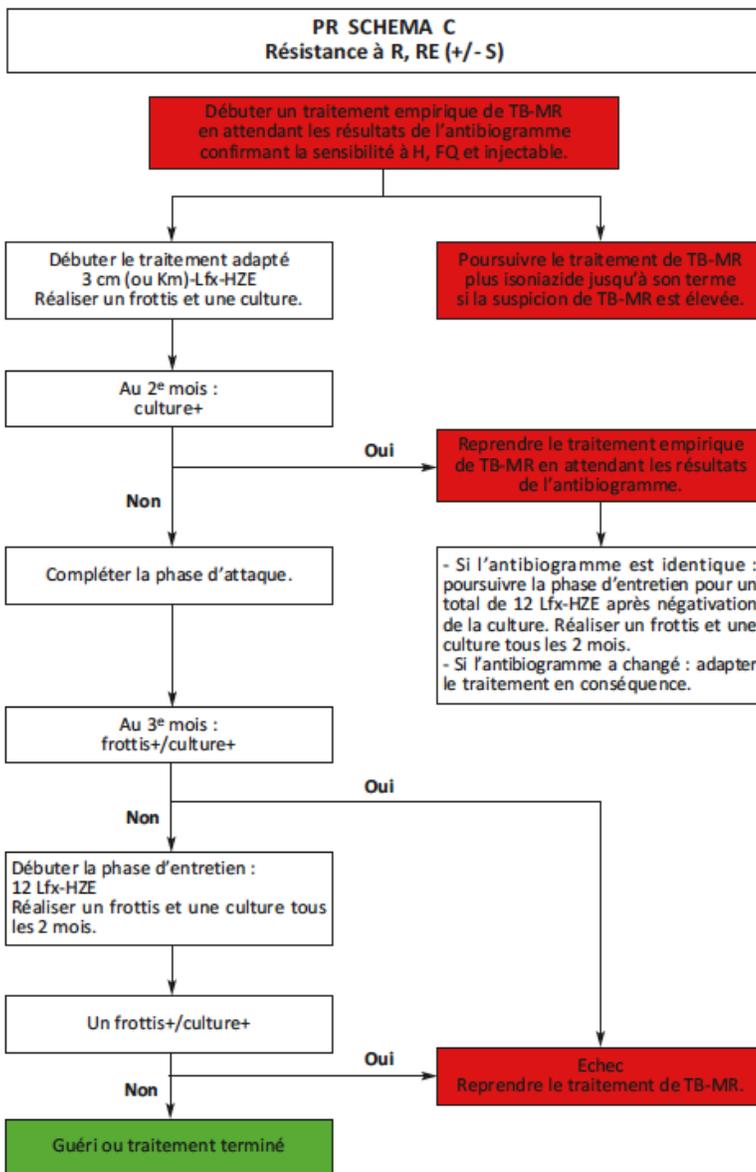


PR schéma B

PR SCHEMA B
Résistance à HE (+/- S)



PR schéma C



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

[12.1 Dépistage du VIH chez les patients tuberculeux \(cas connus et suspects\)](#)

[12.2 Prévention des infections opportunistes](#)

[12.3 Régimes thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH](#)

[12.4 Traitement concomitant de la TB et du VIH](#)

[12.5 Interactions médicamenteuses](#)

[12.6 Toxicités additives des antituberculeux et antirétroviraux](#)

[12.7 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire \(IRIS\)](#)

[12.8 Co-infection TB-VIH chez l'enfant](#)

[12.9 Co-infection TB-VIH chez la femme enceinte](#)

[12.10 Infection par le VIH et TB pharmacorésistante](#)

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

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

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

12.2 Prévention des infections opportunistes

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

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

12.3 Régimes thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH

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

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

12.4 Traitement concomitant de la TB et du VIH

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

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

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

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

Le traitement ARV de première ligne doit comporter 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse (NNRTI). Parmi les NNRTI, utiliser de préférence l'éfavirenz (EFV) chez les patients débutant un traitement antirétroviral au cours du traitement antituberculeux. Il y a moins d'interactions entre l'EFV et les rifamycines qu'entre les rifamycines et les autres NNRTI. Le NRTI de choix pour le traitement de première ligne est le ténofovir (TDF), associé à la lamivudine (3TC) ou l'emtricitabine (FTC). Si le TDF n'est pas disponible, préférer la zidovudine (AZT) à la stavudine (d4T) en raison des effets indésirables à long terme.

En résumé, chez les adultes et adolescents :

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

Références

1. Abdool Karim SS et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. (SAPIT Study). N Engl J Med 2011 Oct 20; 365:1492.
2. Havlir DV et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. (STRIDE Trial - ACTG A5221). N Engl J Med 2011 Oct 20; 365:1482.
3. Blanc F-X et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. (CAMELIA Trial). N Engl J Med 2011 Oct 20; 365:1471.

12.5 Interactions médicamenteuses

12.5.1 Antituberculeux et antirétroviraux

Rifamycines et antirétroviraux

En raison de l'effet inducteur enzymatique des rifamycines, des interactions rifamycines- NNRTI et rifamycines-inhibiteurs de la protéase (IP) sont prévisibles chez les patients sous ARV.

Pour les associations possibles entre ARV et rifamycines, se référer au Tableau 12.1.

Patients sous NVP au moment du diagnostic de la TB :

- Si la rifabutine est disponible, donner HZE-Rfb pendant 2 mois puis H-Rfb pendant 4 mois.

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

Patients sous IP :

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

Tableau 12.1 - Associations ARV et rifamycines

	Rifampicine	Rifabutine
NNRTI		
Névirapine (NVP)	Ne pas associer sauf si la Rfb n'est pas disponible et qu'il n'existe pas d'alternative.	Rfb : 300 mg/jour NVP : dose habituelle
Efavirenz (EFV)	Association possible. R : dose habituelle EFV : 600 mg/jour	–
NRTI		
Abacavir (ABC)	Association possible sans adaptation de dose.	–
Didanosine (ddl)		
Lamivudine (3TC)		
Stavudine (d4T)		
Zidovudine (AZT)		
Ténofovir (TDF)		
IP		
Indinavir (IDV)	Ne pas associer	Rfb : 300 mg/jour IDV : 1 g toutes les 8 heures
Nelfinavir (NFV)	Ne pas associer	Rfb : 300 mg/jour NFV : dose habituelle
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Association possible si la Rfb n'est pas disponible. LPV/r : doubler la dose de LPV/r (800mg/200 mg deux fois par jour) R : dose habituelle	Rfb : 150 mg/jour ^[1] LPV/r : dose habituelle
Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)	Ne pas associer	Rfb : 150 mg 3 fois par semaine ^[2] ATZ/r : dose habituelle

Bédaquiline et antirétroviraux ^{[3][4]}

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

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

n'est donc pas recommandée.

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

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

ou

2) 3 NRTI : p.ex. AZT/3TC/ABC.

Fluoroquinolones et didanosine

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

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

12.5.2 Autres interactions médicamenteuses

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

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

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

Notes

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

Références

1. Suhashni Naiker, C Conolly, L Weisner, D Phillips, A Harries, C Lienhardt, H McIlhleron, and A Pym. Pharmacokinetic Evaluation of Different Rifabutin Dosing Strategies in African TB Patients on Lopinavir/ritonavir-based ART. CROI 2011 Paper # 650. <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/41692.htm>
2. Zhang J, Zhu L. Determination of rifabutin dosing regimen when administered in combination with ritonavir-boosted atazanavir" J Antimicrob Chemother. 2011 Jun 28.
3. Sundari Mase, Terence Chorba, Philip Lobue, Kenneth Castro. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. MMWR Recommendations and Reports, October 25, 2013/62(rr09);1-12.
4. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jun;57(6).

12.6 Toxicités additives des antituberculeux et antirétroviraux

Les principales toxicités potentielles communes aux antituberculeux et ARV sont :

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

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

Points importants :

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

Pour les toxicités additives potentielles des ARV et des antituberculeux, se référer à l'[Annexe 19](#).

12.7 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

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

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

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

L'IRIS survient dans deux circonstances :

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

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

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

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

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

12.8 Co-infection TB-VIH chez l'enfant

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

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

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

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

12.9 Co-infection TB-VIH chez la femme enceinte

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

- Parmi les NRTI, préférer le TDF qui peut être utilisé pendant toute la durée de la grossesse.
- L'utilisation de l'EFV est considérée comme acceptable pendant la grossesse^[1].

Références

1. World Health Organization. Technical update on treatment optimization. Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. June 2012.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf

12.10 Infection par le VIH et TB pharmacorésistante

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

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

Chapitre 13 : Adhérence au traitement antituberculeux

[13.1 Introduction](#)

[13.2 Modèles de délivrance du traitement](#)

[13.3 Facteurs influençant l'adhérence](#)

[13.4 Education et soutien aux patients](#)

Mise à jour : Janvier 2022

13.1 Introduction

On parle de bonne adhérence lorsque le patient suit le traitement tel qu'il lui a été prescrit. Afin d'optimiser les chances de guérison, il est fondamental que le patient comprenne et accepte le traitement et soit motivé pour l'entreprendre et le poursuivre jusqu'à son terme. Une bonne connaissance des posologies, de la durée du traitement, des modalités de suivi clinique et des effets indésirables fréquents, aide le patient à suivre le traitement prescrit.

Le suivi inadéquat ou irrégulier ou l'interruption prématurée du traitement contre la tuberculose (TB) peut entraîner un échec thérapeutique ou une rechute et contribuer au développement de résistances qui compliquent les traitements ultérieurs et réduisent les chances de guérison.

13.2 Modèles de délivrance du traitement

13.2.1 Traitement auto-administré

Le traitement auto-administré (SAT) est pris par le patient de manière autonome, sans supervision quotidienne. Le patient se rend à intervalles réguliers (p. ex. une fois par mois) dans une structure de santé afin d'y recevoir médicaments, soutien et éducation thérapeutique. Des rappels envoyés sur le téléphone mobile du patient peuvent être envisagés pour renforcer l'adhérence.

13.2.2 Traitement directement observé

Dans certains cas le traitement est directement observé (DOT) c'est-à-dire dispensé quotidiennement, sous observation directe de la prise par un tiers.

Le DOT peut être organisé :

- Au sein des structures de santé : dans ce modèle, le DOT est centralisé ; la supervision du traitement est assurée par des professionnels de santé.
- En dehors des structures de santé (DOT communautaire ou DOT à domicile) : dans ce modèle, le DOT est décentralisé et réalisé en général par des "accompagnateurs DOT" formés, supervisés et rémunérés.
Pour les rôles et responsabilités des accompagnateurs DOT, voir [Annexe 20](#).
- À distance (traitement vidéo-observé ou VOT) : une connexion internet sécurisée et une application sur smartphone ou ordinateur est utilisée pour superviser à distance la prise du traitement.

Le DOT demande de nombreuses ressources et peut être contraignant pour le patient. Le DOT communautaire ou à domicile et le VOT demandent moins de ressources (humaines et transports) que le DOT en structures de santé et peuvent être plus commodes pour les patients.

Encadré 13.1 – Modèles recommandés de délivrance du traitement

TB pharmacosensible (TB-DS)

- Il n'a pas été démontré que le DOT améliore les résultats du traitement par rapport au SAT dans des essais contrôlés^[1] pour la TB-DS.
- Lorsqu'il n'existe pas de facteurs compliquant l'adhérence, le traitement doit être auto-administré et s'accompagner d'un soutien adéquat au patient.
- Il existe des situations dans lesquelles le DOT peut être préféré :
 - Patients ayant des troubles mentaux ou difficultés sociales majeures (p. ex. sans abris) et tous patients dans l'incapacité de suivre leur traitement par eux-mêmes ;
 - Prisonniers (risque de trafic ou vol des médicaments).

TB pharmacorésistante (TB-DR)

- Compte tenu de l'absence d'associations à dose fixe (ADF) pour la TB-DR, de la longueur du traitement, des effets indésirables des médicaments et du manque d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec du traitement, les patients ont en général besoin d'un soutien renforcé.
- Si le DOT est jugé utile, le DOT à domicile ou le VOT sont préférés au DOT dans une structure de santé^[2]. Des stratégies combinées peuvent être nécessaires pour certains patients.

Infection tuberculeuse latente (ITL)

- Les traitements contre l'ITL peuvent être auto-administrés.
- Le DOT peut être préféré pour le régime 3HP car il peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves. Le SAT peut toutefois être envisagé si le patient est bien informé et peut consulter rapidement en cas d'effets indésirables.

Références

1. Karumbi, J. and P. Garner. *Directly observed therapy for treating tuberculosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): p. CD003343. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003343.pub4/full>
2. Williams et al. *Community-based management versus traditional hospitalization in treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Global Health Research and Policy (2016) 1:10 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693550/pdf/41256_2016_Article_10.pdf

13.3 Facteurs influençant l'adhérence

Plusieurs facteurs, liés au patient, au traitement, ou à l'environnement thérapeutique, peuvent avoir une influence sur l'adhérence. S'il n'est pas toujours possible d'agir sur chacun de ces facteurs, il est au moins possible de contrôler les facteurs liés au traitement lui-même et à l'environnement thérapeutique.

13.3.1 Facteurs liés au patient

Une discussion avec le patient doit avoir lieu avant le début du traitement puis à chaque contact. L'objectif est d'identifier et anticiper les obstacles à l'adhérence thérapeutique. Les obstacles peuvent être :

- Facteurs socio-économiques (responsabilités professionnelles et familiales, coûts liés au traitement, baisse de revenu lié à la maladie, etc.) ;
- Facteurs psychologiques (sentiment de honte, crainte de la stigmatisation ou de la marginalisation, incertitude quant à l'avenir, croyances sur la maladie et son traitement, etc.) ;
- Handicap physique ou mental ;
- Manque de connaissances sur la maladie et son traitement ;
- Perception de la maladie et du traitement (un patient peut abandonner le traitement parce que son état s'améliore, ou au contraire parce qu'il ne s'améliore pas, ou en raison d'une expérience difficile lors d'un traitement antérieur, etc.).

Les solutions dépendent du contexte et du problème du patient et doivent être trouvées au cas par cas.

13.3.2 Facteurs liés au traitement

- La simplicité du traitement améliore l'adhérence. L'utilisation d'ADF simplifie le traitement en réduisant le nombre de comprimés. De plus, les ADF évitent l'oubli d'un ou plusieurs médicaments prescrits.
- Les effets indésirables peuvent conduire les patients à interrompre leur traitement. Ils doivent être détectés et pris en charge rapidement.

13.3.3 Facteurs liés à l'environnement thérapeutique

- Pour garantir un accès le plus large possible au traitement, le diagnostic, le suivi médical et les médicaments doivent être gratuits (antituberculeux, médicaments utilisés pour traiter les effets indésirables et les comorbidités).
- La relation entre patients et soignants influence l'adhérence. Les patients sont plus à même de coopérer et de suivre des conseils des soignants s'ils leur font confiance. Les patients sont plus à l'aise pour poser des questions et exposer leurs préoccupations. Il en va de même avec les accompagnateurs DOT.
- Dans les structures de santé, l'accueil des patients est essentiel. Les temps d'attente (diagnostic ou visites de suivi) doivent être raisonnables.
- La gestion de l'approvisionnement en médicaments doit être rigoureuse. Les ruptures de stock peuvent entraîner des interruptions de traitement et avoir un impact négatif sur l'adhérence (les patients perdent leur temps en déplacements inutiles et leur confiance dans la structure de santé).
- La proximité du centre de distribution des médicaments limite les abandons liés aux difficultés de transport. Pour anticiper d'éventuels problèmes, donner aux patients quelques jours supplémentaires de traitement, au cas où ils ne pourraient venir chercher leurs médicaments à la date prévue.
- Pour la gestion des co-infections TB et VIH, il est préférable que les patients reçoivent à la fois les soins pour la TB et le VIH en même temps au même endroit (système de « guichet unique »). Cela permet de réduire le nombre de visites et les temps d'attente, avec pour conséquence une plus grande satisfaction des patients et de meilleurs résultats de traitement. Les autres comorbidités (p. ex. diabète, hypertension) doivent également être prises en charge au même endroit si possible.
- L'hospitalisation est réservée aux patients dont l'état clinique le justifie. Si une hospitalisation est nécessaire, les conditions d'hébergement (confort, nourriture, chauffage, etc.) doivent être convenables. La durée du séjour doit être aussi courte que possible. Les patients doivent sortir dès que leur état le permet.

13.4 Education et soutien aux patients

L'éducation thérapeutique et le soutien des patients nécessitent la participation de toute l'équipe soignante (cliniciens, infirmières, accompagnateurs DOT formés, travailleurs sociaux, etc.). Dans les programmes traitant de nombreux patients, l'équipe soignante comprend parfois des « conseillers » dédiés à l'information et au soutien des patients.

Différents moyens peuvent être utilisés pour l'éducation thérapeutique et le soutien : organisation de session d'éducation lors des visites dans la structure de santé ou à domicile, contacts par téléphone ou vidéo.

Education thérapeutique et soutien sont nécessaires tout au long du traitement car l'adhérence peut fluctuer au cours du temps et les patients peuvent passer par des phases d'acceptation ou de rejet du traitement.

Les patients traités pour une TB-DR ont en général besoin d'un accompagnement soutenu, en raison de la toxicité et de la durée de leur traitement.

13.4.1 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste à :

- Aider les patients à comprendre la maladie et son traitement ;
- Les aider à gérer leur traitement et leur maladie dans leur vie quotidienne ;
- Répondre à leurs questions pendant toute la durée du traitement.

Pour plus d'informations, voir [Annexe 21](#).

13.4.2 Soutien psychologique

Être à l'écoute des patients et les encourager leur permet de signaler d'éventuels oublis ou erreurs. Ces incidents sont relativement fréquents, il est important d'en être informé pour pouvoir y remédier.

Les problèmes psychologiques tels que dépression et anxiété sont fréquents et peuvent avoir un impact négatif sur l'adhérence. L'équipe soignante doit être sensibilisée à leur détection et prise en charge précoce.

13.4.3 Soutien socio-économique

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

- Les travailleurs sociaux peuvent aider à obtenir une pension d'invalidité, une aide au logement, un hébergement pour les sans-abris, etc.
- Le programme peut fournir des repas ou de la nourriture, des bons de transport ou de l'argent pour les transports, ou un remboursement des frais de transport, etc.

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

[14.1 Introduction](#)

[14.2 Mise en oeuvre des stratégies de lutte contre la transmission](#)

[14.3 Mesures administratives](#)

[14.4 Mesures environnementales](#)

[14.5 Mesures de protection individuelle](#)

[14.6 Hygiène hospitalière](#)

[14.7 Patients traités à domicile](#)

14.1 Introduction

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

- Un diagnostic précoce : un dépistage actif chez tous les patients présentant une toux, y compris au niveau des services de soins non spécialisés, permet d'éviter des jours ou semaines de transmission du bacille par un patient non diagnostiqué ;
ET
- La mise rapide sous traitement efficace : la contagiosité diminue quelques jours après la mise en route du traitement et est considéré comme nulle après 2 à 3 semaines^{[1][2][3][4]}. Il est essentiel que le traitement soit «efficace». Un patient atteint de TB multirésistante (TB-MDR) sous traitement antituberculeux de première ligne est susceptible de rester contagieux.

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

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

Notes

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

Références

1. *Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control*. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
2. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. *Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy*. *Tubercle* 1976; 57:275-299.
3. Long, R et al. *Relative versus absolute non contagiousness of respiratory tuberculosis on treatment*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:831-838.
4. Migliori, GB et al. *Review of multi-drug resistant and extensively drug-resistant TB: global perspectives with a focus on sub-Saharan Africa*. *TMIH* 2010; vol. 15, N° 09 PP 1052 – 1066.
5. Organisation mondiale de la Santé. *Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages*, Genève, 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44429/1/9789242598322_fre.pdf

14.2 Mise en oeuvre des stratégies de lutte contre la transmission

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

14.2.1 Praticien de la lutte contre les infections

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

14.2.2 Comité d'hygiène hospitalière

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

14.2.3 Plan de prévention

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

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

La première étape dans l'élaboration d'un plan de prévention est l'évaluation du risque de transmission de la TB dans l'établissement^[2]. Cette évaluation doit être effectuée par le praticien de la lutte contre les infections. Le plan doit être spécifique à chaque établissement.

L'[Annexe 16](#) est un exemple de grille d'évaluation des risques.

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

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

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

Risque élevé

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

Risque limité

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

Risque faible (zones sans TB)

- Cuisine
- Administration

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose dans les établissements de santé, les structures collectives et les ménages*, Genève. 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44429/1/9789242598322_fre.pdf
2. *Implementing the WHO policy on TB infection control. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance*.
http://stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/TBImplementationFramework1288971813.pdf

14.3 Mesures administratives

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

14.3.1 Triage des patients

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

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

14.3.2 Circulation des patients, accompagnants et visiteurs

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

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

14.3.3 Isolement des patients hospitalisés (cohorting)

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

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

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

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

- Patients à frottis positif, chez qui l'on suspecte ou diagnostique une résistance, y compris les cas chroniques et les patients en-retraitement : ces patients sont susceptibles d'avoir une TB multirésistante (TB-MDR). Les cas de TB-MDR doivent être isolés en chambre seule, ou à défaut, en chambres de 2 à 4 personnes, en essayant de faire correspondre les profils de résistance. Il est essentiel de bien séparer les cas de TB-MDR des cas de TB ultrarésistante (TB-UR).
- Patients à frottis positif ayant une TB totalement sensible.
- Patients à frottis négatif (ou dont les frottis se sont négativés), chez qui l'on suspecte ou diagnostique une résistance (une fois sous traitement efficace ces patients ne sont plus contagieux rapidement).

- Patients peu ou pas contagieux : TB pulmonaire à frottis négatif, TBEP, patients dont les frottis ou cultures se sont négativés et la plupart des enfants.
- Cas suspects en cours d'investigation : ne pas hospitaliser les patients pour un diagnostic de TB si possible. Si une hospitalisation s'impose, isoler ces patients en chambre individuelle. Ne jamais placer un patient qui n'est pas sous antituberculeux dans un service où l'on traite des TB.

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

14.3.4 Formation du personnel

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

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

14.4 Mesures environnementales

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

14.4.1 Ventilation

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

L'OMS recommande un taux de ventilation minimum de 12 changements d'air par heure (CAH)^[1] dans les zones où la transmission de la TB est susceptible de se produire. Se référer à l'[Annexe 17](#) pour la mesure des CAH.

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

Ventilation naturelle

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

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

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

Ventilation mécanique

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

Pour les avantages et inconvénients des différentes techniques de ventilation, se référer à l'[Annexe 18](#).

14.4.2 Considérations architecturales

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

- Concevoir et aménager le bâtiment en maximisant la ventilation naturelle (assistée ou non) et l'ensoleillement. Les salles d'attente doivent être ouvertes sur trois côtés. Éviter les couloirs internes avec les portes des chambres et des salles s'ouvrant sur ces couloirs. Au contraire, les portes doivent s'ouvrir sur des couloirs extérieurs, à l'air libre lorsque le climat le permet.
- Réserver des zones spécifiques (en plein air, cabine de collecte des crachats, etc.) aux procédures à risque élevé de transmission (p.ex. prélèvement de crachats, induction de l'expectoration).
- Organiser la circulation des patients de manière à ne pas mettre en contact des patients vulnérables et des patients contagieux (p.ex. salles d'attente séparées pour les différentes cohortes, un patient par chambre dans un hôpital). Lors de la conception d'un nouveau service TB, prévoir de nombreuses chambres seules ou des chambres communes de petite taille (2 à 4 lits) pour faciliter la séparation des différentes cohortes de patients.
Les hôpitaux généraux doivent également avoir des chambres seules pour les cas suspects de TB et les patients contagieux.

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

14.4.3 Désinfection de l'air par les ultraviolets

Des lampes à UV^a peuvent être utilisées lorsque la ventilation est inadéquate dans les zones à risque élevé de transmission. S'il est correctement conçu, installé, utilisé et entretenu, un système de désinfection de l'air par les UV, combiné à une ventilation de 6-12 CAH, produit le même effet que 10-25 CAH^[2].

Pour plus d'informations sur les lampes à UV, se référer à l'[Annexe 19](#).

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

14.4.4 Zones justifiant des précautions particulières

Recueil des crachats

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

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

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

Laboratoire

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

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

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

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

Notes

(a) Les UV inactivent le bacille. La lumière naturelle sèche les gouttelettes mais n'inactivent pas le bacille.

Références

1. *Implementing the WHO policy on TB infection control. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance.* http://stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/TBImplementationFramework1288971813.pdf
2. Riley RL, Knight M, Middlebrook G. *Ultraviolet susceptibility of BCG and virulent tubercle bacilli.* Am Rev Respir Dis 1976;113:413–8.

14.5 Mesures de protection individuelle

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

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

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

Personnel exposé

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

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

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

Visiteurs/accompagnants

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

Pour plus d'informations, se référer à l'[Annexe 27](#).

14.5.2 Masques chirurgicaux

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

Pour plus d'informations, se référer à l'[Annexe 28](#).

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

14.6 Hygiène hospitalière

14.6.1 Hygiène et désinfection

Crachoirs

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

- Dans les services, les crachoirs sont des récipients d'environ 200 ml, hermétiques et non stériles. Ils doivent être remplacés chaque jour. Un crachoir ne peut pas être réutilisé.
- Au laboratoire, les pots à prélèvement de crachats sont plus petits (25-35 ml), munis d'un couvercle hermétique à visser, non stérile, à usage unique.

Locaux

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

Matériel médical réutilisable

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

Précautions standard

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

14.6.2 Gestion des déchets

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

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

14.7 Patients traités à domicile

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

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

Mesures administratives

- Évaluer le risque de transmission de la TB : recueillir des informations sur le nombre de personnes vivant au domicile, le nombre de pièces, etc.
- Recherche des symptômes de TB chez les contacts du patient.
- Les enfants de moins de 5 ans doivent passer le moins de temps possible dans les mêmes pièces que les patients à culture positive (bien que le risque pour l'enfant soit sensiblement réduit une fois que le patient débute un traitement efficace). Une mère atteinte de TB et son enfant, lorsqu'ils sont réunis, doivent se trouver dans une pièce bien ventilée ou à l'extérieur. La mère doit porter un masque chirurgical lorsqu'elle s'occupe de l'enfant, jusqu'à ce qu'elle devienne frottis négatif.

- Informer les personnes vivant au domicile du patient sur la transmission de la TB, les précautions à prendre (hygiène de la toux, masques), les symptômes de la maladie, la gestion des crachoirs et mouchoirs (ne pas vider les crachoirs ; les jeter dans les latrines ou avec les déchets domestiques après les avoir placés dans un sac en plastique hermétiquement fermé).

Mesures environnementales

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

Mesures de protection individuelle

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

Chapitre 15 : Suivi du personnel exposé à la tuberculose

[15.1 Introduction](#)

[15.2 Évaluation initiale](#)

[15.3 Vaccination par le BCG](#)

[15.4 Suivi](#)

Mise à jour : Octobre 2022

15.1 Introduction

Les recommandations suivantes concernent le personnel des structures de santé en contact avec des patients atteints de tuberculose (TB) et/ou des échantillons de laboratoire à risque infectieux.

Ces recommandations sont données à titre indicatif et doivent être adaptées au contexte et à la réglementation de chaque pays.

15.2 Évaluation initiale

Une évaluation doit être réalisée au moment de l'embauche. Elle comprend :

- Contrôle du statut vaccinal pour le BCG (recherche de la cicatrice du BCG).
- Intradémoréaction à la tuberculine (IDR) ou test de détection de l'interféron gamma (IGRA) initial.
- Radiographie pulmonaire (RP) initiale.
- Test de dépistage du VIH

Par ailleurs, le personnel doit recevoir les informations suivantes :

- Risque de transmission de *M. tuberculosis* au cours des soins.
- Mesures de prévention et contrôle des infections (PCI) pour réduire ce risque.
- Majoration du risque de TB active en cas d'immunodépression (p. ex. infection par le VIH, diabète) ou de grossesse.
- Autosurveillance et déclaration des signes/symptômes évocateurs de TB.

Les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ne devraient pas travailler dans les services ou secteurs où le risque d'exposition à *M. tuberculosis* est élevé ([Chapitre 14](#)).

15.3 Vaccination par le BCG

Les recommandations varient d'un pays à l'autre. Certains pays recommandent la vaccination par le BCG pour le personnel jamais vacciné et dont l'IDR est négative.

Les données sont limitées sur les bénéfices de la vaccination par le BCG chez les adultes n'ayant jamais reçu le vaccin^[1]. Elle doit être envisagée au cas par cas, dans les situations suivantes^[2] :

- Exposition significative à la TB multirésistante (TB-MDR) : structures accueillant des cas de TB-MDR, prisons ou régions où la prévalence de la TB-MDR est élevée.
- Pendant que des actions correctrices sont mises en œuvre :
 - si des cas de transmission de TB-MDR au personnel ont été notifiés ;
 - si les mesures de PCI sont mal appliquées ou inadaptées.

Si la vaccination par le BCG est proposée, le personnel doit recevoir les informations suivantes :

- Bénéfices et risques de la vaccination.
- Impact du BCG sur l'interprétation de l'IDR pour le diagnostic d'une éventuelle infection tuberculeuse latente (ITL).
- Pas de protection complète par la vaccination : une TB est toujours possible si les autres mesures de PCI ne sont pas appliquées.

Le vaccin par le BCG ne doit être administré que si la personne :

- Est séronégative au VIH.
- N'est pas enceinte.
- N'a jamais été vaccinée par le BCG.
- N'a pas d'antécédent de TB active.
- A un résultat d'IDR négatif.

Pour plus d'informations sur le vaccin par le BCG, voir [Annexe 29](#).

Références

1. Punam Mangtani, Ibrahim Abubakar, Cono Ariti, Rebecca Beynon, Laura Pimpin, Paul E. M. Fine, Laura C. Rodrigues, Peter G. Smith, Marc Lipman, Penny F. Whiting, Jonathan A. Sterne. *Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 4, 15 February 2014, Pages 470–480. <https://doi.org/10.1093/cid/cit790>
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Fact Sheets on BCG Vaccine*. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm>

15.4 Suivi

Le suivi du personnel régulièrement exposé comprend :

- Évaluation clinique une fois par an.
- Recherche de TB (y compris RP) et d'infection par le VIH, si symptomatique.

Une IDR ou un IGRA peut être réalisé une fois par an pour le personnel dont le test était négatif au départ.

En cas de survenue d'une immunodépression (infection par le VIH récente, mise sous traitement immunosuppresseur, etc.) ou d'une grossesse, le personnel travaillant dans un service TB doit être déplacé dans un autre service ou dans un secteur du service TB où le risque d'exposition à *M. tuberculosis* est faible ([Chapitre 14](#)).

Le traitement d'une ITL ([Chapitre 16](#)) doit être proposé, après avoir exclu une TB active :

- Une fois aux personnes qui deviennent positives à l'IDR ou à l'IGRA.
- A tout personnel infecté par le VIH.

Chapitre 16 : Traitement de l'infection tuberculeuse latente

[16.1 Introduction](#)

[16.2 Populations cibles](#)

[16.3 Schémas thérapeutiques pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente](#)

[16.4 Infection tuberculeuse latente chez les patients infectés par le VIH](#)

[16.5 Infection tuberculeuse latente chez les contacts familiaux](#)

[16.6 Infection tuberculeuse latente chez les autres personnes à risque](#)

[16.7 Traitement de l'infection tuberculeuse latente et tuberculose multirésistante](#)

[16.8 Suivi des patients traités pour une infection tuberculeuse latente](#)

Mise à jour : Janvier 2022

16.1 Introduction

L'exposition à *M. tuberculosis* peut provoquer une infection tuberculeuse latente (ITL). L'OMS définit l'ITL comme un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose (TB) active^[1]. L'ITL est également appelée « infection tuberculeuse ».

L'identification et le traitement de l'ITL permettent de réduire la morbidité et la mortalité liées à la TB, ainsi que la transmission de la TB.

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou le test de détection de l'interféron gamma (IGRA) peuvent être utilisés pour détecter une ITL ([Chapitre 3](#)).

L'objectif du traitement de l'ITL est de réduire le risque d'évolution vers une TB active. Le traitement ne peut être mis en œuvre qu'après avoir exclu une TB active par une évaluation appropriée.

Si un patient développe des signes et symptômes de TB active au cours du traitement de l'ITL, prélever un échantillon pour diagnostic et détection d'une pharmacorésistance (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/XDR, culture, tests de sensibilité aux médicaments, DST) et débuter un traitement antituberculeux en fonction des résultats.

Références

1. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>

16.2 Populations cibles

L>IDR ou l'IGRA ne permettent pas de prédire quels patients atteints d'ITL seront susceptibles de développer une TB active. Par conséquent, le dépistage et traitement généralisés de l'ITL ne sont pas recommandés.

Toutefois, dans certaines populations, le risque d'évolution d'une ITL vers une TB active est largement supérieur à celui de la population générale. Pour ces populations à risque, les avantages du traitement l'ITL en termes de prévention de la TB active et transmission de la TB l'emportent sur les risques.

Les populations qui bénéficient le plus du traitement de l'ITL sont :

- Les patients infectés par le VIH.
- Les contacts familiaux de patients atteints de TB pulmonaire (TBP) bactériologiquement confirmée, en particulier les enfants de moins de 5 ans.
- Les autres personnes ou populations à risque (p. ex. personnel de santé, prisonniers).

16.3 Schémas thérapeutiques pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente

Il existe 3 schémas thérapeutiques recommandés et 2 schémas thérapeutiques alternatifs pour traiter l'ITL^[1]. La décision de prescrire un schéma thérapeutique plutôt qu'un autre doit prendre en compte :

- La sensibilité aux médicaments de la souche du cas-source présumé, si celle-ci est connue.
- Les comorbidités (p. ex. infection par le VIH, maladie hépatique ou neuropathies préexistantes).
- Le risque d'interactions médicamenteuses (en particulier avec les antirétroviraux), la tolérance du patient, la durée et la probabilité d'adhérence au traitement.
- Les caractéristiques individuelles (p. ex. âge, grossesse, conditions de vie, préférences individuelles).

- Les aspects épidémiologiques et programmatiques (p. ex. prévalence du VIH, médicaments disponibles, recommandations nationales).

Tableau 16.1 - Schémas thérapeutiques pour le traitement de l'ITL

Schémas recommandés	
Isoniazide une fois par jour pendant 6 mois (6H) ou 36 mois (36H)	isoniazide PO une fois par jour : < 30 kg : 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) ≥ 30 kg : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) (dose max. 300 mg par jour)
OU Isoniazide + rifapentine une fois par semaine pendant 3 mois (3HP)	isoniazide PO une fois par semaine : < 30 kg et ≥ 2 ans : 20 à 30 mg/kg ≥ 30 kg : 900 mg + rifapentine PO une fois par semaine ^[2] : 10 à 14 kg et ≥ 2 ans : 300 mg 14,1 à 25 kg et ≥ 2 ans : 450 mg 25,1 à 32 kg : 600 mg 32,1 à 49,9 kg : 750 mg ≥ 50 kg : 900 mg max.
OU Isoniazide + rifampicine une fois par jour pendant 3 mois (3HR)	isoniazide PO une fois par jour : < 30 kg : 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) ≥ 30 kg : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) (dose max. 300 mg par jour) + rifampicine PO une fois par jour : < 30 kg : 15 mg/kg ≥ 30 kg : 10 mg/kg (dose max. 600 mg par jour)

Schémas alternatifs	
Isoniazide + rifapentine une fois par jour pendant un mois (1HP)	isoniazide PO une fois par jour : ≥ 13 ans : 300 mg + rifapentine PO une fois par jour : ≥ 13 ans : 600 mg
OU Rifampicine une fois par jour pendant 4 mois (4R)	rifampicine PO une fois par jour : < 30 kg : 15 mg/kg ≥ 30 kg : 10 mg/kg (dose max. 600 mg par jour)

16.3.1 Isoniazide en monothérapie

L'isoniazide en monothérapie (ou traitement préventif à l'isoniazide, IPT) est actuellement le traitement le plus souvent utilisé pour traiter l'ITL. Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir une TB active chez les patients infectés ou non par le VIH^{[3][4]}.

L'OMS recommande ce traitement pour tous les patients quel que soit leur statut VIH, y compris les enfants quel que soit leur âge et les femmes enceintes.

Le principal inconvénient de l'isoniazide en monothérapie est la durée du traitement. Les patients sont en général en bonne santé et peuvent ne pas être motivés pour poursuivre un traitement de 6 mois.

Les effets indésirables (p. ex. neuropathie périphérique, hépatotoxicité) peuvent également entraîner une interruption du traitement.

Tous les patients à risque de neuropathie périphérique doivent recevoir de la pyridoxine (vitamine B₆) pendant toute la durée du traitement de l'ITL pour prévenir ce risque (pour les doses, voir [Annexe 17](#)).

Chez les patients infectés par le VIH, ce traitement peut être difficile en raison de l'addition des effets toxiques des antirétroviraux et de l'isoniazide, de l'allongement de la durée du traitement à 36 mois chez certains adolescents et adultes ([Section 16.4.2](#)) et du nombre élevé de comprimés à prendre quotidiennement. L'utilisation de l'association à dose fixe (ADF) isoniazide/cotrimoxazole/pyridoxine permet de réduire le nombre de comprimés.

16.3.2 Schémas thérapeutiques contenant de la rifapentine

Association isoniazide-rifapentine une fois par semaine pendant 3 mois (3HP)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir une TB active chez les patients infectés ou non par le VIH. L'OMS le recommande chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes, quel que soit leur statut VIH.

Le traitement est court, le nombre de doses réduit, le taux d'achèvement élevé et le risque d'hépatotoxicité faible^{[5][6]}. Ses inconvénients sont l'absence d'ADF et la survenue de réactions d'hypersensibilité chez près de 4% des patients^[4] ([Section 16.8.3](#)).

Association isoniazide-rifapentine une fois par jour pendant 1 mois (1HP)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir une TB active chez les patients infectés par le VIH. L'OMS le recommande comme alternative chez les patients de 13 ans et plus, quels que soient leur poids et statut VIH.

Le traitement est court, le taux d'achèvement élevé et le risque d'hépatotoxicité faible^[7]. Il est toutefois associé à de fréquentes réactions cutanées (éruption cutanée, démangeaisons).

À l'heure actuelle, les schémas thérapeutiques contenant de la rifapentine ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes. Bien qu'il existe des données rassurantes sur ces traitements^[8], leur innocuité n'est pas formellement établie.

16.3.3 Schémas thérapeutiques contenant de la rifampicine

Association isoniazide-rifampicine une fois par jour pendant 3 mois (3HR)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir la TB active chez les patients infectés ou non par le VIH. L'OMS le recommande pour tous les patients quel que soit leur statut VIH, y compris les enfants quel que soit leur âge et les femmes enceintes.

Il est court, sûr, le taux d'achèvement est élevé^[3] et des ADF sont disponibles pour les enfants et les adultes. Une réaction d'hypersensibilité peut survenir chez environ 2% des patients^[9].

Rifampicine en monothérapie une fois par jour pendant 4 mois (4R)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir la TB active chez les patients de tous âges sans infection par le VIH. L'OMS le recommande comme alternative chez tous les patients quel que soit leur statut VIH, y compris les enfants quel que soit leur âge et les femmes enceintes.

Les avantages de ce schéma (sécurité et taux d'achèvement supérieurs à 6H)^[10] doivent être mis en balance avec le risque associé à l'utilisation de la rifampicine en monothérapie (développement d'une résistance à la rifampicine chez les patients atteints de TB active non diagnostiquée).

Remarques sur les schémas thérapeutiques contenant une rifamycine :

- La rifapentine et la rifampicine ont des interactions avec de nombreux médicaments, en particulier les antirétroviraux ([Annexe 19](#)) et les contraceptifs ([Chapitre 9](#)).
- Chez les femmes enceintes sous rifampicine, administrer de la phytoménadione (vitamine K) au cours des dernières semaines de grossesse ([Chapitre 9](#)).
- La rifapentine et la rifampicine ne sont pas interchangeables.
- La rifabutine peut remplacer la rifampicine si la rifampicine ne peut être utilisée en raison d'interactions médicamenteuses^[2].

Références

1. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>
2. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. *Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC*. 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-1):1–11.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
3. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. *Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis*. Ann Intern Med. 2017 Aug 15; 167(4):248.
https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M17-0609?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
4. Badje et al. *Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial*. Lancet Glob Health 2017; 5: e1080–89.
[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(17\)30372-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(17)30372-8/fulltext)
5. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. *Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection*. New England Journal of Medicine. 2011;365(23):2155–66.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1104875?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
6. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. *Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid*. JAMA Pediatr. 2015;169(3):247–55.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624831/>
7. BRIEF TB/A5279 Study Team. *One month of Rifapentine plus Isoniazid to prevent HIV-related Tuberculosis*. n engl j med 2019; 380: 1001.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1806808>
8. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzmann K, et al. *Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The Prevent TB and the iAdhere Trials*. Annals ATS. 2018 May; 15 (5): 570.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624829>
9. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>
10. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. *Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults*. New Eng J Med. 2018 Aug 2;379(5):440.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714283>

16.4 Infection tuberculeuse latente chez les patients infectés par le VIH

Le traitement de l'ITL réduit le risque de TB active de 33 à 64% ^[1].

Parmi les patients qui ne sont pas encore sous traitement antirétroviral (TARV), le TARV doit avoir la priorité sur le traitement de l'ITL.

Chez ces patients, il existe une proportion élevée de cas de TB asymptomatique non diagnostiqués et il est important de mettre en œuvre tous les moyens diagnostiques existants pour exclure une TB active.

Remarque : un programme de traitement de l'ITL doit être associé à un programme de screening de la TB active chez les patients infectés par le VIH ([Chapitre 6](#)).

16.4.1 Enfants

Les enfants exposés au VIH^a ou infectés par le VIH et qui n'ont pas de TB active (pour l'évaluation, voir [Chapitre 5](#)), doivent être traités pour une ITL :

- Après contact avec un cas de TB, y compris à frottis positif, frottis négatif et TB extrapulmonaire (TBEP) quel que soit leur âge ;
- Dans les régions où la transmission de la TB est élevée : s'ils ont 12 mois et plus, quels que soient leurs antécédents de contact.

De plus, pour les enfants traités pour une TB active et vivant dans des régions où la transmission de la TB est élevée, le traitement de l'ITL peut aussi être prescrit immédiatement après avoir suivi avec succès un traitement antituberculeux.

16.4.2 Adolescents et adultes

Le traitement de l'ITL doit être administré à tous les adolescents et adultes infectés par le VIH, quels que soient leurs antécédents de contact et la prévalence de la TB dans la région.

Dans les régions où la transmission de la TB est élevée, les adolescents et adultes infectés par le VIH dont le résultat du test pour l'ITL est positif ou n'est pas connu et chez qui une TB active est peu probable (pas de toux, pas de fièvre, pas de perte de poids, pas de sueurs nocturnes) doivent recevoir le traitement au moins 36 mois (traitement à long terme).

En termes de prévention d'une TB active, ce schéma est plus efficace chez les adultes ayant une IDR positive que chez ceux ayant une IDR négative ^[2].

Si l'IDR n'est pas disponible ou si le protocole national n'inclut pas la monothérapie à l'isoniazide à long terme, les adolescents et adultes infectés par le VIH sans symptôme de TB active doivent recevoir un autre traitement (6H ou un schéma thérapeutique contenant de la rifapentine ou de la rifampicine).

Tableau 16.2 – Traitement de l'ITL pour les patients infectés par le VIH

Âge	Schémas recommandés	Schémas alternatifs
Enfant < 2 ans	6H ou 3RH	4R
Enfant ≥ 2 ans	6H ou 3HP ou 3RH	4R
Adolescent et adulte	6H ou 3HP ou 3RH ou 36H	1HP (si ≥ 13 ans) ou 4R

Notes

- (a) Les enfants exposés au VIH sont les enfants nés de femmes infectées par le VIH, dont le statut pour le VIH n'a pas été établi et/ou qui sont toujours à risque d'infection (p. ex. toujours allaités).

Références

1. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons*. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7043303/>
2. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. *Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV: AIDS*. 2016 Mar;30(5):797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26730567/>

16.5 Infection tuberculeuse latente chez les contacts familiaux

Un contact familial est une personne qui a partagé le même espace de vie fermé que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées de la journée au cours des 3 mois précédant le début du traitement actuel^[1].

16.5.1 Nouveau-nés de mère atteintes de tuberculose pulmonaire active

Tous les nouveau-nés de mères atteintes de TBP active doivent être traités pour une ITL, après qu'une TB active ait été exclue, si la mère :

- A été traitée moins de 2 semaines pour la TBP au moment de la naissance de l'enfant, ou
- un frottis positif à l'examen microscopique de crachats prélevés au moment de la naissance ou peu après^[2].

Un test Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/XDR doit être réalisé pour exclure une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide avant de commencer le traitement de l'ITL.

Les schémas thérapeutiques recommandés sont 3HR ou 6H. Pour les nouveau-nés exposés au VIH recevant de la névirapine, seul le schéma 6H est recommandé.

La vaccination par le BCG doit être effectuée juste après la fin du traitement de l'ITL (et non pendant le traitement).

Si une IDR est réalisable et que le traitement choisi est 6H :

- Administrer l'isoniazide pendant 3 mois puis réaliser une IDR.
- Si l'IDR est positive, poursuivre la monothérapie à l'isoniazide.
- Si l'IDR est négative, arrêter l'isoniazide et administrer le vaccin BCG.

Remarques :

- Le nouveau-né ne doit pas être séparé de sa mère, sauf si elle est gravement malade.
- L'allaitement doit être poursuivi et le nouveau-né allaité doit recevoir de la pyridoxine (vitamine B₆).

16.5.2 Autres contacts familiaux

Enfants de moins de 5 ans

Il n'est pas obligatoire d'effectuer une IDR ou un test IGRA avant le traitement de l'ITL.

Tous les enfants de moins de 5 ans, en contact avec un cas confirmé de PTB, et qui n'ont pas de TB active (pour l'évaluation, voir [Chapitre 5](#)), doivent être traités pour une ITL, quels que soient leur statut VIH et vaccinal pour le BCG.

Si le traitement de l'ITL est contre-indiqué ou en cas de refus parental, surveiller étroitement l'enfant pendant l'année qui suit pour détecter précocement une TB active.

Enfants de 5 ans et plus, adolescents et adultes

Une IDR ou un test IGRA doit être réalisé avant le traitement de l'ITL. Si ce n'est pas faisable, le traitement de l'ITL peut être envisagé, en évaluant les bénéfices et risques.

- Les enfants de 5 ans et plus, en contact avec un cas confirmé de PTB, et qui n'ont pas de TB active (pour l'évaluation, voir [Chapitre 5](#)), peuvent recevoir un traitement contre l'ITL quel que soit leur statut VIH.
- Les adolescents et adultes, en contact avec un cas confirmé de PTB, et qui n'ont pas de TB active (pas de signes et symptômes de TB ni d'anomalie à la radiographie pulmonaire), peuvent recevoir un traitement contre l'ITL quel que soit leur statut VIH.

Tableau 16.3 - Schémas thérapeutiques contre l'ITL pour les contacts familiaux

Âge	Schémas recommandés	Schémas alternatifs
Enfant < 2 ans	6H ou 3RH	4R
Enfant ≥ 2 ans et < 5 ans	6H ou 3HP ou 3RH	4R
Enfant ≥ 5 ans, adolescent, adulte	6H ou 3HP ou 3RH	1HP (si ≥ 13 ans) ou 4R

Références

1. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>
2. Mittal H, Das S, Faridi MM. *Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge*. Indian J Med Res. 2014;140(1):32-39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181157/>

16.6 Infection tuberculeuse latente chez les autres personnes à risque

Le dépistage (IDR ou IGRA) et le traitement de l'ITL, après exclusion d'une TB active :

- Sont recommandés chez les patients atteints de silicose ou sous dialyse ou traitement immunosuppresseur au long cours.
- Peuvent être envisagés pour le personnel de santé, les populations vivant en collectivités fermées (p. ex. prisonniers, réfugiés), les immigrés provenant de pays où la prévalence de la TB est élevée, les sans-abris et les toxicomanes.

Le dépistage doit être effectué périodiquement (p. ex. une fois par an).

Le dépistage et le traitement de routine de la LTBI ne sont pas recommandés pour les patients diabétiques, malnutris ou alcooliques, à moins qu'ils n'appartiennent aux groupes à risque mentionnés ci-dessus.

16.7 Traitement de l'infection tuberculeuse latente et tuberculose multirésistante

En raison de données limitées, le traitement de l'ITL pour l'ensemble des contacts familiaux de patients atteints de TB multirésistante (MDR-TB) ne peut être recommandé pour le moment.

Toutefois, le traitement de l'ITL doit être envisagé chez certains contacts familiaux à haut risque sur la base d'une évaluation individuelle bénéfice-risque.

L'évaluation individuelle comprend :

- Risque élevé de progression vers une TB active : enfant de moins de 5 ans, infection par le VIH ou traitement immunosuppresseur.
- Profil de résistance du cas source : le traitement doit être personnalisé car les contacts des patients atteints de TB-MDR sont souvent infectés par la même souche que le patient source^[1].
- Intensité d'exposition.
- Contre-indication ou risque d'effets indésirables médicamenteux.

Un test (IDR ou IGRA) doit être effectué avant le traitement de l'ITL. S'il ne peut être réalisé, le traitement de l'ITL peut être envisagé sur la base d'une évaluation bénéfice-risque.

16.7.1 Contacts familiaux de cas de tuberculose multirésistante éligibles au traitement

Les données manquent sur le choix du traitement permettant de prévenir la maladie chez les contacts de patients atteints de TB-MDR. Quelques études observationnelles, utilisant principalement une fluoroquinolone (FQ) pendant 6 mois, ont rapporté des résultats prometteurs^{[2][3]}. Des essais cliniques randomisés sont en cours^{[4][5]}.

Pour les contacts de patients TB-MDR sensibles aux FQ, la **lévofloxacine** PO pendant 6 mois peut être proposée, aux doses suivantes :

Poids	5 à 9 kg	10 à 15 kg	16 à 23 kg	24 à 34 kg	35 à 45 kg	> 45 kg
Dose/jour	150 mg	200 à 300 mg	300 à 400 mg	500 à 750 mg	750 mg	1 g

Si une TB active se développe pendant le traitement de l'ITL, réaliser un DST comprenant un test de résistance aux FQ en raison du risque lié à l'utilisation des FQ en monothérapie (développement d'une résistance aux FQ chez les patients atteints de TB active non diagnostiquée).

Indépendamment du traitement de l'ITL, surveiller ces patients pendant 2 ans pour le développement d'une TB active.

16.7.2 Contacts familiaux de cas de tuberculose multirésistante non éligibles au traitement

Si le contact n'est pas éligible au traitement de l'ITL, surveiller étroitement l'apparition de signes et symptômes de TB active (tous les 3 mois pendant 2 ans).

Si une TB active se développe, commencer rapidement un traitement antituberculeux avec un schéma thérapeutique conçu en fonction des résultats du DST. Le schéma thérapeutique peut être conçu en fonction du profil de résistance du cas source si le DST n'est pas réalisable.

Références

1. Verver S et al. *Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area*. Lancet, 2004, 363(9404):212.
2. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. *Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB*. New York, New York, USA. Emerg Infect Dis. 2015;21(3):500–3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344279/>
3. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. *Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012*. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(8):912–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730114/>
4. *Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>
5. *Tuberculosis child multidrug-resistant preventive therapy: TB CHAMP trial*. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN92634082>

16.8 Suivi des patients traités pour une infection tuberculeuse latente

Pour les modalités d'administration du traitement de l'ITL, voir [Chapitre 13](#).

16.8.1 Évaluation la fonction hépatique avant traitement

Avant de commencer le traitement d'une ITL, rechercher des signes de maladie hépatique et des risques spécifiques d'hépatotoxicité.

Pour les patients atteints de maladie hépatique, des tests de la fonction hépatique (TFH), c'est-à-dire aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) et bilirubine, doivent être réalisés avant le début du traitement. Le bénéfice du traitement de l'ITL doit être mis en balance avec le risque d'aggravation d'une maladie hépatique préexistante. Le traitement de l'ITL est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique terminale ou des TFH > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Il doit être utilisé avec prudence en cas de TFH > 3 fois la LSN^[1].

En fonction des ressources disponibles, les TFH avant traitement peuvent être réalisés pour les groupes à risque d'hépatotoxicité (p. ex. patients infectés par le VIH, femmes au cours de la grossesse et de la période post-partum, patients alcooliques chroniques, âge > 35 ans, utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques, antécédents de maladie hépatique).

16.8.2 Suivi

Tous les patients doivent être évalués chaque mois pour rechercher des signes et symptômes de TB active, des effets indésirables et vérifier l'adhérence au traitement.

L'IDR ou les IGRA ne doivent pas être répétés.

Chez un patient présentant une maladie hépatique préexistante :

- Les TFH de base sont normaux : les contrôler une fois par mois.
- Les TFH de base sont élevés ou augmentent pendant le traitement de l'ITL : les contrôler une fois par semaine^[2].

Les autres patients doivent être testés s'ils développent des symptômes d'hépatotoxicité.

Toute difficulté d'adhérence au traitement doit être discutée avec le patient.

Si des signes et symptômes de TB active se développent, réaliser une évaluation complète ([Chapitre 3](#), [Chapitre 4](#) et [Chapitre 5](#)).

16.8.3 Prise en charge des effets indésirables

Hépatotoxicité

Le tableau clinique ressemble à celui de l'hépatite virale. Les premiers symptômes sont : malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires. Des nausées, vomissements et douleurs abdominales sont fréquents en cas de maladie grave. Un ictère cutané et scléral, des urines sombres (couleur thé) et des selles décolorées sont des signes d'aggravation clinique.

Une hépatite clinique peut être mortelle et des mesures doivent être prises immédiatement.

- Patient présentant des symptômes d'hépatite :
Arrêter tous les antituberculeux et réaliser des TFH :
 - a) ASAT ou ALAT ou bilirubine ≥ 3 fois la LSN ou symptômes sévères : ne pas reprendre le traitement de l'ITL.
 - b) ASAT, ALAT, et bilirubine < 3 fois la LSN et symptômes légers (pas d'ictère) : après discussion avec le patient sur les bénéfices et les risques, le traitement peut être repris. Surveiller étroitement le patient et réaliser les TFH une fois par semaine. Poursuivre le traitement tant que les TFH restent < 3 fois la LSN et qu'il n'y pas de signe d'aggravation de l'hépatite.
 - c) Si les TFH ne sont pas disponibles, ne pas reprendre le traitement de l'ITL.
- Patient sans symptômes d'hépatite mais avec des TFH élevés :
 - a) ASAT ou ALAT ≥ 5 fois la LSN ou bilirubine ≥ 3 la LSN : arrêter et ne pas reprendre le traitement de l'ITL.
 - b) ASAT et ALAT < 5 fois la LSN et bilirubine < 3 la LSN : arrêter le traitement de l'ITL. Réaliser les TFH une fois par semaine. Si les TFH reviennent à la normale, après discussion avec le patient sur les bénéfices et les risques, le traitement peut être repris. Surveiller étroitement le patient et réaliser les TFH une fois par semaine.

Remarque : une élévation légère, transitoire et asymptomatique des TFH (ASAT et/ou ALAT) peut survenir chez 10 à 20% des patients sous isoniazide seul. Dans la plupart des cas, cela ne nécessite pas d'interrompre le traitement.

Réaction d'hypersensibilité

Environ 2% des patients sous 3HR, et 4% des patients sous 3HP ont une réaction d'hypersensibilité, généralement après les 3 à 4 premières doses^[3].

Les symptômes peuvent être : fièvre, céphalées, vertiges, nausées et vomissements, myalgies et arthralgies, éruptions cutanées, démangeaisons, yeux rouges, œdème de Quincke, essoufflement et rarement hypotension et altération de la conscience.

En cas de réaction d'hypersensibilité, arrêter immédiatement le traitement. Les symptômes disparaissent en général dans les 24 heures suivant l'arrêt des antituberculeux. En cas de réaction bénigne (fièvre, éruption cutanée, démangeaisons), envisager de reprendre le traitement. Dans ce cas, le patient doit être observé au moins 4 heures après chaque dose administrée pour détecter les premiers signes de réaction d'hypersensibilité.

Autres effets indésirables

Voir [Annexe 17](#).

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>

2. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR; ATS (American Thoracic Society) *Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy.* Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 15;174(8):935-52. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200510-1666ST>
3. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium. *Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study.* Clin Infect Dis. 2015 Aug 15;61(4):527-35. doi: 10.1093/cid/civ323. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25904367; PMCID: PMC4560029. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4560029/pdf/civ323.pdf>

Chapitre 17 : Suivi et évaluation

[17.1 Introduction](#)

[17.2 Définitions des résultats du traitement](#)

[17.3 Outils d'enregistrement](#)

[17.4 Rapports](#)

[17.5 Fonctionnement](#)

17.1 Introduction

Le suivi et l'évaluation repose sur des données quantitatives et qualitatives afin de documenter les aspects suivants :

- Performance du programme (p.ex. nombre de patients mis sous traitement antituberculeux, résultats du traitement, nombre de patients testés pour une tuberculose multirésistante (TB-MR), etc.) ;
- Planning des ressources humaines, accompagnement du patient, commandes de tests diagnostiques et de médicaments, etc. ;
- Evaluation du fonctionnement du programme (qualité des médicaments, diagnostics, accompagnement du patient, etc.).

L'enregistrement et le reporting sont basés sur des définitions de cas et de résultats de traitement standardisés.

Pour les définitions de cas, se référer au [Chapitre 7](#).

17.2 Définitions des résultats du traitement

Quelle que soit la forme de la TB, les définitions de résultats de traitement présentent des similarités :

- Les définitions sont standardisées, de manière à permettre des comparaisons entre les cliniciens, les périodes et les lieux.
- Elles reposent en grande partie, mais pas exclusivement, sur les paramètres bactériologiques (frottis ou culture^a).
- Les résultats sont exhaustifs et mutuellement exclusifs.

Pour toutes les formes de TB, il existe des définitions pour :

- Les résultats intermédiaires (destinés à donner des indications sur le fonctionnement du programme en attendant les résultats finaux) ;
- Les résultats finaux (guéri, traitement terminé, échec, traitement interrompu, décès ou non évalué).

17.2.1 Résultats intermédiaires pour la TB pharmacosensible et multirésistante

Etant donné que le traitement est long (6 à 18 mois ou plus), les résultats intermédiaires (Tableau 17.1) sont des indicateurs précoces des résultats du programme.

Tableau 17.1 - Résultats intermédiaires

TB	Résultats intermédiaires
TB pharmacosensible	Au 2 ^e -3 ^e et 4 ^e -5 ^e mois : <ul style="list-style-type: none">• Statut bactériologique (négatif/positif/pas d'information)• Résultats finaux chez les patients qui ont interrompu le traitement ou sont morts
TB-MR	Au 6 ^e mois : <ul style="list-style-type: none">• Statut bactériologique (négatif/positif/pas d'information) basé sur le frottis et la culture• Résultats finaux chez les patients qui ont interrompu le traitement ou sont morts

7.2.2 Résultats finaux pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante

Le Tableau 17.2 présente les définitions des résultats finaux.

Tableau 17.2 - Résumé des définitions de résultats finaux^{[1][2]}

Résultats	TB	Définitions
Guéri	TB sensible	<p>Patient initialement confirmé bactériologiquement (microscopie, culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement</p> <p>ET ne présentant aucun signe de TB évolutive</p> <p>ET ayant au moins 2 frottis ou cultures négatifs : un au 4-5^emois et l'autre à la fin du traitement</p> <p>ET ne répondant pas à la définition d'un échec.</p>
	TB polyrésistante (TB-PR)	<p>Patient initialement confirmé bactériologiquement (culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement</p> <p>ET dont les cultures sont restées constamment négatives, avec au moins 3 résultats sur des crachats prélevés à au moins 1 mois d'intervalle au cours des 6 derniers mois de traitement</p> <p>ET ne répondant pas à la définition d'un échec.</p>
	TB-MR	<p>Patient initialement confirmé bactériologiquement (culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement</p> <p>ET présentant au moins 3 cultures négatives au cours des 8 derniers mois de traitement</p> <p>ET ne répondant pas à la définition d'un échec.</p> <p>S'il n'existe qu'une seule culture positive ou un seul frottis positif au cours de cette période, sans détérioration clinique évidente, le patient peut être considéré comme guéri à condition que cette culture positive soit suivie d'au moins 3 cultures négatives consécutives à au moins 30 jours d'intervalle.</p>
Terminé	Toutes	<p>Patient ayant terminé son traitement</p> <p>ET ne présentant aucun signe de TB évolutive</p> <p>ET ne remplissant pas les critères bactériologiques de guérison.</p>
Echec	TB sensible	<p>Patient ayant des signes persistants de TB évolutive ou dont la détérioration clinique impose un changement de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient frottis positif ou culture positive au 4-5^e mois de traitement ou après ; • Absence d'amélioration clinique significative, de gain de poids significatif après 4-5 mois de traitement et diagnostic d'échec établi par un clinicien.
	TB résistante ^(a) ^(b) (c)	<p>Arrêt ou changement permanent de traitement pour au moins 2 classes d'antituberculeux pour une ou plusieurs des raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de négativation des cultures de contrôle à 6 mois pour les TB-MR (3 mois pour les TB polyrésistantes (TB-PDR), et/ou • Amplification de la résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide (TB-PR) ou aux médicaments du Groupe 2 ou 3 (TB-MR), et/ou • Réversion bactériologique (au moins 2 frottis ou cultures positifs à 7 jours d'intervalle au moins après que les frottis ou cultures de contrôle aient été négatifs), ou • Le clinicien a pris la décision d'interrompre prématurément le traitement en raison d'une réponse insuffisante ou d'effets

		indésirables. Ce type d'échec peut être notifié séparément à des fins d'analyses détaillées.
Interruption	Toutes	Patient ayant interrompu son traitement pendant 2 mois ou plus.
Décès	Toutes	Patient décédé sous traitement antituberculeux ou en attendant le traitement, quelle que soit la cause du décès. La cause du décès doit être notifiée.
Traitement adapté^(d)(e)	TB sensible	Patient initialement sous traitement standard, chez qui le traitement a ensuite été adapté en fonction de l'antibiogramme (et non à cause d'un échec du traitement).
Non évalué	Toutes	Patient dont on ne connaît pas le résultat du traitement (y compris les patients «transférés vers une autre structure» dont le résultat de traitement est inconnu).

- (a) Un patient enregistré comme «échec» peut être réenregistré comme TB pharmacorésistante «précédemment traité 2^e ligne» et débiter un nouveau traitement si possible.
- (b) Cette catégorie n'inclut pas la substitution d'un médicament par un autre ou l'arrêt temporaire de médicaments en raison d'effets indésirables sévères.
- (c) Si un patient a été défini comme «échec» et qu'aucun traitement approprié n'était possible mais que le traitement a été poursuivi et le patient l'a ensuite interrompu ou est mort, le résultat est un «échec» (enregistrer le premier résultat).
- (d) Pour les programmes utilisant les six résultats mutuellement exclusifs de l'OMS, le résultat «Traitement adapté» peut être inclus dans les «échecs» à des fins de reporting mais il faut garder une trace de cette catégorie pour le suivi et l'évaluation du programme.
- (e) Sans objet pour les TB pharmacorésistantes.

Si le traitement est toujours en cours au moment de l'analyse de cohorte, le résultat « *toujours sous traitement* » peut être attribué provisoirement.

Notes

- (a) Les techniques moléculaires ne sont pas utilisées pour contrôler la réponse au traitement ou déclarer un échec. Ces tests peuvent identifier des bacilles morts depuis longtemps et peuvent rester positifs après une guérison réelle.

Références

1. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. *Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005;9(6):640–5.
2. World Health Organization. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (WHO/HTM/TB/2013.2)*. WHO Geneva. 2013.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf

17.3 Outils d'enregistrement

Des exemples de documents destinés à l'enregistrement et au reporting sont présentés dans les annexes. Les programmes ou pays peuvent créer leurs propres documents à partir de ces exemples.

17.3.1 Carte de traitement et registre des TB pharmacosensibles

La carte de traitement et le registre des TB pharmacosensibles ([Annexe 23](#) et [Annexe 24](#)) sont utilisés pour tous les nouveaux patients ou les patients précédemment traités, sous traitement standard de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme).

17.3.2 Carte de traitement et registre des TB pharmacorésistantes

La carte de traitement des TB pharmacorésistantes ([Annexe 25](#)) permet en particulier de noter la prise de chaque dose de chaque médicament pendant toute la durée du traitement. Le nombre de doses à prendre et le nombre de doses effectivement prises sont reportés chaque mois. En plus de cette carte, il est recommandé d'établir un dossier médical et d'y rédiger un compte-rendu d'observation complet au moment de l'inclusion et de le compléter par une note sur l'évolution du patient à chaque visite médicale.

Le registre des TB pharmacorésistantes ([Annexe 26](#)) comporte des données sur la définition des cas, les examens bactériologiques (indiquer la date de prélèvement de l'échantillon et non la date d'obtention du résultat), le type de traitement et le résultat du traitement. Il s'agit d'un registre distinct de celui utilisé pour la TB pharmacosensible.

Chaque patient identifié comme ayant une TB pharmacorésistante doit y être enregistré, y compris les patients qui refusent le traitement.

Le transfert des patients du registre des TB pharmacosensibles au registre des TB pharmacorésistantes se fait habituellement en cours de traitement, une fois les résultats de l'antibiogramme connus. Le résultat est reporté comme «traitement adapté» dans la colonne «Remarques» du registre des TB pharmacosensibles ([Annexe 24](#)).

17.3.3 Formulaires et registres de laboratoire

- Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF ([Annexe 27](#)) ;
- Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et antibiogramme ([Annexe 28](#)) ;
- Registre des examens microscopiques de crachats ([Annexe 29](#)) ;
- Registre des tests Xpert MTB/RIF ([Annexe 30](#)).

17.3.4 Drug-O-Gram

Le Drug-O-Gram est un résumé de l'histoire du traitement du patient. Il contient, présentés dans un ordre chronologique, les résultats des antibiogrammes successifs et les changements de traitement consécutifs aux résultats obtenus. Il donne une rapide description de l'état du patient ([Annexe 31](#)).

17.4 Rapports

Le rapport périodique est l'outil essentiel de l'évaluation pour toutes les formes de TB. Il doit être présenté de manière standardisée, en deux parties : inclusion des cas et résultats du traitement. Les données présentées dans le rapport proviennent du registre TB. Il est en général trimestriel pour la TB pharmacosensible et semestriel pour la TB pharmacorésistante.

L'évaluation des résultats de traitement, intermédiaires et finaux, est une étape fondamentale. Elle est réalisée par une analyse de cohorte. Une cohorte est un groupe d'individus présentant certaines caractéristiques communes et vivant les mêmes événements. Dans le cas de l'évaluation du traitement des patients TB, une cohorte est représentée par tous les patients mis sous traitement au cours d'une période donnée (en général 3 mois pour la TB pharmacosensible et 6 mois pour la TB pharmacorésistante). A la fin du traitement, le résultat final du traitement est défini ([Tableau 17.1](#)).

Remarques :

- Le nombre de patients dans chaque groupe doit, en principe, être identique à celui enregistré pour la même période dans la partie *inclusion* des cas du rapport périodique correspondant. En cas de différence, il faut en trouver l'explication (p.ex.,

les patients ayant «interrompu avant traitement» peuvent être exclus de l'analyse de résultats).

- Les résultats de traitement des patients référés par une autre structure ne doivent pas être inclus dans les résultats de la structure dans laquelle ils sont transférés. Leurs résultats sont enregistrés dans la structure qui a initialement inclus le patient pour un traitement de la TB.

17.4.1 Rapport de détection et inclusion des cas de TB

Les éléments nécessaires à la définition d'un cas de TB (antécédents de traitement, statut bactériologique, site anatomique de la maladie et statut VIH) sont définis dans le [Chapitre 7](#).

Se référer à l'[Annexe 32](#), pour un exemple de rapport trimestriel.

Principaux indicateurs

- *Proportion de cas de TB pulmonaire (TBP) confirmés*
= Nombre de cas de TBP confirmés inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Avec l'introduction de tests moléculaires automatisés et des cultures rapides, la proportion de cas de TBP confirmés devrait augmenter par rapport aux contextes où le seul examen disponible est la microscopie des crachats.
- *Proportion de TBP à frottis négatif*
= Nombre de cas de TBP à frottis négatif inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Cet indicateur dépend essentiellement : de la qualité de la microscopie, du nombre d'enfants sous traitement (les enfants sont rarement frottis positif), de la prévalence de l'infection par le VIH dans la population (les patients infectés par le VIH sont plus souvent frottis négatif) et des autres moyens diagnostiques utilisés (culture, Xpert MTB/RIF, etc.).
La proportion de TBP à frottis négatif est d'environ 20% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 40 à 60% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes à frottis négatif.
- *Proportion de TBP à frottis positif*
= Nombre de cas de TBP à frottis positif inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
En pratique, la proportion de TBP à frottis positif doit correspondre à environ la moitié de tous les patients. Cependant, elle est inférieure dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Elle est d'environ 60% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 30 à 40% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes à frottis négatif et des TB extrapulmonaires (TBEP).
- *Proportion de nouveaux cas*
= Nombre de nouveaux cas de TB inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Cet indicateur reflète indirectement les taux de rechute et d'échec et les éventuels traitements parallèles (en dehors du programme).
- *Proportion d'enfants*
= Nombre de patients TB de moins de 15 ans inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Les enfants doivent représenter environ 10 à 15% du total de patients. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic de la TB chez l'enfant.
- *Proportion de cas détectés mis sous traitement*
= Nombre de cas mis sous traitement/Nombre total de cas détectés pendant la période
Les patients mis sous traitement sont comptés à partir du registre TB. Les patients détectés sont comptés à partir du registre de laboratoire et comprennent les patients qui ont «interrompu avant traitement».
- *Taux de détection des cas*
= Nombre de nouveaux cas de TBP à frottis positif détectés/Nombre de cas de TBP à frottis positif attendus pendant la période
Une estimation approximative du nombre de nouveaux cas à frottis positif attendus peut être obtenue en se basant sur l'incidence estimée de la TB dans le pays (p.ex. à partir du rapport annuel de l'OMS), ce qui permet d'estimer l'efficacité de la détection.

Remarques : les meilleurs programmes détectent rarement plus de 60 à 70% de l'ensemble des nouveaux cas à frottis positif au sein d'une population. De plus, les patients peuvent venir d'une autre région que la région cible.

17.4.2 Rapport de détection et inclusion des cas de TB pharmacorésistante

Se référer aussi à l'[Annexe 33](#).

La détection précoce d'une pharmacorésistance permet de prescrire d'emblée un traitement approprié. Un antibiogramme est habituellement réalisé chez les patients à risque de TB pharmacorésistante. Les groupes cibles varient en fonction de la situation locale mais doivent au minimum inclure les patients précédemment traités et les contacts de cas confirmés de TB-MR.

Les indicateurs de détection permettent de mesurer l'accès des patients tuberculeux à l'antibiogramme. La fréquence de la TB-MR chez les individus des groupes à risque est également évaluée.

Tous les patients chez lesquels une TB pharmacorésistante est détectée ou fortement suspectée doivent débiter un traitement antituberculeux approprié dans les plus brefs délais.

Une comparaison entre le nombre de cas de TB pharmacorésistante mis sous traitement et le nombre de cas détectés donne une indication de l'accès aux soins, même si des patients mis sous traitement ont pu être détecté avant la période d'évaluation.

La période d'évaluation est de 6 mois calendaires, habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Les indicateurs sont mesurés 3 mois après la fin du semestre. Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes ([Annexe 26](#)), du registre des cultures/antibiogrammes et du registre Xpert ([Annexe 30](#)).

Chaque indicateur doit être calculé pour l'ensemble des patients et pour chaque catégorie de patients, c.-à-d. : cas précédemment traités, échecs, contacts et autres catégories à risque en fonction de la stratégie adoptée localement.

Indicateurs de détection des cas

- *Proportion de patients TB détectés ayant des résultats d'ATBG pour isoniazide et rifampicine (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas de TB détectés ayant des résultats d'ATBG pour isoniazide et rifampicine/Nombre total de cas de TB détectés
- *Proportion de patients TB détectés ayant des résultats Xpert MTB/RIF (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas de TB détectés ayant des résultats Xpert MTB/RIF/Nombre total de cas de TB détectés
- *Proportion de TB-MR confirmées détectées parmi les patients testés pour isoniazide et rifampicine (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas de TB ayant une résistance confirmée à l'isoniazide et la rifampicine/Nombre total de cas testés pour les 2 médicaments
- *Proportion de cas Xpert RIF résistants détectés parmi les patients testés avec Xpert MTB/RIF (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas Xpert RIF résistants/Nombre total de cas de TB ayant un résultat Xpert MTB/RIF

Indicateurs d'inclusion

- *Proportion de cas confirmés de TB-MR mis sous traitement de TB-MR*
= Nombre de cas confirmés de TB-MR enregistrés et mis sous traitement de TB-MR/Nombre total de cas confirmés de TB-MR détectés
Cette proportion peut aussi être calculée pour les cas de TB résistants à la rifampicine.
- *Proportion de cas confirmés de TB-PR mis sous traitement de TB-PR*
= Nombre de cas confirmés de TB-PR enregistrés et mis sous traitement de TB-PR/Nombre total de cas confirmés de

Ce calcul ne tient pas compte des cas de résistance à la rifampicine pour lesquels la sensibilité à l'isoniazide est inconnue.

17.4.3 Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante

L'analyse intermédiaire est réalisée environ 3 mois après que tous les patients enregistrés pendant une période donnée aient terminé la phase d'attaque (3 mois permettent d'avoir obtenu le résultat des cultures pour tous les patients).

Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible

Les résultats intermédiaires au 2^e ou 3^e mois doivent être évalués pour tous les nouveaux patients et patients précédemment traités par un traitement standard de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme). Ces résultats peuvent être décomposés selon les antécédents de traitement (nouveau, précédemment traité et type de traitement antérieur).

Lorsque le programme débute et qu'il n'est pas encore possible de réaliser une analyse de cohorte, le taux de conversion à 2-3 mois est un indicateur de l'efficacité du traitement et permet une détection précoce des problèmes potentiels. Le taux de conversion des nouveaux patients à frottis positif est la proportion de nouveaux patients à frottis positif qui sont devenus frottis négatif au 2^e mois de traitement. Le taux de conversion des patients à frottis positif précédemment traités est la proportion de patients à frottis positif précédemment traités qui sont devenus frottis négatif au 3^e mois de traitement.

Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacorésistante

La période d'évaluation est de 6 mois calendaires (un semestre), habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Tous les patients inscrits et débutant un traitement au cours de la période d'évaluation sont inclus dans le calcul. Le rapport intérimaire doit être effectué 9 mois après la date de clôture de la cohorte. Cela permet d'inclure le résultat de la culture après 6 mois de traitement pour tous les patients de la cohorte. Par exemple, les résultats intermédiaires des patients qui ont débuté un traitement au cours du premier semestre de l'année (01 janvier-30 juin) seront calculés au début avril de l'année suivante.

Les évaluations de la conversion des cultures (pour les cas confirmés de TB pharmacorésistante) et des décès à 6 mois sont utilisées en tant qu'indicateurs de remplacement du résultat final. Les informations sur l'interruption de traitement à 6 mois sont utiles. Il est également utile de savoir combien de patients mis sous traitement de deuxième ligne pour une TB-MR se sont avérés ne pas être MR.

Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes ([Annexe 26](#)).

Au sixième mois :

- *Proportion de décès*
= Nombre de cas de TB-MR enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR qui sont décédés quelle qu'en soit la cause à la fin du 6^e mois/Nombre total des cas de TB-MR mis sous traitement de TB-MR pendant la période
- *Proportion d'interruption de traitement*
= Nombre de cas de TB-MR confirmés ayant interrompu leur traitement à la fin du 6^e mois/Nombre total des cas de TB-MR confirmés mis sous traitement de TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients ayant une culture négative*
= Nombre de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR présentant une culture négative au 6^e mois/Nombre total de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients ayant une culture positive*
= Nombre de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR présentant une culture positive au 6^e mois/Nombre total de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période

- *Proportion de patients n'ayant finalement pas de TB-MR*
= Nombre de patients mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période et qui finalement n'ont pas de TB-MR/Nombre total de patients mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période

17.4.4 Résultats finaux du traitement

Se référer aux rapports standards des résultats de traitement ([Annexe 32](#) et [Annexe 33](#)).

Le résultat final est la principale mesure directe de l'efficacité du programme en termes de soins aux patients. A la fin du traitement, tous les patients inscrits sur le registre TB doivent être affectés à l'un des six résultats mutuellement exclusifs. On attribue à chaque patient le premier résultat de traitement notifié^[1].

L'analyse de cohorte des résultats finaux du traitement peut être réalisée lorsque tous les patients admis au cours d'une période donnée ont eu la possibilité de terminer leur traitement. En pratique :

- Pour la TB pharmacosensible (et tous les patients sous régimes standards de première ligne), les résultats de la cohorte sont analysés chaque trimestre, un an après l'inclusion du dernier patient de la cohorte (p.ex. la cohorte de patients admis au cours du premier trimestre 2014 sera évaluée à la fin du premier trimestre 2015).
- Pour la TB pharmacorésistante, l'évaluation a lieu 27 mois après l'inclusion du dernier patient dans la cohorte ce qui permet d'avoir les résultats de culture effectués à 24 mois de traitement. La période d'évaluation est de 6 mois calendaires, habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Tous les patients débutant un traitement pendant cette période sont compris dans le calcul. Les indicateurs sont mesurés 24 mois après la fin du semestre d'évaluation. Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes.

Même si le calendrier d'analyse est différent pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante, les indicateurs restent les mêmes.

Les indicateurs sont à calculer pour les patients recevant les traitements standards de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme) et pour les patients atteints TB-PR et TB-MR.

Les indicateurs les plus importants sont :

- *Proportion de guérison*
= Nombre de cas de TB confirmés déclarés «guéris»/Nombre total de cas de TB confirmés mis sous traitement pendant la période
Cet indicateur est calculé pour tous les cas confirmés de TB pharmacosensible et pharmacorésistante. Il est le meilleur indicateur de la réussite d'un programme pour les patients confirmés. Bien que l'efficacité du traitement de la TB pharmacosensible soit théoriquement supérieure à 90%, la proportion réelle de guérison est rarement supérieure à 70%. Pour TB-MR, elle dépasse rarement 50%.
- *Proportion de traitements terminés*
= Nombre de patients enregistrés comme «traitement terminé»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Une proportion élevée de patients ayant terminé leur traitement est un signe positif pour les cas de TBP non confirmés et de TBEP. Pour les cas confirmés, elle indique une insuffisance de vérification bactériologique en fin du traitement, qui doit être corrigée.
- *Proportion de succès*
= Nombre de patients enregistrés comme «guéris» ou «traitement terminé»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
C'est le meilleur indicateur pour mesurer l'efficacité du programme pour toutes les formes de TB (TBP confirmée, TBP non confirmée et TBEP). Il excède rarement 80% pour les TB pharmacosensibles et 60% pour les TB-MR.
- *Proportion de traitement interrompu*
= Nombre de patients enregistrés comme «traitement interrompu»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Les patients qui interrompent le traitement risquent de ne pas guérir ou de rechuter. Un taux d'abandon élevé est le signe d'une défaillance du programme à soutenir le patient jusqu'au terme de son traitement.

- *Proportion de décès*
= *Nombre de patients enregistrés comme «décès»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*
Ce chiffre ne doit pas dépasser 5% des cas de TB pharmacosensible. Une surmortalité peut être liée à un dysfonctionnement du programme. Elle peut également être due à une forte prévalence du VIH parmi les cas ou à une prise en charge tardive de la TB.
- *Proportion d'échec*
= *Nombre de patients enregistrés comme «échec»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*
Un taux d'échec élevé parmi les nouveaux cas peut être lié à un problème d'adhérence, à un taux élevé de résistance primaire ou à la mauvaise qualité des médicaments antituberculeux. Chez les nouveaux cas sous traitement, ce taux ne devrait pas dépasser 2%.
- *Proportion de patients dont le statut VIH est connu*
= *Nombre de patients dont le statut VIH est connu à la fin du traitement/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période*
Cet indicateur est un des éléments permettant d'évaluer l'intégration des services TB et VIH.
- *Taux de co-infection TB-VIH*
= *Nombre de patients infectés par le VIH/Nombre total de patients mis sous traitement au cours de la période et dont le statut VIH est connu à la fin du traitement*
Dans les régions où la prévalence du VIH est élevée, ce chiffre peut être supérieur à 80%. Cette information est importante pour l'évaluation des autres indicateurs, en particulier la proportion de décès.

Références

1. Indicateurs de la tuberculose multirésistante : Un ensemble minimum d'indicateurs pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante (TB-MR) dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Organisation mondiale de la Santé, Genève. 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70568/1/WHO_HTM_TB_2010.11_fre.pdf

17.5 Fonctionnement

Pour être complète, l'évaluation doit prendre en compte le fonctionnement du programme, notamment en ce qui concerne trois aspects : l'organisation des soins, les procédures établies et les ressources humaines. Un ensemble de critères de qualité est évalué pour chacun de ces aspects. Les critères peuvent être qualitatifs (description) ou quantitatifs (indicateurs). Les tableaux suivants peuvent être utilisés à titre indicatif.

17.5.1 Organisation des soins

Critères	Indicateurs	Objectifs
Accessibilité des soins	<ul style="list-style-type: none"> • Accessibilité des structures de soins, décentralisation, etc. • Possibilité de traitement à domicile si approprié. 	Accès facile aux soins pendant la phase d'attaque et d'entretien
Confort du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Accueil du patient • Etat de la structure, chauffage (ou climatisation), organisation générale et propreté • Alimentation pendant l'hospitalisation et/ou en ambulatoire (ration supplémentaire, quantités, organisme en charge) • Taux d'occupation des lits du service TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les besoins • Taux d'occupation ≤ 100%
Information et éducation thérapeutique	Entretiens réalisés	Compréhension du traitement
Hygiène hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> • Équipements (masques de protection respiratoire, masques chirurgicaux, gants, blouses, autoclaves, matériel de nettoyage, etc.) • Gestion des déchets (tri, incinérateur, etc.) 	Tout le matériel est disponible et utilisé.
Approvisionnement continu en matériel de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Fournis par (agence, structure gouvernementale, autre ?) • Stock de sécurité • Nombre et durée des ruptures de stock 	<ul style="list-style-type: none"> • Stock de sécurité de 3 mois • Pas de ruptures de stock
Approvisionnement continu en médicaments de qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Tenue des fiches de stock • Fréquence des commandes, délais de livraison, stock de sécurité • Rupture(s) de stock • Sources des médicaments • Institution chargée de l'approvisionnement • Utilisation d'ADF pour les anti-TB de 1^{re} ligne • Conditions de conservation • Approvisionnement des structures périphériques 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiches de stock à jour • 1 personne responsable de la pharmacie • Tous adéquats • Pas de ruptures de stock • Sources préqualifiées par l'OMS (ou équivalent) • Utilisation des ADF • Conditions de conservation adéquates • Approvisionnement régulier
Détection des cas	<ul style="list-style-type: none"> • Type de détection de cas (active ou passive) • Recherche de signes de TB chez les contacts 	<p>Connaître le type de dépistage pour interpréter les résultats quantitatifs du dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% • Selon le contexte • < 20%

	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de détection des nouveaux cas frottis positif • Pourcentage de patients frottis positif pour le nombre total de patients chez lesquels un frottis a été réalisé. • Taux de détection des TB-MR 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon le contexte
Diagnostic des TBP frottis négatif et des TBEP	<ul style="list-style-type: none"> • Test moléculaire automatisé • Culture ou techniques moléculaires • Radiographie • Autres (p.ex. ADA, Pandy, Rivalta, FNAC) • Algorithmes utilisés 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Oui • Oui • Oui • Oui
Antibiogramme	ATBG possible (méthodes, contrôle qualité)	Détection des TB pharmacorésistantes
Accompagnement thérapeutique	Nombre de patients bénéficiant d'un soutien et accompagnement thérapeutique par mois	100% des patients éligibles pour recevoir un soutien
Identification des patients non-adhérents	<ul style="list-style-type: none"> • Système d'identification et de recherche des patients non-adhérents • Pourcentage des patients qui ont repris leur traitement parmi les patients absents pendant moins de 2 mois et qu'il a fallu rechercher. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • > 90%
Intégration des soins TB-VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Accès à des consultations et tests volontaires (VCT) • Accès aux ARV • Accès au traitement préventif par le cotrimoxazole • Traitement TB intégré dans le service VIH ou traitement VIH dans le service TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Oui • Oui • Oui

17.5.2 Procédures

Critères	Indicateurs	Objectifs
Registres et dossiers	Description des documents <ul style="list-style-type: none"> • Concordance entre registre TB et cartes de traitement • Concordance entre registre TB et registre de laboratoire 	Enregistrement fiable <ul style="list-style-type: none"> • 100% • 100%
Définitions de cas standardisées	Pourcentage de patients ayant une définition de cas exacte par rapport au nombre total de patients inclus	100%
Protocoles de traitement et suivi adéquats	<ul style="list-style-type: none"> • % de nouveaux cas correctement traités (associations d'anti-TB, posologie, durée) sur un échantillon de patients pris au hasard • % de patients dont le suivi bactériologique n'a pas été réalisé selon le calendrier, sur un échantillon de patients pris au hasard • % de patients TB-MR pour lesquels les analyses biochimiques n'ont pas été réalisées selon le calendrier, sur un échantillon de patients pris au hasard 	<ul style="list-style-type: none"> • > 95% • < 10% • < 10%
Dépistage VIH	% de nouveaux cas testés pour le VIH	100%
Traitement antirétroviral	% de patients TB VIH+ mis sous ARV Estimer le délai de mise sous ARV de la façon suivante : < 2 semaines ; 2 semaines - < 2 mois ; ≥ 2 mois	100%
Critères de guérison	% de cas confirmés déclarés guéris qui correspondent réellement à la définition d'une guérison, sur un échantillon de patients pris au hasard	> 90%
Suivi régulier des TB sensibles et résistantes	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport trimestriel et analyse de cohortes pour les TB pharmacosensibles • Rapport semestriel et analyse de cohortes pour les TB pharmacorésistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil des données quantitatives sur les inclusions et les résultats • Détection rapide des dysfonctionnements
Suivi de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> • % de patients venant à leur rendez-vous par rapport au nombre de patients attendus • % de doses administrées sous DOT chez les patients ayant une TB pharmacorésistante, sur un échantillon de patients pris au hasard 	<ul style="list-style-type: none"> • > 90% pour la phase d'attaque et d'entretien • 100%
Prévention de la transmission aérienne du bacille dans les structures de soins	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement • Ventilation des locaux, luminosité, lampes à UV (hospitalisation, consultations, laboratoire) ; port du masque de protection pour le personnel et les visiteurs en contact avec un patient contagieux ; masque chirurgical pour les patients contagieux (si déplacements) • Plan de prévention écrit ? • Responsable identifié ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement des patients frottis positif • Isolement des patients frottis positif ayant une TB pharmacorésistante • Utilisation appropriée des moyens • Oui

		<ul style="list-style-type: none"> Oui
Précautions standard	Description	Respect des précautions standard
Contrôle qualité du laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation régulière du fonctionnement du laboratoire Contrôle qualité trimestriel de l'analyse des frottis Contrôle qualité annuel des antibiogrammes 	<ul style="list-style-type: none"> Garantir la qualité des analyses pour le diagnostic bactériologique Résultats selon les standards Résultats selon les standards

17.5.3 Ressources humaines

Critères	Indicateurs	Objectifs
Effectifs	<ul style="list-style-type: none"> Description des postes (médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, personnel de nettoyage, etc.) Ratio personnel soignant/patients 	En moyenne : <ul style="list-style-type: none"> 1 infirmier/10-15 patients 1 médecin/40-50 patients
Formation	Se reporter aux critères d'évaluation du programme de formation	Personnel compétent
Autres contributeurs	Description : autres ONG, associations locales, etc.	

Une grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB est proposée en [Annexe 35](#). Chaque critère est classé comme «satisfaisant» ou «non satisfaisant».

Annexes

[Annexe 1. Tests Xpert](#)

[Annexe 2. Interprétation des résultats des tests Xpert](#)

[Annexe 3. Echantillons de crachats : prélèvement, conservation, expédition](#)

[Annexe 4. Microscopie des crachats](#)

[Annexe 5. Délais d'obtention des résultats des tests diagnostiques](#)

[Annexe 6. Poste de travail ventilé et enceinte de sécurité microbiologique \(ESM\)](#)

[Annexe 7. Ponction ganglionnaire à l'aiguille fine](#)

[Annexe 8. Estimation des protéines](#)

[Annexe 9. Intradermoréaction à la tuberculine](#)

Annexe 10. Fiches d'information sur les médicaments et instructions aux patients pour le traitement de la tuberculose

Fiches d'information sur les médicaments antituberculeux

Amikacine (Am)

Amoxicilline/acide clavulanique ratio 4:1 (Amx/Clv)

Bédaquiline (Bdq)

Clofazimine (Cfz)

Cyclosérine (Cs) ou térizidone (Trd)

Délamanide (Dlm)

Éthambutol (E)

Éthionamide (Eto) ou prothionamide (Pto)

Imipénème/cilastatine (Ipm/Cln)

Isoniazide - Dose standard (H)

Lévofloxacine (Lfx)

Linézolide (Lzd)

Méropénème (Mpm)

Moxifloxacine (Mfx)

Para-aminosalicylate de sodium (PAS)

Prétomanide (Pa)

Pyrazinamide (Z)

Rifabutine (Rfb)

Rifampicine (R)

Rifapentine (P)

Streptomycine (S)

Instructions au patient

Patients traités pour TB pharmacosensible

Patients traités pour TB pharmacorésistante

Annexe 11. Utilisation des antituberculeux chez les femmes enceintes ou allaitantes

Annexe 12. Adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal

Annexe 13. Posologies journalières des antituberculeux avec les associations à doses fixes

Annexe 14. Suivi des patients traités pour une TB pharmacosensible

Annexe 15. Suivi des patients traités pour une TB pharmacorésistante

Annexe 16. Examens supplémentaires pour la tuberculose pharmacorésistante

Annexe 16. Evaluation rapide du risque de transmission de la TB dans une structure de santé

Annexe 17. Prise en charge des effets indésirables

Troubles digestifs

[Abdomen \(douleurs\)](#)

[Diarrhée](#)

[Epigastriques \(douleurs\)](#)

[Hépatotoxicité](#)

[Goût métallique](#)

[Nausées et vomissements](#)

[Neurotoxicité](#)

[Dépression](#)

[Céphalées](#)

[Névrite optique](#)

[Ototoxicité](#)

[Neuropathies périphériques](#)

[Psychose](#)

[Convulsions](#)

[Troubles endocriniens](#)

[Gynécomastie](#)

[Hypothyroïdie](#)

[Troubles dermatologiques](#)

[Alopécie](#)

[Infection fongique](#)

[Photosensibilité](#)

[Réactions cutanées](#)

[Troubles musculo-squelettiques](#)

[Arthralgies](#)

[Tendinite/rupture du tendon](#)

[Autres](#)

[Electrolytiques \(troubles\)](#)

[Hématologiques \(troubles\)](#)

[Acidose lactique](#)

[Néphrotoxicité](#)

[Allongement de l'intervalle QT](#)

[Annexe 17. Recommandations pour la mesure du changement d'air par heure \(CAH\)](#)

[Annexe 18. Usage compassionnel](#)

[Annexe 18. Avantages et inconvénients des techniques de ventilation](#)

[Annexe 19. Interactions médicamenteuses et toxicités additionnelles](#)

[Annexe 19. Lampes de plafond à rayons ultraviolets](#)

[Annexe 20. Accompagnateurs DOT](#)

[Annexe 21. Information du patient](#)

[Annexe 23. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de première ligne](#)

[Annexe 24. Registre TB pour les patients sous traitement de première ligne](#)

[Annexe 25. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de deuxième ligne](#)

[Annexe 26. Registre TB pour les patients sous traitement de deuxième ligne](#)

[Annexe 27. Masques de protection respiratoire](#)

[Annexe 27. Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF](#)

[Annexe 28. Masques chirurgicaux](#)

[Annexe 28. Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et ATBG](#)

[Annexe 29. Vaccin BCG](#)

[Annexe 29. Registre des examens microscopiques de crachats](#)

[Annexe 30. Registre des tests Xpert MTB/RIF](#)

[Annexe 31. Drug-o-gram](#)

[Annexe 32. Rapport trimestriel](#)

[Annexe 33. Rapport de détection et inclusion des cas de TB résistants à la rifampicine et multirésistants](#)

[Annexe 34. Rapport des résultats finaux – Traitement de la TB pharmacorésistante](#)

[Annexe 35. Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB](#)

Mise à jour : Octobre 2022

Annexe 1. Tests Xpert

Mise à jour : Octobre 2022

1.1 Traitement des échantillons

Le personnel présent lors de la préparation des échantillons doit porter un masque de protection respiratoire (FFP2 ou N95) pour éviter l'inhalation de bacilles.

Une enceinte de sécurité biologique doit être utilisée pour protéger le personnel des aérosols si une centrifugation est nécessaire ([Annexe 6](#)).

1.1.1 Échantillons de crachats

Voir la notice du test Xpert MTB/RIF :

<https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert-MTB-RIF-FRENCH-Package-Insert-301-1404-FR-Rev-F.pdf>

Voir la notice du test Xpert MTB/XDR :

<https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert%20MTB-XDR%20ENGLISH%20Package%20Insert%20302-3514%20Rev%20C.pdf>

1.1.2 Échantillons de ganglions lymphatiques et autres tissus

Adapté de l'OMS^[1]

- Découper l'échantillon en petits morceaux dans un mortier stérile (ou un broyeur de tissus).
- Ajouter 2 ml de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) stérile.
- Broyer la solution de tissus et de PBS pour obtenir un mélange homogène.
- Transférer 0,7 ml du mélange dans un tube à centrifuger à l'aide d'une pipette de transfert. Éviter de transférer des morceaux de tissus mal homogénéisés.
- Ajouter 1,4 ml de réactif pour échantillon Xpert (Xpert Sample Reagent, XSR) à l'aide d'une pipette de transfert.
- Agiter vigoureusement 10 à 20 fois ou mélanger à l'aide d'un vortex pendant au moins 10 secondes.
- Maintenir à température ambiante pendant 10 minutes.
- Agiter vigoureusement 10 à 20 fois ou mélanger à l'aide d'un vortex pendant au moins 10 secondes.
- Maintenir à température ambiante pendant 5 minutes.
- Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert à l'aide d'une pipette de transfert.
- Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

1.1.3 Échantillons de liquide céphalo-rachidien

Adapté de l'OMS^[1]

La méthode de traitement du liquide céphalo-rachidien (LCR) dépend du volume disponible pour réaliser le test.

Volume de LCR	Procédure
0,1 à 1 ml	<ul style="list-style-type: none">• Ajouter au LCR du XSR pour obtenir un volume final de 2 ml.• Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert.• Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.
1 à 5 ml	<ul style="list-style-type: none">• Ajouter au LCR un volume égal de XSR.• Ajouter 2 ml du mélange directement dans la cartouche Xpert• Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.
> 5 ml	<ul style="list-style-type: none">• Centrifuger le LCR à 3000g pendant 15 minutes.• Éliminer le surnageant et ajouter du XSR au sédiment pour obtenir un volume final de 2 ml.• Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert.• Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

Remarque : un volume de LCR inférieur à 0,1 ml est insuffisant pour réaliser le test.

1.1.4 Échantillons de selles^[2]

Les échantillons de selles peuvent être utilisés dans les 3 heures s'ils sont conservés à température ambiante.

- Ajouter 0,8 à 1 g de selles dans le flacon de 8 ml de XSR.
- Agiter vigoureusement pendant 30 secondes.
- Maintenir à température ambiante pendant 10 minutes.
- Agiter vigoureusement pendant 30 secondes.
- Laisser sédimenter à température ambiante pendant 10 minutes.
- Sans perturber le sédiment, transférer 2ml de surnageant dans la cartouche Xpert.
- Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

1.1.5 Échantillon d'urine^[3]

Les échantillons d'urine peuvent être utilisés dans les 3 heures s'ils sont conservés à température ambiante.

- Centrifuger 4 ml d'urine à 3000g pendant 5 minutes.
- Eliminer le surnageant et ajouter 2 ml de XSR au sédiment.
- Agiter vigoureusement.
- Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert.
- Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

1.2 Performances des tests Xpert sur les échantillons autres que les crachats

Echantillons	Performances de Xpert MTB/RIF par rapport à la culture ^[4]
Biopsie ou suc ganglionnaire	Biopsie : sensibilité : 82 % ; spécificité : 79% Aspiration : sensibilité : 89 % ; spécificité : 86%
LCR	Sensibilité : 70% ; spécificité : 97%
Liquide pleural	Sensibilité : 50% ; spécificité : 99%
Liquide péricardique	Sensibilité : 67,6% ; spécificité : 99,4%
Aspiration nasopharyngée (suspicion de TBP chez l'enfant)	Sensibilité : 46% ; spécificité : 100%
Aspiration gastrique (suspicion de TBP chez l'enfant)	Sensibilité : 73% ; spécificité : 98%
Selles (suspicion de TBP chez l'enfant)	Par rapport à la culture d'échantillons respiratoires : <ul style="list-style-type: none"> • sans infection VIH : sensibilité : 61% ; spécificité : 98% • avec infection VIH : sensibilité : 70% ; spécificité : 98%
Urine (suspicion de TB urogénitale)	Sensibilité : 85% ; spécificité : 97%
Urine (suspicion de TB disséminée chez les patients VIH)	Sensibilité : 40% ; spécificité : 98% ^[5]
Liquide synovial	Sensibilité : 97% ; spécificité : 94%
Ascite	Sensibilité : 59% ; spécificité : 97%
Sang (suspicion de TB disséminée chez les patients VIH)	Enfant : sensibilité : 7% ; spécificité : 99% ^[6] Adulte : sensibilité : 56% ; spécificité : 94%

Remarque: les performances du test Xpert MTB/XDR sur des échantillons autres que les crachats sont considérées comme similaires à celles du test Xpert MTB/RIF car les tests sont basés sur des technologies similaires.^[4]

1.3 Aspects logistiques

Tous les tests Xpert sont réalisés avec le même instrument.

Le module 10 couleurs peut lire toutes les cartouches Xpert.

Le module 6 couleurs peut lire les cartouches Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra.

1.3.1 Energie

L'instrument demande une alimentation électrique constante et stable.

Si les coupures sont brèves (moins de 10 minutes), prévoir un UPS « on line » de 1500VA.

Si les coupures sont longues, le système doit pouvoir supporter un cycle entier (environ 45 minutes). Prévoir un chargeur de batterie, une batterie stationnaire et un stabilisateur de tension.

1.3.2 Conservation et température de fonctionnement

Conservation des cartouches et réactifs : entre 2 et 28 °C pendant 12 mois à partir de la date de fabrication.

Température de fonctionnement de l'instrument Xpert : entre 15 et 30 °C. Envisager l'air conditionné si les conditions climatiques l'exigent.

1.3.3 Étalonnage

Les modules Xpert demandent un étalonnage annuel, réalisé par un prestataire de services agréé ou en échangeant les modules. Etablir avec le fournisseur un contrat de vente détaillé et un plan d'assistance garantissant l'entretien, l'étalonnage, la réparation et le remplacement du matériel si nécessaire.

1.3.4 Espace nécessaire

Les dimensions de l'instrument Xpert IV (4 modules permettant le traitement de 4 échantillons simultanément) sont :

Largeur : 29,8 cm ; hauteur : 35,6 cm ; profondeur : 31,1 cm ; poids : 12 kg.

Il est conçu pour une utilisation en intérieur uniquement. Prévoir au moins 5 cm d'espace libre de chaque côté de l'instrument pour assurer une ventilation adéquate. Ne pas placer l'instrument à proximité des bouches d'aération d'autres instruments ou d'unités de traitement de l'air.

Les dimensions des kits contenant les cartouches et réactifs sont :

Kit Xpert MTB/RIF 50 tests : 31 cm x 28 cm x 20 cm

Kit Xpert MTB/XDR 10 tests : 24 cm x 16 cm x 7 cm

1.3.5 Gestion des déchets

Même procédure que pour l'élimination des pots à prélèvement de crachats.

Les tests Xpert génèrent un grand volume de déchets.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF : guide technique et considérations opérationnelles pratiques*. Geneva 2014.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145682/9789242506709_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. de Haas P, Yenew B, et al. *The Simple One-Step (SOS) Stool Processing Method for Use with the Xpert MTB/RIF Assay for a Child-Friendly Diagnosis of Tuberculosis Closer to the Point of Care*. J Clin Microbiol. 2021 Jul 19;59(8).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373220/>
3. MSF South Africa Medical Unit. SOP: Urine GeneXpert MTB/Rif Assay.
https://samumsf.org/sites/default/files/2018-01/2.%20Urine%20GeneXpert%20MTB-Rif%20Testing%20SOP_0.pdf
4. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection*. 2021 update. Geneva 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
5. World Health Organization. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva 2021.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1365106/retrieve>

6. Pohl C, Rutaihwa LK, Haraka F, Nsubuga M, Aloï F, Ntinginya NE, Mapamba D, Heinrich N, Hoelscher M, Marais BJ, Jugheli L, Reither K. *Limited value of whole blood Xpert(®) MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in children.* J Infect. 2016 Oct;73(4):326-35. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.041. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27394403.
[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)30161-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)30161-X/fulltext)

Annexe 2. Interprétation des résultats des tests Xpert

Mise à jour : Octobre 2022

2.1 Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra

MTB : *M. tuberculosis* ; RIF : rifampicine

Résultats	Interprétation et décisions
Invalide/Erreur/ Pas de résultat	Réaliser un 2 ^e test sur un nouvel échantillon.
MTB non détecté	<ul style="list-style-type: none"> • Suspicion de TBP chez l'enfant : réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon (respiratoire ou de selles). • Adulte : réévaluer cliniquement, réaliser une radiographie si indiquée, réaliser un 2^e test et/ou une culture sur un nouvel échantillon.
MTB détecté Résistance RIF non détectée	<ul style="list-style-type: none"> • Traiter une TB-DS. • Réaliser un test Xpert MTB/XDR, un LPA ou un pDST pour détecter une résistance à H^(a) ; adapter le traitement selon le DST.
MTB détecté Résistance RIF détectée	<p>Évaluer les facteurs de risque de résistance à la rifampicine (RR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque élevé de RR^(b) : traiter une TB-MDR/RR. • Risque faible de RR^(c) : réaliser un 2^e test^(d) sur un nouvel échantillon. Si le 2^e test montre : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sensibilité à la R : traiter une TB-DS. ▫ Résistance à la R : traiter une TB-MDR/RR. <p>Pour les patients atteints de TB-MDR/RR, réaliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un test Xpert MTB/XDR ou un LPA et un pDST ou un séquençage du génome pour détecter une résistance à d'autres antituberculeux. • Une culture et un pDST pour le suivi du traitement. • En cas de résultats discordants avec le pDST (résistance avec Xpert, sensibilité avec le pDST), traiter une TB-MDR/RR^[1].
MTB détecté Résistance RIF indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> • Xpert MTB/RIF : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon. Si le résultat reste « indéterminé », traiter une TB-DS tout en recherchant une possible RR. ▫ Réaliser un pDST ou un autre gDST pour confirmer ou exclure une RR. ▫ Réaliser un test Xpert MTB/XDR, un LPA ou un pDST pour détecter une résistance à H^(a). • Xpert MTB/RIF Ultra : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Envoyer une extraction des résultats bruts (fichier gxx) au laboratoire de référence pour identification d'éventuelles mutations (interprétation des courbes de fusion). ▫ Si impossible ou si le résultat reste « indéterminé », procéder comme pour un test Xpert MTB/RIF.
MTB détecté « trace » Résistance RIF indéterminée (Xpert Ultra)	<ul style="list-style-type: none"> • Patients infectés par le VIH, enfants et échantillons EP : considérer un résultat « trace » comme positif. • Adultes avec antécédent de TB au cours des 5 dernières années : un résultat « trace » ne peut être interprété, réaliser une culture. • Aucune interprétation de RR n'est possible. • Si suspicion de résistance à R ou à un autre antituberculeux : réaliser un pDST ou un autre gDST. Adapter le traitement selon le DST. • Ne pas réaliser de test Xpert MTB/XDR car le seuil de détection du test Xpert MTB/XDR est supérieur à celui du test Ultra.

- (a) Si possible pour tous les patients et au moins ceux qui présentent un risque élevé de résistance à H (patients avec antécédent de traitement TB par H ou en contact avec un cas de TB résistant à H ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance à H est $\geq 3\%$).
- (b) Patients avec antécédent de traitement TB par R ou en contact avec un cas de TB résistante à R ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance à R est élevée.
- (c) Patients sans antécédent de traitement TB par R ni contact avec un cas de TB résistant à R et provenant d'une région où la prévalence de la résistance à R est faible.
- (d) Un 2^e test est nécessaire car dans une population où la prévalence de la résistance à R est $< 5\%$, la valeur prédictive positive d'un test est $< 80\%$, ce qui signifie que $> 20\%$ des résultats indiquant une résistance à R sont de faux positifs.

2.2 Xpert MTB/XDR

MTB : *M. tuberculosis* ; RIF : rifampicine ; INH : isoniazide ; FLQ : fluoroquinolones ; ETH : éthionamide ; AMK : amikacine ; KAN : kanamycine ; CAP : capréomycine

Résultats	Interprétation et décisions
Invalide/Erreur/Pas de résultat	Réaliser un 2 ^e test sur un nouvel échantillon.
MTB détecté	Après un test Xpert MTB/RIF positif, un résultat « MTB détecté » est attendu car les seuils de détection des tests Xpert MTB/XDR et Xpert MTB/RIF sont similaires.
MTB non détecté Résistance non détectée	<ul style="list-style-type: none"> • Après un test Xpert MTB/RIF positif : réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon. Si le test est toujours négatif, il peut être réalisé sur des isolats de culture. • Après un résultat « trace » avec un test Ultra, un résultat négatif est attendu car le seuil de détection du test Xpert MTB/XDR est supérieur à celui du test Ultra.
MTB détecté Résistance non détectée	<ul style="list-style-type: none"> • Traiter selon le résultat du test Xpert MTB/RIF ou Ultra. Une résistance ne peut pas être exclue car d'autres mutations conférant une résistance ne sont pas détectées par le test Xpert MTB/XDR (p. ex. seules 30% des mutations conférant une résistance à l'Eto sont détectées). • Réaliser un pDST pour détecter une résistance à d'autres antituberculeux.
MTB détecté <ul style="list-style-type: none"> • Faible résistance INH détectée • Résistance INH détectée • Faible résistance FLQ détectée • Résistance FLQ détectée • Résistance ETH détectée • Résistance AMK, KAN et/ou CAP détectée(s) 	<p>Évaluer les facteurs de risque de résistance pour chaque médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque élevé de résistance^(e) : considérer qu'il y a résistance. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Résistance faible à H détectée (mutation inhA et pas de mutation katG) : H^h peut être utilisé mais pas compté comme médicament probablement efficace. ▫ Résistance faible aux FQ détectée : Mfx^h peut être utilisée mais pas comptée comme médicament probablement efficace^[2]. ▫ Une résistance à Eto peut être détectée (mutation inhA) mais un résultat négatif n'exclut pas une résistance. ▫ Réaliser une culture et un pDST pour détecter une résistance à d'autres antituberculeux et pour le suivi du traitement. • Risque faible de résistance^(f) : réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon^(g). Si le 2^e test montre : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sensibilité au médicament : utiliser le médicament. ▫ Résistance au médicament : considérer qu'il y a résistance (voir « Risque élevé de résistance au médicament » ci-dessus).
MTB détecté Résistance indéterminée ^(h)	Réaliser un 2 ^e test sur un nouvel échantillon. Si le résultat reste « indéterminé » : traiter avec des antituberculeux probablement efficaces tout en recherchant une résistance avec un pDST ou un autre gDST (LPA deuxième ligne, séquençage du génome).

- (e) Patients avec antécédent de traitement TB par le médicament ou en contact avec un cas de TB résistante au médicament ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance au médicament est élevée.
- (f) Patients sans antécédent de traitement TB par le médicament ni contact avec un cas de TB résistant au médicament et provenant d'une région où la prévalence de la résistance au médicament est faible.
- (g) Un 2^e test est nécessaire car dans une population où la prévalence de la résistance est < 5%, la valeur prédictive positive d'un test est < 80%, ce qui signifie que > 20% des résultats indiquant une résistance sont de faux positifs.
- (h) Aucun résultat « indéterminé » n'est donné pour Eto.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF : guide technique et considérations opérationnelles pratiques*. Geneva 2014.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145682/9789242506709_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. 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]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021.
<https://www.who.int/fr/publications/item/9789240006997>

Annexe 3. Echantillons de crachats : prélèvement, conservation, expédition

3.1 Techniques de prélèvement des crachats

Quelle que soit la technique de prélèvement utilisée, le personnel présent lors du prélèvement doit porter un masque de protection respiratoire pour éviter l'inhalation de bacilles.

3.1.1 Expectoration spontanée

Prélever deux échantillons. Réaliser si possible les prélèvements à l'extérieur, à l'air libre et à l'écart des autres personnes. Le premier échantillon est prélevé sur place, lors de la consultation, dès que le patient est identifié comme un cas suspect de TB. Si le prélèvement n'est pas effectué à jeun, demander au patient de se rincer d'abord la bouche pour éviter la présence d'aliments dans les crachats.

Le deuxième échantillon est prélevé le lendemain, le matin au réveil et à jeun. Il peut être recueilli par le patient à son domicile, qui le ramène ensuite au laboratoire.

Sinon, les 2 échantillons peuvent être collectés le même jour, à une heure d'intervalle.

Technique de prélèvement :

- Donner au patient un pot à prélèvement de crachats, étiqueté à son nom (ou un tube Falcon®, si l'échantillon doit être envoyé par avion).
- Demander au patient d'inspirer profondément, de retenir sa respiration quelques secondes et d'expirer, de recommencer 2 à 3 fois, puis de tousser : les crachats proviennent des poumons et sont expulsés au cours d'efforts de toux. Un clapping d'une à deux minutes peut être utile.
- Recueillir environ 3 ml de crachats et fermer hermétiquement le récipient.

La qualité du prélèvement conditionne la fiabilité du résultat. S'assurer que l'échantillon contient des matières visqueuses ou purulentes et pas uniquement de la salive. Si l'échantillon n'est pas satisfaisant, refaire le prélèvement.

Si l'échantillon est collecté à domicile, s'assurer que le patient a compris la technique pour obtenir des crachats et lui montrer comment fermer hermétiquement le récipient.

3.1.2 Expectoration provoquée

L'expectoration provoquée est parfois utilisée chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats et uniquement en vue de réaliser une culture ou un test Xpert MTB/RIF.

L'expectoration provoquée est réalisée sous supervision médicale. L'enfant doit être surveillé au plan respiratoire pendant la procédure et les 15 minutes qui suivent. Il existe un risque de bronchospasme. Avoir du salbutamol et l'oxygène à portée de main.

Matériel

- Gants et masque de protection respiratoire
- Sonde d'aspiration (CH6,7,8)
- Pot à prélèvement de crachats
- Seringue de 50 ml
- Masque et tuyau pour nébuliseur
- Chambre d'inhalation avec masque pédiatrique (à stériliser entre chaque patient)
- Solution de chlorure de sodium hypertonique à 5% stérile (à conserver au réfrigérateur)
- Solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% (pour l'échantillon)
- Salbutamol en aérosol
- Oxygène

Technique

L'enfant doit être à jeun depuis au moins 2 heures.

- Avant la nébulisation :
 - Expliquer la procédure à l'enfant et/ou à l'accompagnateur (celui-ci doit porter un masque de protection respiratoire).
 - Placer l'enfant en position assise dans les bras de l'adulte.
 - Lui administrer 2 bouffées de salbutamol par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation, 10 minutes avant la nébulisation.
 - Préparer un pot à prélèvement.
- Nébulisation :
 - Remplir le nébuliseur avec 5 ml de solution de chlorure de sodium hypertonique à 5%.
 - Placer le masque du nébuliseur sur la bouche de l'enfant.
 - La nébulisation dure jusqu'à ce que le réservoir soit vide.
- Aspiration :
 - Faire un clapping pendant 1 à 2 minutes.
 - Nettoyer les fosses nasales.
 - Pendant l'aspiration, l'enfant est couché sur le côté, le dos tourné à l'opérateur qui se place derrière lui.
 - Monter une sonde d'aspiration sur une seringue de 50 ml. Lubrifier l'extrémité de la sonde.
 - Mesurer la distance entre le bout du nez et l'angle de la mâchoire. Insérer la sonde jusqu'à cette profondeur.
 - A l'insertion et au retrait de la sonde, tirer sur le piston de la seringue pour créer une aspiration.
 - Lorsque que la seringue est pleine d'air et de mucosités : la détacher de la sonde, purger l'air (embout vers le haut) pour ne conserver que les mucosités.
 - Pour recueillir les mucosités : prélever 2 ml de NaCl à 0,9% pour rincer la seringue puis vider son contenu dans le pot à prélèvement.

3.1.3 Tubage gastrique

Le tubage gastrique est parfois utilisé chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats ou de les induire par expectoration provoquée et uniquement en vue de réaliser une culture ou un test Xpert MTB/RIF.

Matériel

- Gants et masque de protection respiratoire
- Sonde d'aspiration (CH6,7,8)
- Pot à prélèvement de crachats

- Seringue de 50 ml
- Eau stérile

Technique

- Avant d'insérer la sonde gastrique :
 - Expliquer la procédure à l'enfant et/ou à l'accompagnateur (celui-ci doit porter un masque de protection respiratoire) ;
 - Placer l'enfant en position assise dans les bras de l'adulte.
- Poser une sonde gastrique et vérifier son emplacement.
- Aspirer pour recueillir d'abord le liquide gastrique, le placer dans le pot à crachats, puis rincer l'estomac avec 30 ml d'eau stérile et aspirer de nouveau. Ajouter le liquide d'aspiration au premier échantillon.
- Mettre en culture dans les 4 heures qui suivent le recueil de l'échantillon. Neutraliser avec 100 mg de bicarbonate de soude si les délais sont supérieurs à 4 heures.

3.2 Conservation des échantillons

Si les examens ne sont pas réalisés sur le lieu de prélèvement :

Echantillon pour examen microscopique

Réaliser les frottis dans les 3-4 jours qui suivent le prélèvement et les conserver entre-temps au réfrigérateur (2 à 8 °C) et à l'abri de la lumière.

La contamination n'affecte pas le résultat mais les échantillons se liquéfient à la chaleur, ce qui rend difficile la sélection des matières mucopurulentes.

Echantillon pour culture sur milieu liquide

Conserver les échantillons au réfrigérateur (2 à 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser de chlorure de cétihylpyrodimium (CPC) car il est incompatible avec le MGIT.

Réaliser la mise en culture le plus rapidement possible.

Echantillon pour culture sur milieu de Lowenstein-Jensen (LJ)

- Les échantillons peuvent être mis en culture dans les 3 jours qui suivent le prélèvement :
Les conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C) et à l'abri de la lumière jusqu'au transport OU les transporter directement au laboratoire pour l'ensemencement.
- Les échantillons ne peuvent être mis en culture dans les 3 jours qui suivent le prélèvement :
Utiliser des tubes Falcon[®] et ajouter du CPC 1% pour conserver les échantillons jusqu'à deux semaines. Ne pas réfrigérer les échantillons contenant du CPC car celui-ci cristallise et devient inefficace.
Les échantillons contenant du CPC peuvent être inoculés sur LJ. Pour inoculation sur agar, ils nécessitent une neutralisation par une solution tampon neutralisante (Difco[®]).
Le CPC peut être utilisé pour les échantillons testés par Xpert MTB/RIF.

3.3 Expédition des échantillons

Transport vers un laboratoire local

- Sans milieu de transport CPC : au réfrigérateur (2 à 8 °C), à l'abri de la lumière ;
- Avec milieu de transport CPC : ne pas réfrigérer (le CPC cristalliserait, ce qui détruirait les échantillons). Conserver à température ambiante, à l'abri de la lumière.

Transport aérien vers un laboratoire de référence pour culture

Les crachats sont recueillis et transportés dans des tubes de 50 ml type Falcon□, coniques, munis d'un bouchon à vis. Ils sont transportés sous le numéro UN 3373, correspondant aux « substances infectieuses de catégorie B ». Les échantillons avec CPC sont transportés à température ambiante. Si le délai de transport est inférieur à 12 heures, les tubes sans CPC peuvent aussi être expédiés à température ambiante.

Les échantillons sont conditionnés dans un triple emballage conforme à l'instruction IATA 650 :

1. Récipient primaire contenant l'échantillon : tube hermétiquement fermé et placé dans un gant de latex ;
2. Récipient secondaire destiné à protéger le récipient primaire : boîte étanche avec suffisamment de matière absorbante pour absorber la totalité de l'échantillon si le récipient primaire venait à casser ;
3. Emballage extérieur destiné à protéger le récipient secondaire, avec étiquetage UN 3373.

Renseignements à fournir :

- Récipient primaire : étiqueter le tube, inscrire le nom du patient ou son numéro d'identification, la date et le lieu du prélèvement ;
- Emballage extérieur : indiquer le nom du laboratoire destinataire, l'adresse complète (numéro, rue, code postal, localité, pays), numéro de téléphone.
- Tous les échantillons doivent être accompagnés de la demande d'examen correspondante (y compris renseignements cliniques).

Remarques :

- Les procédures d'expédition des souches bactériennes obtenues après culture sont différentes, plus complexes et en pratique rarement réalisables. Les cultures sont des « substances infectieuses de catégorie A » (UN 2814).
- Pour une description détaillée des procédures, se référer au *Catalogue médical MSF*, volume 4.

Annexe 4. Microscopie des crachats

Mise à jour : Janvier 2022

4.1 Préparation des frottis de crachats

Le personnel présent lors de la préparation de frottis de crachats doit porter un masque de protection respiratoire pour éviter l'inhalation de bacilles.

Les frottis de crachats doivent être préparés rapidement après le prélèvement.

Matériel

- Gants
- Masque de protection respiratoire (FFP2 ou N95)
- Lames de verre neuves et propres (ne jamais réutiliser les lames)
- Appliqueurs en bois

Technique

- Étiqueter la lame à une extrémité, avec la date du recueil des crachats et le numéro de série du laboratoire.
- Sélectionner une portion de l'échantillon de crachat contenant des particules mucopurulentes ou du sang.
- Utiliser un applicateur pour la transférer sur la lame.
- Étaler l'échantillon sur une surface de 1,5 à 2 cm x 2 à 3 cm. Il doit être suffisamment fin pour pouvoir voir à travers.
- Laisser le frottis sécher à l'air libre pendant 15 minutes. Ne pas le sécher à la lumière directe du soleil ou au-dessus d'une flamme.
- Fixer le frottis en passant le dessous de la lame à la flamme pendant 2 à 3 secondes. Répéter l'opération 3 ou 4 fois.
- Laisser refroidir avant de colorer.

4.2 Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud

Matériel

- Gants
- Eau distillée ou filtrée
- Fuchsine basique phéniquée 0,3%
- Alcool-acide 3%
- Bleu de méthylène 0,3%
- Microscope binoculaire avec objectif à immersion à l'huile (grossissement 100x)

Technique

- Recouvrir la lame de fuchsine 0,3% (après avoir filtrer la fuchsine).
- Chauffer doucement le dessous de la lame. Dès l'apparition de vapeurs, compter 5 minutes en maintenant l'émission de vapeurs sans faire bouillir ni sécher le colorant.
- Rincer doucement la lame jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit incolore puis égoutter.
- Recouvrir la lame avec une solution d'alcool-acide 3%, laisser agir 2 à 3 minutes puis égoutter. Répéter cette opération si la lame n'est pas complètement décolorée.
- Rincer la lame puis égoutter.
- Recouvrir la lame de bleu de méthylène 0,3% pendant une minute puis égoutter.
- Rincer doucement la lame jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit incolore puis égoutter.
- Laisser sécher à l'air. Ne pas essuyer ni tamponner la lame.

Lecture

- Les lames doivent être examinées par un technicien expérimenté, qui doit disposer du temps nécessaire pour lire les lames avec précision.
- Avant l'examen de la lame, appliquer une goutte d'huile à immersion sur le bord gauche du frottis coloré. Ne pas toucher la lame avec l'applicateur d'huile à immersion (risque de transfert de BAAR dans le flacon d'huile ou sur une autre lame).
- Examiner au moins une longueur (100 champs à fort grossissement, CFG), avant de déclarer un résultat négatif (cette opération doit durer au moins 5 minutes).
- Les BAAR sont des bâtonnets rouges sur fond bleu. Ils sont droits ou légèrement incurvés. Ils peuvent être isolés ou en petits groupes.

Notation des résultats

Tableau 4.1 - Échelle de quantification (OMS-IUATLD)^[1]

Nombre de BAAR (grossissement 1000x : 1 longueur = 100 CFG)	Notation du résultat
Zéro BAAR/une longueur	Pas de BAAR
1-9 BAAR/une longueur ou 100 CFG	Noter le nombre exact de BAAR
10-99 BAAR/une longueur ou 100 CFG	1+
1-10 BAAR/un CFG dans au moins 50 champs	2+
>10 AFB/un CFG dans au moins 20 champs	3+

Remarque : 1-9 BAAR pour 100 CFG est un résultat positif. Noter que 1-9 BAAR pour 100 CFG était auparavant rapporté comme « rares bacilles », suivis du nombre de BAAR observés dans 100 CFG (p. ex. « rares bacilles 3 » signifiait 3 BAAR dans 100 CFG). Ne pas confondre « rares bacilles 3 » (3 BAAR dans 100 CFG) avec BAAR 3+ (plus de 10 BAAR par CFG).

4.3 Coloration à l'auramine O ou à l'auramine/rhodamine

Matériel

- Gants
- Eau distillée ou filtrée (mais non chlorée)
- Auramine O 0,1% ou auramine/rhodamine
- Alcool-acide 0,5%
- Permanganate de potassium 0,5% ou bleu de méthylène 0,3%
- Microscope à fluorescence (ou dispositif LED à adapter sur un microscope standard)

Technique

- Recouvrir la lame d'auramine ou d'auramine/rhodamine. La laisser colorer 15 minutes. S'assurer qu'elle reste recouverte de solution.
- Rincer la lame jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit incolore puis égoutter. Ne pas utiliser d'eau chlorée pour éviter de perturber la lecture de fluorescence.
- Recouvrir la lame d'alcool-acide 0,5% pendant une minute puis égoutter.
- Rincer la lame puis égoutter.
- Recouvrir la lame de permanganate de potassium 0,5% ou de bleu de méthylène 0,3%. La laisser colorer une minute (ne pas dépasser 2 minutes) puis égoutter.
- Rincer puis égoutter. Essuyer le dessous de la lame avec une serviette en papier propre.
- Laisser sécher à l'air. Ne pas essuyer ni tamponner la lame.

Remarque : pour contrôler la qualité de la coloration, il faut inclure au moins un frottis connu comme étant positif dans le lot.

Lecture

- Les lames doivent être examinées par un technicien expérimenté, qui doit disposer du temps nécessaire pour lire les lames avec précision.
- Utiliser un objectif 20x pour screener le frottis.
- Examiner une longueur avant de déclarer un résultat négatif.
- Toujours lire la lame du contrôle positif en premier. Si le contrôle positif n'est pas positif (pas de fluorescence), ne pas lire les frottis des patients, recolorer le lot.
- Les BAAR sont des bâtonnets jaune vif sur fond sombre. Ils sont droits ou légèrement incurvés. Ils peuvent être isolés ou en petits groupes. Les débris non spécifiques se colorent en jaune pâle.

Notation des résultats

Tableau 4.2 - Échelle de quantification (OMS-IUAT LD)^[1]

Nombre de BAAR (grossissement 200-250x : 1 longueur = 300 CFG)	Notation du résultat
Zéro BAAR/une longueur	Pas de BAAR
1-29 BAAR/une longueur	Noter le nombre exact de BAAR
30-299 BAAR/une longueur	1+
10-100 BAAR/un champ en moyenne	2+
>100 BAAR/un champ en moyenne	3+

Remarque : la fluorescence reste stable pendant seulement 3 jours, quand la lame est protégée de la lumière. Le contrôle qualité doit être organisé en conséquence.

Références

1. European Centre for Disease Prevention and Control. *Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018*. Stockholm: ECDC; 2018.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/TB-handbook-updated-2018.pdf>

Annexe 5. Délais d'obtention des résultats des tests diagnostiques

Mise à jour : Octobre 2022

	Délai estimé pour les résultats	Délai supplémentaire pour le DST
Xpert MTB/RIF	110 minutes	–
Xpert MTB/RIF Ultra	< 80 minutes	–
Xpert MTB/XDR	< 90 minutes	–
Truenat	35 minutes (Truenat MTB)	1 heure (Truenat MTB-RIF Dx)
Culture milieu liquide (MGIT)	8 jours (frottis +) 16 jours (frottis –)	2 semaines
Culture milieu solide LJ standard medium	16 jours (frottis +) 29 jours (frottis –)	6 semaines
Culture microcolonies (TLA, MODS)	14 jours	–
Microscopie des frottis	2 heures	–
LPA GenoType MTBDRplus (V2.0)	1 à 2 jours (test direct sur frottis +) 21 jours (test indirect)	–
LPA GenoTypeMTBDRs/ (V2.0)	1 à 2 jours (test direct) 21 jours (test indirect)	–
LF-LAM	25 minutes	–
tNGS	1 à 3 jours (test direct sur frottis +) 21 jours (test indirect)	–
WGS	21 jours (test indirect)	–

Remarque : pour obtenir des résultats négatifs, les cultures doivent être incubées pendant 6 à 7 semaines sur milieu liquide et 8 semaines sur milieu solide.

Annexe 6. Poste de travail ventilé et enceinte de sécurité microbiologique (ESM)

6.1 Poste de travail ventilé

Le poste de travail ventilé permet de préparer les **échantillons de crachats pour microscopie et tests Xpert MTB/RIF** dans un environnement sécurisé. Il est utilisé lorsque la ventilation naturelle est insuffisante. Il est posé sur un plan de travail et est constitué d'une boîte rectangulaire équipée d'un conduit sur l'extérieur, connecté à un ventilateur d'extraction.

Le poste de travail ventilé n'a pas de filtre et ne protège pas l'échantillon. Il ne doit pas être utilisé pour réaliser des cultures.

6.2 ESM de classe II

L'ESM de classe II protège l'opérateur, l'environnement et l'échantillon manipulé à l'intérieur de l'enceinte.

L'air de la pièce, et l'air circulant à l'intérieur de l'enceinte, sont entraînés par un courant descendant à travers une grille puis filtrés au travers d'un filtre HEPA, ce qui protège à la fois l'opérateur et le produit. L'air sortant est filtré au travers d'un filtre HEPA de manière à protéger l'environnement.

Une ESM de classe II est nécessaire pour réaliser des **cultures**.

Remarques :

- Les ESM de classe I ne sont pas adaptées à la préparation des cultures et les postes de travail ventilés suffisent pour la microscopie et les tests Xpert MTB/RIF. Par conséquent, leur utilisation n'est pas recommandée dans ce manuel.
- Les ESM de classe III ne sont habituellement pas utilisées pour la TB.

Annexe 7. Ponction ganglionnaire à l'aiguille fine

L'aspiration cytologique à l'aiguille fine (ou ponction-aspiration ganglionnaire) consiste à prélever du suc ganglionnaire dans un ganglion lymphatique. Le matériel obtenu est déposé sur des lames et préparé pour l'examen microscopique.

2 lames sont colorées au Giemsa^a, à la recherche de caséum, granulome, cellules géantes et cellules épithélioïdes ou histiocytes, et 1 ou 2 lames sont colorées selon la méthode de Ziehl-Neelsen, à la recherche de bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR).

Matériel

- Aiguille 23 G (dans quelques rares cas, il est possible d'utiliser une 19G)
- Seringue de 10 ml
- 2 lames pour le Giemsa + 1 ou 2 lame pour le Ziehl-Neelsen
- Polyvidone iodée 10%, compresses stériles, gants

Technique de prélèvement

- Désinfecter le site de ponction.
- Adapter l'aiguille à la seringue ; introduire profondément l'aiguille dans le ganglion.
- Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, tirer le piston de la seringue pour maintenir une pression négative.
- Aspirer rapidement, en imprimant à l'aiguille des mouvements de va-et-vient pour permettre au suc ganglionnaire de pénétrer l'aiguille.
- Arrêter d'aspirer lorsque du sang et du suc apparaissent dans l'embout de l'aiguille. Essayer d'aspirer suffisamment de suc, la spécificité et la sensibilité du diagnostic sont influencées par le volume de suc aspiré.
- Relâcher la pression négative avant de retirer l'aiguille du ganglion. Ne pas aspirer en retirant l'aiguille, pour ne pas disperser le suc ganglionnaire dans le corps de la seringue ni le mélanger à du sang périphérique en traversant la peau.

Préparation de la lame

La lame doit être identifiée avant l'aspiration et préparée immédiatement après.

- Détacher l'aiguille de la seringue immédiatement après l'aspiration.
- Remplir d'air la seringue (l'aiguille est toujours détachée de la seringue).

Préparer l'étalement :

- Giemsa
 - Reconnecter l'aiguille à la seringue. Pousser doucement sur le piston pour déposer une petite goutte de matériel sur une extrémité de la lame (si le suc est déposé au centre, l'étalement sera difficile à réaliser).
 - Couvrir la préparation d'une autre lame.

- Faire glisser doucement les 2 lames l'une contre l'autre, en directions opposées, de façon à étirer complètement le matériel entre les lames. Ne pas appuyer fortement sur les lames pour ne pas écraser les cellules.
- Laisser sécher les lames à l'air.
- Fixer les frottis au méthanol lorsqu'ils sont complètement secs.
- Réaliser la coloration.
- Ziehl-Neelsen
 - Déposer une petite goutte de matériel sur la lame.
 - Réaliser un frottis ni trop fin ni trop épais.
 - Laisser sécher à l'air.
 - Fixer le frottis à la flamme lorsqu'il est complètement sec.
 - Réaliser la coloration.

Lecture de la lame colorée au Giemsa

Sur chaque lame, un ou plusieurs éléments suivants peuvent être identifiés :

- Foyer central de nécrose caséuse (caséum) : substance rosée, homogène, dépourvue de cellules.
- Granulome : amas de cellules épithélioïdes, entourées d'une couronne lymphocytaire, avec ou sans nécrose caséuse.
- Cellules épithélioïdes : cellules allongées, noyau réiniforme à chromatine finement granulaire entouré d'un cytoplasme rosé.
- Cellules géantes : cellules gigantesques et multinucléées.

Remarques :

- Il est préférable de rechercher le granulome et la nécrose avec les objectifs x10 et x40 puis les cellules épithélioïdes et géantes avec l'objectif x100.
- L'observation des frottis doit être effectuée par une personne compétente en cytologie. Les lames doivent être envoyées au laboratoire de cytologie de référence, pour contrôle-qualité ou confirmation du résultat.
- La qualité de l'échantillon et de la préparation sont essentielles. Le frottis doit être réalisé par un technicien expérimenté.

Notes

- (a) Le « golden standard » pour le diagnostic de la TB à partir de prélèvements tissulaires est la coloration à l'hématoxyline-éosine mais la coloration de Giemsa peut être une alternative dans les régions isolées où l'équipement est limité.

Annexe 8. Estimation des protéines

Mise à jour : Janvier 2022

8.1 Réaction de Pandy

La réaction de Pandy permet de mettre en évidence une augmentation des protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR).

La concentration normale des protéines dans le LCR est de 0,20 à 0,45 g/litre.

Le test de Pandy est positif si la concentration de protéines est supérieure à 0,45 g/litre.

Matériel

- Gants à usage unique
- Réactif de Pandy
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger conique en verre ou tube à essai
- Pipettes de 1 ml

Préparation de 500 ml de réactif de Pandy

Le réactif de Pandy est une solution saturée de phénol.

- Verser 30 g de phénol dans un flacon de 1000 ml.
- Ajouter 500 ml d'eau distillée et agiter énergiquement.
- Laisser reposer une journée.
- Vérifier qu'il reste bien du phénol non dissout :
 - S'il en reste, filtrer : la solution est prête.
 - Si le phénol est dissout en totalité, rajouter 10 g de phénol et attendre encore une journée avant de filtrer.

Le réactif de Pandy est hautement corrosif et toxique :

- Indiquer « corrosif » et « toxique » sur l'étiquette du flacon.
- Se laver les mains après préparation.

Technique

- Placer 1 ml de réactif de Pandy dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une à une, 3 gouttes de LCR.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Pandy positive.
- Absence de précipité blanc : réaction de Pandy négative.

8.2 Réaction de Rivalta

La réaction de Rivalta permet de mettre en évidence une augmentation des protéines dans les fluides corporels (liquide pleural, ascite).

La réaction est positive si la concentration de protéines est supérieure à 30 g/litre.

Matériel

- Gants à usage unique
- Réactif de Rivalta
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger conique en verre ou tube à essai
- Pipette de 5 ml

Préparation de 100 ml de solution de Rivalta

- Verser 50 ml d'eau distillée dans une éprouvette de 100 ml graduée.
- A l'aide d'une pipette de 5 ml, ajouter 3 ml d'acide acétique glacial dans l'éprouvette puis remplir d'eau distillée jusqu'à la marque 100 ml.
- Verser la solution dans un flacon.

Technique

- Verser 2 ml de solution de Rivalta dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une par une, 3 gouttes de liquide pleural/ascite.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Rivalta positive.

- Absence de précipité blanc : réaction de Rivalta négative.

Annexe 9. Intradermoréaction à la tuberculine

Mise à jour : Janvier 2022

9.1 Présentation

Une réaction d'hypersensibilité retardée apparaît après une injection intradermique de tuberculine (intradermoréaction à la tuberculine, IDR) chez les personnes qui ont été infectées par *M. tuberculosis* ou qui ont été vaccinées avec le BCG.

Le test est réalisé en injectant 5 unités internationales de tuberculine (dérivé protéinique purifié, PPD) par voie intradermique stricte, à la face palmaire de l'avant-bras (face de l'avant-bras dans la continuité de la paume de la main)^a.

Le test doit être réalisé par un professionnel de santé formé. Il nécessite 2 visites. La lecture s'effectue lors de la deuxième visite, 48 à 72 heures après l'injection de tuberculine.

Si le patient ne revient pas dans les 72 heures, un nouveau test doit être réalisé.

Le résultat du test est déterminé par le diamètre de la réaction et les caractéristiques individuelles de la personne testée ([Tableau 9.1](#)). Il doit être reporté en millimètres et non en tant que « positif » ou « négatif ».

La réaction est la zone d'induration (perception d'un œdème à la palpation) autour du point d'injection. Le diamètre de l'induration est mesuré transversalement à l'aide d'une règle. L'érythème (rougeur) autour de la zone indurée ne constitue pas la réaction et ne doit pas être mesuré.

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

Il n'y a pas de corrélation entre le diamètre de l'induration et :

- la probabilité de TB active,
- le risque de développer une TB active,
- la protection contre la TB chez les personnes vaccinées.

9.2 IDR positive

Un résultat positif à l'IDR signifie qu'une infection à *M. tuberculosis* a eu lieu.

Toutefois, l'IDR ne permet pas de déterminer si l'infection est active ou latente.

Un test positif est en faveur du diagnostic de la TB latente si une TB active a été exclue par d'autres moyens diagnostiques.

Chez les enfants, une IDR positive est un élément parmi un ensemble d'arguments pour établir le diagnostic de TB active.

Tableau 9.1 - Résultats positifs de l'IDR

Caractéristiques individuelles	Diamètre de l'induration
<ul style="list-style-type: none"> Personnes infectées par le VIH Enfants sévèrement malnutris Patients sous corticoïdes (p. ex. prednisolone ≥ 15 mg/jour ≥ 1 mois) ou immunosuppresseurs Contact récent avec un patient TB Patients avec une fibrose à la RP, compatible avec une TB antérieure 	≥ 5 mm
<ul style="list-style-type: none"> Personnes provenant de pays à forte prévalence de TB Personnel de laboratoire de mycobactériologie Personnes travaillant et/ou vivant dans des lieux collectifs, y compris les structures de de santé, les prisons, lieux d'accueil pour sans-abris, etc. Enfants < 5 ans Enfants > 5 ans et adolescents exposés à des adultes à risque de TB Autres catégories à risque (p. ex. diabète, usage de drogues injectables, insuffisance rénale terminale, leucémie, faible indice de masse corporelle) 	≥ 10 mm
Tous les autres enfants et adultes	≥ 15 mm

Une IDR fortement positive (diamètre > 20 mm) ou phlycténulaire doit être considérée comme un argument en faveur d'une TB active. Elle est toutefois insuffisante à elle seule pour décider d'un traitement.

Certaines personnes peuvent avoir un résultat positif à l'IDR sans avoir été infectées par *M. tuberculosis*.

Les causes de ces faux positifs peuvent être :

- Erreur dans l'administration de la tuberculine
- Vaccination antérieure par BCG
- Infection par des mycobactéries non tuberculeuses
- Faible spécificité de l'IDR

Le BCG étant administré à la naissance, la vaccination par le BCG a un impact limité sur l'interprétation des résultats de l'IDR, sauf chez les jeunes enfants. Le diamètre moyen de la réaction un an après la vaccination est de 10 mm, avec des extrêmes allant de 4 à 20 mm. La réaction s'affaiblit avec le temps et disparaît 5 à 10 ans après la vaccination.

9.3 IDR négative

Habituellement, un résultat négatif signifie qu'il n'y a pas eu d'infection par *M. tuberculosis*. Toutefois, un test négatif n'exclut pas une infection tuberculeuse.

Les causes des faux négatifs peuvent être :

- Erreur dans l'administration de la tuberculine
- Maladie virale récente ou vaccination contre un virus vivant (p. ex. rougeole)
- TB sévère (p. ex. méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire)
- Infection tuberculeuse récente (< 12 semaines) ou très ancienne (plusieurs années)
- Immunodépression ou affaiblissement de la réponse immunitaire (p. ex. personnes très âgées, enfants < 5 ans, malnutrition, patients sous corticostéroïdes ou immunosuppresseurs)
- Personnes atteintes de maladies anergisantes (p. ex. sida, hémopathies, sarcoïdose)
- Extinction naturelle de la réaction post-vaccination à partir de la 5^e année suivant le BCG

Notes

(a) Pour plus d'information sur la technique d'injection : WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention -

Annexe 10. Fiches d'information sur les médicaments et instructions aux patients pour le traitement de la tuberculose

Mise à jour : Octobre 2022

- [Fiches d'information sur les médicaments antituberculeux](#)
 - [Amikacine \(Am\)](#)
 - [Amoxicilline/acide clavulanique ratio 4:1 \(Amx/Clv\)](#)
 - [Bédaquiline \(Bdq\)](#)
 - [Clofazimine \(Cfz\)](#)
 - [Cyclosérine \(Cs\) ou térizidone \(Trd\)](#)
 - [Délamanide \(Dlm\)](#)
 - [Éthambutol \(E\)](#)
 - [Éthionamide \(Eto\) ou prothionamide \(Pto\)](#)
 - [Imipénème/cilastatine \(Ipm/Cln\)](#)
 - [Isoniazide - Dose standard \(H\)](#)
 - [Lévofloxacine \(Lfx\)](#)
 - [Linézolide \(Lzd\)](#)
 - [Méropénème \(Mpm\)](#)
 - [Moxifloxacine \(Mfx\)](#)
 - [Para-aminosalicylate de sodium \(PAS\)](#)
 - [Prétomanide \(Pa\)](#)
 - [Pyrazinamide \(Z\)](#)
 - [Rifabutine \(Rfb\)](#)
 - [Rifampicine \(R\)](#)
 - [Rifapentine \(P\)](#)
 - [Streptomycine \(S\)](#)
- [Instructions au patient](#)
 - [Patients traités pour TB pharmacosensible](#)
 - [Patients traités pour TB pharmacorésistante](#)

Fiches d'information sur les médicaments antituberculeux

Mise à jour : Octobre 2022

- [Amikacine \(Am\)](#)
- [Amoxicilline/acide clavulanique ration 4:1 \(Amx/Clv\)](#)
- [Bédaquiline \(Bdq\)](#)
- [Clofazimine \(Cfz\)](#)
- [Cyclosérine \(Cs\) ou térizidone \(Trd\)](#)
- [Délamanide \(DIm\)](#)
- [Éthambutol \(E\)](#)
- [Éthionamide \(Eto\) ou prothionamide \(Pto\)](#)
- [Imipénème/cilastatine \(Ipm/Cln\)](#)
- [Isoniazide - Dose standard \(H\)](#)
- [Lévofloxacine \(Lfx\)](#)
- [Linézolide \(Lzd\)](#)
- [Méropénème \(Mpm\)](#)
- [Moxifloxacine \(Mfx\)](#)
- [Para-aminosalicylate de sodium \(PAS\)](#)
- [Prétomanide \(Pa\)](#)
- [Pyrazinamide \(Z\)](#)
- [Rifabutine \(Rfb\)](#)
- [Rifampicine \(R\)](#)
- [Rifapentine \(P\)](#)
- [Streptomycine \(S\)](#)

Amikacine (Am)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Ampoule à 500 mg d'amikacine base (250 mg/ml, 2 ml), pour injection IM

Posologie

- Enfant et adulte : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Patient de 60 ans et plus : 15 mg/kg 3 fois par semaine
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisant rénal : 12 à 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) - Injection IM^(a) (500 mg pour 2 ml = 250 mg/ml)
5	75-100	0,4 ml
6	90-120	0,4 ml
7	105-140	0,6 ml
8	120-160	0,6 ml
9	135-180	0,6 ml
10	150-200	0,8 ml
11	165-220	0,8 ml
12	180-240	0,8 ml
13	195-260	1 ml
14	210-280	1 ml
15	225-300	1 ml
16	240-320	1,2 ml
17	255-340	1,2 ml
18	270-360	1,2 ml
19	285-380	1,5 ml
20	300-400	1,5 ml
21	315-420	1,5 ml
22	330-440	1,5 ml
23	345-460	1,5 ml
24	360-480	1,5 ml
25	375-500	2 ml
26	390-520	2 ml
27	405-540	2 ml
28	420-560	2 ml

29	435-580	2 ml
30-35	625	2,5 ml
36-45	750	3 ml
46-55	875	3,5 ml
56-70	1000	4 ml
> 70	1000	4 ml

(a) Pour les doses inférieures à 1 ml, utiliser une seringue de 1 ml graduée par 0,01 ml.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux aminosides.
- Administrer avec prudence chez les patients de 60 ans et plus ou les patients présentant une insuffisance rénale, vestibulaire, auditive ou hépatique sévère préexistante.
- Peut provoquer :
 - néphrotoxicité, ototoxicité, troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur locale après l'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques et/ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉE
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Audiométrie, créatinine et ionogramme (K, Ca, Mg) sanguins.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Utiliser un site différent pour chaque injection (l'absorption peut être retardée si le même site est utilisé à plusieurs reprises).

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

La solution peut prendre une teinte plus foncée (de l'incolore au jaune pâle) mais cela n'indique pas une perte d'activité.

Amoxicilline/acide clavulanique ratio 4:1 (Amx/Clv)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimé à 500 mg d'amoxicilline/125 mg d'acide clavulanique
- Poudre pour suspension orale à 250 mg d'amoxicilline/62,5 mg d'acide clavulanique pour 5 ml

Posologie (exprimée en acide clavulanique)

- Enfant de moins de 30 kg : 3 mg (0,25 ml)/kg d'acide clavulanique 3 fois par jour, 60 minutes avant chaque prise de méropénème
- Adolescent ≥ 15 ans et ≥ 30 kg et adulte : 125 mg d'acide clavulanique 2 fois par jour, 60 minutes avant chaque prise de carbapénème
- Dose maximale : 250 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 500 mg/125 mg	Susp. orale 250 mg/62,5 mg pour 5 ml
5	50	–	1,3 ml x 3
6	60	–	1,5 ml x 3
7	70	–	2 ml x 3
8	80	–	2 ml x 3
9	90	–	2,5 ml x 3
10	100	–	2,5 ml x 3
11	110	–	3 ml x 3
12	120	–	3 ml x 3
13	130	–	3,5 ml x 3
14	140	–	3,5 ml x 3
15	150	–	4 ml x 3
16	160	–	4,5 ml x 3
17	170	–	4,5 ml x 3
18	180	–	5 ml x 3
19	190	–	5 ml x 3
20	200	–	5,5 ml x 3
21	210	–	5,5 ml x 3
22	220	–	6 ml x 3
23	230	–	6 ml x 3
24	240	–	6,5 ml x 3
25	250	–	6,5 ml x 3
26	250	–	6,5 ml x 3
27	250	–	6,5 ml x 3
28	250	–	6,5 ml x 3

29	250	–	6,5 ml x 3
30-35	250	1 cp x 2	–
36-45	250	1 cp x 2	–
46-55	250	1 cp x 2	–
56-70	250	1 cp x 2	–
> 70	250	1 cp x 2	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'allergie aux pénicillines ou de troubles hépatiques lors d'un précédent traitement à l'amoxicilline/acide clavulanique.
- Administrer avec prudence en cas d'allergie aux bêtalactamines (allergie croisée possible) ou d'insuffisance hépatique.
- Peut provoquer : troubles digestifs (principalement diarrhée), réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : pas de contre-indication
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

- Poudre pour suspension orale : entre 15 °C et 25 °C
- Après reconstitution, la suspension orale se conserve 7 jours maximum au réfrigérateur (2 °C et 8 °C).

Bédaquiline (Bdq)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimé à 100 mg
- Comprimé dispersible à 20 mg

Posologie

- Enfant jusqu'à 15 kg : selon le poids et l'âge
- Enfant de 16 à 29 kg : 200 mg une fois par jour pendant 2 semaines puis 100 mg 3 fois par semaine

- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 400 mg une fois par jour pendant 2 semaines puis 200 mg 3 fois par semaine
Pour l'administration 3 fois par semaine, respecter un intervalle de 48 heures entre les doses (lundi, mercredi, vendredi = L/M/V).

Poids (kg)	Semaines 1 et 2 Une fois par jour			Semaines suivantes 3 fois par semaine		
	Dose (mg)	Cp 100 mg	Cp dispersible 20 mg	Dose (mg)	Cp 100 mg	Cp dispersible 20 mg
5-6	30-60	–	< 3 mois : 1½ cp ≥ 3 mois : 3 cp	10-20	–	< 3 mois : ½ cp ≥ 3 mois : 1 cp
7-9	30-80	–	< 3 mois : 1½ cp ≥ 3 mois : 3 cp ≥ 6 mois : 4 cp	10-40	–	< 3 mois : ½ cp ≥ 3 mois : 1 cp ≥ 6 mois : 2 cp
10-15	60-120	–	< 6 mois : 3 cp ≥ 6 mois : 6 cp	20-60	–	< 6 mois : 1 cp ≥ 6 mois : 3 cp
16-29	200	2 cp	–	100	1 cp	–
≥ 30	400	4 cp	–	200	2 cp	–

- Alternativement, pour les enfants de 16 à 29 kg : 10 comprimés dispersibles à 20 mg (200 mg) une fois par jour Semaines 1 et 2, puis 5 comprimés dispersibles à 20 mg (100 mg) 3 fois par semaine.
- Si les comprimés dispersibles à 20 mg ne sont pas disponibles, les comprimés à 100 mg peuvent être écrasés et mis en suspension dans 10 ml d'eau ou de jus de fruit pour obtenir une solution à 10 mg de bédaquiline par ml, administrée comme suit :

Poids (kg)	Semaines 1 et 2 Une fois par jour		Semaines suivantes 3 fois par semaine	
	Dose (mg)	Cp à 100 mg dans 10 ml (10 mg/ml)	Dose (mg)	Cp à 100 mg dans 10 ml (10 mg/ml)
5-6	30-60	< 3 mois : 3 ml ≥ 3 mois : 6 ml	10-20	< 3 mois : 1 ml ≥ 3 mois : 2 ml
7-9	30-80	< 3 mois : 3 ml ≥ 3 mois : 6 ml ≥ 6 mois : 8 ml	10-40	< 3 mois : 1 ml ≥ 3 mois : 2 ml ≥ 6 mois : 4 ml
10-15	60-120	< 6 mois : 6 ml ≥ 6 mois : 12 ml	20-60	< 6 mois : 2 ml ≥ 6 mois : 6 ml

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer (ou arrêter le médicament) en cas d'insuffisance hépatique sévère, QTcF > 500 ms ou arythmie ventriculaire cliniquement significative.
- Éviter ou utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients présentant :
 - antécédents d'épisodes de syncope ou de torsades de pointes, allongement congénital de l'intervalle QT ;
 - insuffisance cardiaque non compensée, coronaropathie sévère, bradycardie ;
 - troubles électrolytiques (corriger d'abord K, Ca, Mg), hypothyroïdie (prescrire de la thyroxine) ;
 - insuffisance rénale sévère ou terminale (posologie optimale non établie).
- Peut provoquer :
 - hépatotoxicité, allongement modéré de l'intervalle QT ;
 - nausées, vomissements, arthralgies, céphalées, augmentation du taux d'amylase.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou à utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients prenant des inducteurs/inhibiteurs du CYP450, certains ARV ou d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)).
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique, ECG, électrolytes (K, Ca, Mg).

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.
- Les comprimés à 100 mg peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau ou du jus de fruit.
- Les comprimés à 20 mg doivent être dispersés dans de l'eau, du jus de fruit, du lait, du yaourt, de la bouillie, etc.
- Éviter l'alcool pendant le traitement.

Conservation

 – Température inférieure à 25 °C

Clofazimine (Cfz)

Mise à jour : Août 2022

Présentation

- Capsules molles et comprimés à 50 mg et 100 mg

Posologie

- Enfant de moins de 10 kg : les doses sont administrées 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi = L/M/V)
- Enfant de 10 à 29 kg : 2 à 5 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 100 mg une fois par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 100 mg^(a)	Capsule 50 mg^(a)
5	–	–	1 caps (L/M/V)
6	–	–	1 caps (L/M/V)
7	–	–	1 caps (L/M/V)
8	–	–	1 caps (L/M/V)
9	–	–	1 caps (L/M/V)
10	20-50	–	1 caps
11	22-55	–	1 caps
12	24-60	–	1 caps
13	26-65	–	1 caps
14	28-70	–	1 caps
15	30-75	–	1 caps
16	32-80	–	1 caps
17	34-85	–	1 caps
18	36-90	–	1 caps
19	38-95	–	1 caps
20	40-100	–	1 caps
21	42-105	–	1 caps
22	44-110	–	1 caps
23	46-115	–	1 caps
24	48-120	1 caps	–
25	50-125	1 caps	–
26	52-130	1 caps	–
27	54-135	1 caps	–
28	56-140	1 caps	–

29	58-145	1 caps	–
30-35	100	1 caps	–
36-45	100	1 caps	–
46-55	100	1 caps	–
56-70	100	1 caps	–
> 70	100	1 caps	–

(a) Capsule ou comprimé

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie à la clofazimine.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - coloration orange-brun de la peau et des fluides corporels ;
 - allongement sévère de l'intervalle QT ;
 - troubles digestifs (nausées, vomissements, douleur abdominale) ;
 - douleur abdominale sévère, occlusion intestinale, hémorragie digestive ;
 - sécheresse ou irritation oculaire ou cutanée, réactions d'hypersensibilité, photosensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Eviter ou utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients prenant d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)).
- **Grossesse** : n'utiliser que si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie). Si utilisée, coloration possible (et réversible) du lait maternel et de la peau du nourrisson allaité.

Surveillance

- Surveillance clinique.
- ECG.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments pour améliorer la tolérance digestive.
- Protéger la peau du soleil.
- Coloration orange-brun (normal, sans gravité) de la peau et fluides corporels (urine, sueur, salive, crachats, larmes, lait maternel, etc.). Elle est réversible mais peut mettre plusieurs mois à disparaître après l'arrêt du traitement.

Conservation

 – Température inférieure à 25 °C

Cyclosérine (Cs) ou térizidone (Trd)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Capsule à 250 mg et 125 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 7,5 à 10 mg/kg 2 fois par jour (ou 15 à 20 mg/kg une fois par jour si toléré)
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 5 à 7,5 mg/kg 2 fois par jour (ou 10 à 15 mg/kg une fois par jour si toléré)
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 250 mg une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 250 mg	Capsule 125 mg
5	75-100	–	1 caps
6	90-120	–	1 caps
7	105-140	–	1 caps
8	120-160	–	1 caps
9	135-180	–	1 caps
10	150-200	–	1 caps x 2
11	165-220	–	1 caps x 2
12	180-240	–	1 caps x 2
13	195-260	–	1 caps x 2
14	210-280	–	1 caps x 2
15	225-300	–	1 caps x 2
16	240-320	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
17	255-340	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
18	270-360	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
19	285-380	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
20	300-400	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
21	315-420	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
22	330-440	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
23	345-460	–	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
24	360-480	1 caps x 2	–
25	375-500	1 caps x 2	–
26	390-520	1 caps x 2	–
27	405-540	1 caps x 2	–
28	420-560	1 caps x 2	–

29	435-580	1 caps x 2	–
30-35	500	1 caps x 2	–
36-45	500	1 caps x 2	–
46-55	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)	–
56-70	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)	–
> 70	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Éviter en cas d'épilepsie, dépression, psychose, anxiété sévère, antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques, alcoolisme. Toutefois, la cyclosérine ou la térizidone peut être utilisée sous surveillance étroite si elle est indispensable au traitement.
- Peut provoquer :
 - neurotoxicité : convulsions, céphalées, léthargie, état confusionnel, troubles de l'humeur, somnolence, anxiété, psychose, dépression, idées suicidaires, neuropathies périphériques ; rarement, toxicité vestibulaire ;
 - réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec l'isoniazide et les thionamides (majoration du risque de neurotoxicité).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) ; enfant : 1 à 2 mg/kg (dose usuelle : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse** : n'utiliser que si les bénéfices l'emportent sur les risques. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus).
- **Allaitement** : pas de contre-indication. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus) et à l'enfant (1 à 2 mg/kg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre les capsules avec de l'eau avant ou après les repas.
- Éviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (p. ex. 250 mg/jour chez l'adulte) puis augmenter en 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.

Conservation

 – Température inférieure à 25 °C

Délamanide (Dlm)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimé à 50 mg
- Comprimé dispersible à 25 mg

Posologie

- Enfant de moins de 10 kg : selon le poids et l'âge.
- Enfant de 10 à 15 kg : 25 mg 2 fois par jour
- Enfant de 16 à 29 kg : 50 mg le matin et 25 mg le soir
- Enfant de 30 à 45 kg et de moins de 15 ans : 50 mg 2 fois par jour
- Enfant de 46 kg et plus et adulte : 100 mg 2 fois par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 50 mg	Comprimé dispersible 25 mg
5-9	25-50	–	< 3 mois : 1 cp ≥ 3 mois : 1 cp x 2
10-15	50	–	1 cp x 2
16-29	75	–	2 cp (matin) + 1 cp (soir)
30-45	100-200	< 15 ans : 1 cp x 2 ≥ 15 ans : 2 cp x 2	–

- Si les comprimés dispersibles à 25 mg ne sont pas disponibles, les comprimés à 50 mg peuvent être écrasés et mis en suspension dans 10 ml d'eau ou de jus de fruit pour obtenir une solution à 5 mg de délamanide par ml, administrée comme suit :

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 50 mg dans 10 ml (5 mg/ml)
5-9	25-50	< 3 mois : 5 ml ≥ 3 mois : 5 ml x 2
10-15	50	5 ml x 2
16-29	75	10 ml (matin) + 5 ml (soir)

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer (ou arrêter le médicament) en cas de QTcF > 500 ms ou taux d'albumine < 2,8 g/dl.
- Éviter ou utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients présentant :
 - antécédents d'épisodes de syncope ou de torsades de pointes, allongement congénital de l'intervalle QT, maladie cardiaque ;
 - troubles électrolytiques (corriger d'abord K, Ca, Mg) ;
 - insuffisance rénale ou hépatique sévère.

- Utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients prenant des médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)).
- Peut provoquer : nausées, vomissements, vertiges, insomnie, allongement léger de l'intervalle QT.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).

Grossesse : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).

Allaitement : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- ECG.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.
- Les comprimés à 50 mg doivent être avalés entiers si possible.
- Les comprimés à 25 mg doivent être dispersés dans de l'eau ou du jus de fruit.

Conservation

 – Température inférieure à 25 °C

Éthambutol (E)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimés à 100 mg et 400 mg
- Comprimé dispersible à 100 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant et adulte : 15 à 25 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 1200 mg/jour
- Insuffisance rénale : 15 à 25 mg/kg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé 100 mg
5	75-125	–	1 cp
6	90-150	–	1 cp
7	105-175	–	1 cp
8	120-200	–	2 cp
9	135-225	–	2 cp
10	150-250	–	2 cp
11	165-275	–	2 cp
12	180-300	–	2 cp
13	195-325	–	2 cp
14	210-350	–	3 cp
15	225-375	–	3 cp
16	240-400	–	3 cp
17	255-425	–	3 cp
18	270-450	1 cp	–
19	285-475	1 cp	–
20	300-500	1 cp	–
21	315-525	1 cp	–
22	330-550	1 cp	–
23	345-575	1 cp	–
24	360-600	1 cp	–
25	375-625	1 cp	–
26	390-650	1 cp	–
27	405-675	1½ cp	–
28	420-700	1½ cp	–

29	435-725	1½ cp	–
30-35	800	2 cp	–
36-45	800	2 cp	–
46-55	1200	3 cp	–
56-70	1200	3 cp	–
> 70	1200	3 cp	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance rénale sévère ou de névrite optique préexistante (p. ex. rétinopathie diabétique).
- Peut provoquer : névrite optique rétrobulbaire dose-dépendante, exacerbée en cas d'insuffisance rénale.
- La posologie doit être soigneusement ajustée au poids du patient, en particulier chez les enfants < 5 ans car il est difficile de dépister des troubles visuels à cet âge.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : pas de contre-indication
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Les comprimés dispersibles à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.

Remarques

- Pour les adultes traités pour une TB pharmacosensible, administrer l'éthambutol sous forme d'association à dose fixe.
- L'éthambutol est aussi utilisé dans le traitement de la TB pharmacorésistante pour des durées plus longues. Pour des traitements > 2 mois, la dose journalière est de 15 mg/kg et l'acuité visuelle et la vision des couleurs doivent être surveillées.

Conservation

☼ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Éthionamide (Eto) ou prothionamide (Pto)

Mise à jour: Janvier 2022

Présentation

- Comprimé à 250 mg (éthionamide ou prothionamide)

- Comprimé dispersible à 125 mg (éthionamide), à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant et adulte : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 1000 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 250 mg	Comprimé dispersible 125 mg
5	75-100	–	1 cp
6	90-120	–	1 cp
7	105-140	–	1 cp
8	120-160	–	1 cp
9	135-180	–	1½ cp
10	150-200	–	1½ cp
11	165-220	–	2 cp
12	180-240	–	2 cp
13	195-260	–	2 cp
14	210-280	–	2½ cp
15	225-300	–	2½ cp
16	240-320	–	2½ cp
17	255-340	–	2½ cp
18	270-360	–	2½ cp
19	285-380	–	3 cp
20	300-400	–	3 cp
21	315-420	–	3 cp
22	330-440	–	3 cp
23	345-460	–	3 cp
24	360-480	–	3 cp
25	375-500	2 cp	–
26	390-520	2 cp	–
27	405-540	2 cp	–
28	420-560	2 cp	–

29	435-580	2 cp	–
30-35	500	2 cp	–
36-45	500	2 cp	–
46-55	750	3 cp	–
56-70	750	3 cp	–
> 70	1000	4 cp	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Administrer avec prudence en cas de maladie hépatique, diabète, dépression.
- Peut provoquer :
 - fréquemment : troubles digestifs (douleurs abdominales ou épigastriques, diarrhée, goût métallique, nausées, vomissements, stomatite, etc.) ;
 - occasionnellement : troubles endocriniens (hypothyroïdie, gynécomastie, etc.), alopecie, dépression, anxiété, psychose, hypoglycémie, troubles vestibulaires, hépatotoxicité, neuropathies périphériques, névrite optique, réactions d'hypersensibilité, convulsions.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Surveiller l'association avec : cyclosérine ou térizidone (majoration du risque de convulsions) et acide para-aminosalicylique (majoration du risque de troubles digestifs et d'hypothyroïdie).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) ; enfant : 1 à 2 mg/kg (dose usuelle : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉ
- **Allaitement** : administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus). Surveiller l'apparition d'effets indésirables chez l'enfant et lui administrer de la pyridoxine (1 à 2 mg/kg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique et fonction thyroïdienne.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments et/ou au coucher pour limiter les troubles digestifs.
- Les comprimés à 125 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Éviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (p. ex. 250 mg/jour chez l'adulte) puis augmenter en 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZEto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose est de 20 mg/kg une fois par jour (max. 750 mg par jour).

Conservation

☼ – Température inférieure à 25 °C

Imipénème/cilastatine (Ipm/Cln)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Poudre pour injection, en flacon de 500 mg d'imipénème monohydraté/500 mg de cilastatine sodique, à reconstituer avec 20 ml de chlorure de sodium 0,9% (25 mg d'imipénème/ml).
- Chaque dose est à diluer dans 100 ml de chlorure de sodium 0,9% puis à administrer en perfusion IV :
 - en 30 minutes pour des doses ≤ à 500 mg/500 mg
 - en 60 minutes pour des doses > 500 mg/500 mg
- Utiliser une voie profonde, de préférence une chambre implantable (Port-a-Cath).

Posologie (exprimée en imipénème)

- Adolescent de 15 ans et plus (et ≥ 30 kg) et adulte : 1000 mg (2 flacons) 2 fois par jour avec un intervalle de 10 heures minimum entre les perfusions
- Dose maximale : 2000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 750 mg toutes les 12 heures pour une CrCl de 20-40 ml/minute ; 500 mg toutes les 12 heures pour une CrCl < 20 ml/minute

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) – Perfusion IV (500 mg/500 mg par flacon)
5-29	Ne pas utiliser chez les patients < 15 ans et < 30 kg	
30-33	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
34-40	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
41-45	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
46-50	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
51-70	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
> 70	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux carbapénèmes.
- Administrer avec prudence chez les patients allergiques aux autres bêta-lactamines (une allergie croisée est possible).
- Peut provoquer :
 - nausées, vomissements (le débit de perfusion peut être ralenti en cas de nausées), diarrhée ;
 - neurotoxicité : état confusionnel, convulsions (le plus souvent chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'insuffisance rénale) ;

- réactions d'hypersensibilité ;
- réactions locales (phlébite/thrombophlébite).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec : acide valproïque (diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et risque de convulsions), ganciclovir oral ou injectable (risque de convulsions).
- **Grossesse et allaitement** : à éviter, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques

Surveillance

- Surveillance clinique.

Remarques

- Administrer de l'acide clavulanique 60 minutes avant chaque dose d'imipénème/cilastatine.
- Ne pas mélanger avec du Ringer lactate (incompatibilité) mais peut être administré via le site en Y.
- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans le flacon de perfusion.

Conservation

- ☼ – Température inférieure à 25 °C
- Une fois reconstituée, la solution :
 - reste stable 4 heures à température ambiante ou 24 heures entre 2 et 8 °C ;
 - peut prendre une teinte plus foncée (de l'incolore au jaune pâle) mais cela n'indique pas une perte d'activité ;
 - doit être éliminée si elle devient brunâtre.

Isoniazide - Dose standard (H)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimés à 300 mg et 100 mg
- Comprimés dispersibles à 100 mg et 50 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) une fois par jour
- Dose maximale : 300 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 300 mg	Comprimé 100 mg
5	35-75	–	½ cp
6	42-90	–	1 cp
7	49-105	–	1 cp
8	56-120	–	1 cp
9	63-135	–	1 cp
10	70-150	–	1½ cp
11	77-165	–	1½ cp
12	84-180	–	1½ cp
13	91-195	–	2 cp
14	98-210	–	2 cp
15	105-225	–	2 cp
16	112-240	–	2 cp
17	119-255	–	2 cp
18	126-270	–	2 cp
19	133-285	–	2 cp
20	140-300	–	2 cp
21	147-300	1 cp	–
22	154-300	1 cp	–
23	161-300	1 cp	–
24	168-300	1 cp	–
25	175-300	1 cp	–
26	182-300	1 cp	–
27	189-300	1 cp	–
28	196-300	1 cp	–

29	203-300	1 cp	–
30-35	150	½ cp	–
36-45	300	1 cp	–
46-55	300	1 cp	–
56-70	300	1 cp	–
> 70	300	1 cp	–

Il est possible d'utiliser des comprimés dispersibles à 50 mg à la place de ½ comprimés à 100 mg.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - neuropathies périphériques ;
 - hépatotoxicité ;
 - réactions d'hypersensibilité, arthralgies, névrite optique, réactions psychotiques, convulsions et dépression.
- Surveiller étroitement les :
 - femmes enceintes ou allaitantes ; patients souffrant d'insuffisance rénale, diabète, malnutrition, infection par le VIH (majoration du risque de neuropathies) ;
 - patients alcooliques (majoration du risque de neuropathies et d'hépatotoxicité) ;
 - patients souffrant de maladie hépatique chronique ou sous rifampicine ou ≥ 35 ans (majoration du risque d'hépatotoxicité) ;
 - patients sous anticonvulsivants ou benzodiazépines (risque de toxicité), warfarine (risque de saignement). Un ajustement des doses peut être nécessaire.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) chez les patients à risque de neuropathies (enfant : 5 à 10 mg une fois par jour ; adulte : 10 mg une fois par jour).
- **Grossesse et allaitement** : pas de contre-indication. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus) et à l'enfant (5 mg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun.
- Les comprimés dispersibles à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Eviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Chez les patients traités pour une TB pharmacosensible, administrer l'isoniazide sous forme d'association à dose fixe.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZ-Eto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose d'isoniazide est de 20 mg/kg une fois par jour (max. 400 mg par jour).

- L'isoniazide est également utilisé dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose multirésistante (à haute dose - H^h).

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Lévofloxacine (Lfx)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimés à 250 mg et 500 mg
- Comprimé dispersible à 100 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 30 kg plus et adulte : 750 à 1000 mg une fois par jour
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 750 à 1000 mg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 500 mg	Comprimé 250 mg	Comprimé dispersible 100 mg
5	75-100	–	–	1 cp
6	90-120	–	–	1 cp
7	105-140	–	–	1½ cp
8	120-160	–	–	1½ cp
9	135-180	–	–	1½ cp
10	150-200	–	–	2 cp
11	165-220	–	–	2 cp
12	180-240	–	–	2 cp
13	195-260	–	–	2 cp
14	210-280	–	–	2 cp
15	225-300	–	–	2 cp
16	240-320	–	–	3 cp
17	255-340	–	–	3 cp
18	270-360	–	–	3 cp
19	285-380	–	–	3 cp
20	300-400	–	–	3 cp
21	315-420	–	–	4 cp
22	330-440	–	–	4 cp
23	345-460	–	–	4 cp
24	360-480	–	–	4 cp
25	375-500	–	2 cp	–
26	390-520	–	2 cp	–
27	405-540	–	2 cp	–
28	420-560	–	2 cp	–

29	435-580	–	2 cp	–
30-35	750	–	3 cp	–
36-45	750	–	3 cp	–
46-55	1000	2 cp	–	–
56-70	1000	2 cp	–	–
> 70	1000	2 cp	–	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les patients :
 - de plus de 60 ans ou sous corticothérapie (majoration du risque de tendinite) ;
 - diabétiques ou ayant des antécédents de troubles psychiques ou de convulsions.
- Peut provoquer :
 - tendinite, rupture tendineuse, allongement léger de l'intervalle QT ;
 - troubles digestifs (douleurs abdominales ou épigastrique, diarrhée) ;
 - troubles neurologiques (céphalées, psychose, convulsions, etc.) ;
 - photosensibilité ;
 - réactions d'hypersensibilité, hypo/hyperglycémie ;
 - rarement : cristallurie urinaire, neuropathies périphériques, ototoxicité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)) ou la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium/aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc (respecter un intervalle de 2 heures entre les prises).
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (pas de contre-indication absolue).

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Respecter un intervalle de 2 heures entre la prise du médicament et celle de produits laitiers, anti-acides, calcium, fer ou zinc sulfate.
- Les comprimés à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Maintenir une bonne hydratation.
- Protéger la peau du soleil.

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Linézolide (Lzd)

Présentation

- Comprimé à 600 mg (sécable et non sécable)
- Comprimé dispersible à 150 mg
- Granules pour suspension orale, 100 mg/5 ml

Posologie

- Enfant de moins de 15 kg : 15 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 15 à 45 kg : 10 à 12 mg/kg une fois par jour
- Patient de 46 kg et plus : 600 mg une fois par jour
- Dose maximale : 600 mg par jour

Remarque : pour le schéma thérapeutique BPaLM pour les patients de 15 ans et plus, la dose de linézolide est de 600 mg une fois par jour pendant 16 semaines puis 300 mg une fois par jour jusqu'à la fin du traitement.

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 600 mg	Comprimé dispersible 150 mg	Susp. orale 100 mg pour 5 ml
5	75	–	–	3 ml
6	90	–	–	4 ml
7	105	–	–	5 ml
8-9	120-135	–	–	6 ml
10-15	150-180	–	1 cp	–
16-23	160-276	–	1½ cp	–
24-29	240-348	–	2 cp	–
30-35	300	–	2 cp	–
36-45	450	–	3 cp	–
46-55	600	1 cp	–	–
56-70	600	1 cp	–	–
> 70	600	1 cp	–	–

- Alternativement, pour les enfants de 5 à 6 kg, si la suspension orale n'est pas disponible : un demi comprimé dispersible à 150 mg (75 mg) une fois par jour.
- Si les comprimés dispersibles à 150 mg ne sont pas disponibles, les comprimés à 600 mg peuvent être écrasés et mis en suspension dans 10 ml d'eau ou de jus de fruit pour obtenir une solution à 60 mg de linézolide par ml, administrée comme suit :

Poids (mg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 600 mg dans 10 ml (60 mg/ml)
5	75	1,25 ml
6	90	1.5 ml
7-9	105-135	2 ml
10-15	150-180	2.5 ml

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Administrer avec prudence en cas de troubles hématologiques ou d'hypertension.
- Peut provoquer :
 - anémie, neutropénie et/ou thrombocytopénie ;
 - acidose lactique ;
 - neuropathie périphérique (peut être irréversible) ; rarement, névrite optique ;
 - douleurs abdominales, diarrhée, nausées.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline) ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (p. ex. fluoxétine, paroxétine) : risque de syndrome sérotoninergique.
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) ; enfant : 1 à 2 mg/kg (dose usuelle : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Numération-formule sanguine.
- Acuité visuelle et discrimination des couleurs.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.

Conservation

☼ – ☹ – Température inférieure à 25 °C

Une fois reconstituée, la suspension orale peut être conservée à température ambiante pendant 21 jours, à l'abri de la lumière.

Méropénème (Mpm)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Poudre pour injection, en flacon de 500 mg, à reconstituer avec 10 ml d'eau pour préparation injectable (50 mg de méropénème/ml).
- Chaque dose est à diluer dans 5 ml/kg de chlorure de sodium 0,9% chez l'enfant de moins de 20 kg et dans 100 ml de chlorure de sodium 0,9% chez l'enfant de 20 kg et plus et l'adulte, puis à administrer en perfusion IV en 15 à 30 minutes.
- Utiliser une voie profonde, de préférence une chambre implantable (Port-a-Cath).

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 20 à 40 mg/kg toutes les 8 heures
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 1500 à 2000 mg 2 fois par jour avec un intervalle de 10 heures minimum entre les perfusions
- Dose maximale : 6000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 750 mg toutes les 12 heures pour CrCl 20-40 ml/minute ; 500 mg toutes les 12 heures pour CrCl < 20 ml/minute

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) – Perfusion IV (500 mg par flacon)
5	300	2 ml dans 25 ml de NaCl 0,9% x 3
6	300	2 ml dans 30 ml de NaCl 0,9% x 3
7	600	4 ml dans 35 ml de NaCl 0,9% x 3
8	600	4 ml dans 40 ml de NaCl 0,9% x 3
9	600	4 ml dans 45 ml de NaCl 0,9% x 3
10	900	6 ml dans 50 ml de NaCl 0,9% x 3
11	900	6 ml dans 55 ml de NaCl 0,9% x 3
12	900	6 ml dans 60 ml de NaCl 0,9% x 3
13	900	6 ml dans 65 ml de NaCl 0,9% x 3
14	900	6 ml dans 70 ml de NaCl 0,9% x 3
15	900	6 ml dans 75 ml de NaCl 0,9% x 3
16	1200	8 ml dans 80 ml de NaCl 0,9% x 3
17	1200	8 ml dans 85 ml de NaCl 0,9% x 3
18	1200	8 ml dans 90 ml de NaCl 0,9% x 3
19	1200	8 ml dans 95 ml de NaCl 0,9% x 3
20	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
21	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
22	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
23	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
24	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
25	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
26	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
27	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
28	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3

29	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
30-33	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
34-40	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
41-45	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
46-50	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
51-70	4000	4 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
> 70	4000	4 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux carbapénèmes.
- Administrer avec prudence chez les patients allergiques aux autres bêta-lactamines (une allergie croisée est possible).
- Peut provoquer :
 - nausées, vomissements (le débit de perfusion peut être ralenti en cas de nausées), diarrhée ;
 - neurotoxicité : état confusionnel, convulsions (rarement par rapport à l'imipénème/cilastatine, le plus souvent chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'insuffisance rénale) ;
 - réactions d'hypersensibilité ;
 - réactions locales (phlébite/thrombophlébite).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec l'acide valproïque (diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et risque de convulsions).
- **Grossesse et allaitement** : à éviter, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Remarques

- Administrer de l'acide clavulanique 60 minutes avant chaque dose de méropénème.
- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans le flacon de perfusion.

Conservation

☼ – Température inférieure à 25 °C

Une fois reconstituée, la solution doit être utilisée immédiatement (dans l'heure qui suit la préparation).

Moxifloxacin (Mfx)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimé à 400 mg
- Comprimé dispersible à 100 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 10 à 15 mg/kg par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 400 mg une fois par jour
- Dose maximale : 400 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé dispersible 100 mg
5	50-75	–	7 ml
6	60-90	–	7 ml
7	70-105	–	1 cp
8	80-120	–	1 cp
9	90-135	–	1 cp
10	100-150	–	2 cp
11	110-165	–	2 cp
12	120-180	–	2 cp
13	130-195	–	2 cp
14	140-210	–	2 cp
15	150-225	–	2 cp
16	160-240	–	3 cp
17	170-255	–	3 cp
18	180-270	–	3 cp
19	190-285	–	3 cp
20	200-300	–	3 cp
21	210-315	–	3 cp
22	220-330	–	3 cp
23	230-345	–	3 cp
24	240-360	–	4 cp
25	250-375	–	4 cp
26	260-390	–	4 cp
27	270-405	–	4 cp
28	280-420	–	4 cp

29	290-435	–	4 cp
30-35	400	1 cp	–
36-45	400	1 cp	–
46-55	400	1 cp	–
56-70	400	1 cp	–
> 70	400	1 cp	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les patients :
 - de plus de 60 ans ou sous corticothérapie (majoration du risque de tendinite) ;
 - diabétiques ou ayant des antécédents de troubles psychiques ou de convulsions.
- Peut provoquer :
 - tendinite, rupture tendineuse, allongement modéré de l'intervalle QT ;
 - troubles digestifs (douleurs abdominales ou épigastrique, diarrhée) ;
 - troubles neurologiques (céphalées, psychose, convulsions, etc.) ;
 - photosensibilité ;
 - réactions d'hypersensibilité, hypo/hyperglycémie ;
 - rarement : cristallurie urinaire, neuropathies périphériques, ototoxicité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)) ou la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium/aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc (respecter un intervalle de 2 heures entre les prises).
- **Grossesse** :
 - TB-DR : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
 - TB-DS : ne pas utiliser.
- **Allaitement** :
 - TB-DR : éviter d'allaiter pendant le traitement (pas de contre-indication absolue).
 - TB-DS : éviter d'allaiter pendant le traitement.

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Respecter un intervalle de 2 heures entre la prise du médicament et celle de produits laitiers, anti-acides, calcium, fer ou zinc sulfate.
- Les comprimés à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Maintenir une bonne hydratation.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- La moxifloxacine à haute dose (Mfx^h), c.-à-d. 600 à 800 mg une fois par jour chez les patients de plus de 30 kg, peut être utilisée en présence de certaines mutations conférant une faible résistance aux fluoroquinolones. La Mfx^h peut provoquer un allongement sévère de l'intervalle QT.

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Para-aminosalicylate de sodium (PAS)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Poudre pour solution orale, sachet de 5,52 g de para-aminosalicylate de sodium (équivalent à 4 g de PAS acide), à dissoudre dans 100 ml d'eau

Posologie (exprimée en PAS acide)

- Enfant de moins de 30 kg : 100 à 150 mg/kg 2 fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 4 g 2 fois par jour (max. 12 g/jour)

Poids (kg)	Dose/jour (en mg)	Solution orale ou sachet de PAS sodium
5	1000-1500	19 ml x 2
6	1200-1800	19 ml x 2
7	1400-2100	25 ml x 2
8	1600-2400	25 ml x 2
9	1800-2700	25 ml x 2
10	2000-3000	50 ml x 2
11	2200-3300	50 ml x 2
12	2400-3600	50 ml x 2
13	2600-3900	50 ml x 2
14	2800-4200	50 ml x 2
15	3000-4500	50 ml x 2
16	3200-4800	75 ml x 2
17	3400-5100	75 ml x 2
18	3600-5400	75 ml x 2
19	3800-5700	75 ml x 2
20	4000-6000	75 ml x 2
21	4200-6300	75 ml x 2
22	4400-6600	75 ml x 2
23	4600-6900	75 ml x 2
24	4800-7200	80 ml x 2
25	5000-7500	80 ml x 2
26	5200-7800	80 ml x 2
27	5400-8000	80 ml x 2
28	5600-8000	80 ml x 2

29	5800-8000	80 ml x 2
30-70	8 g	1 sachet x 2
> 70	8-12 g	1 à 1½ sachet x 2

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Éviter chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- Éviter ou utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'ulcère gastrique.
- Peut provoquer :
 - troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements, gastrite, diarrhée) ;
 - hypothyroïdie, hépatotoxicité, réactions d'hypersensibilité.
- Surveiller l'association avec l'éthionamide/prothionamide (augmentation du risque de troubles digestifs et d'hypothyroïdie).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : n'utiliser que si les avantages l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique et fonction thyroïdienne.

Instructions au patient

- Mélanger la poudre avec 100 ml d'eau.
- Prendre avec des aliments pour limiter les troubles digestifs.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance digestive, débiter à faible dose, p. ex. pour un adulte : 2 g 2 fois par jour pendant 1 à 2 semaines, puis 4 g 2 fois par jour.

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Prétomanide (Pa)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Comprimé à 200 mg

Posologie

- Adolescent de 15 ans et plus et adulte : 200 mg une fois par jour, en association avec :
 - bédaquiline, linézolide et moxifloxacine (BPALM)
 - bédaquiline, linézolide et clofazimine (BPALC)
 - bédaquiline et linézolide (BPAL)

- Dose maximale : 200 mg par jour

Âge	Dose/jour (mg)	Comprimé 200 mg
< 15 ans	Ne pas administrer	–
≥ 15 ans	200	1

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer si l'un des médicaments inclus dans le schéma thérapeutique est contre-indiqué.
- La contribution du prétéomanide aux effets indésirables des schémas contenant du prétéomanide n'est pas déterminée.
- Pour les effets indésirables des médicaments associés, voir les [fiches d'information sur les médicaments](#).
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Pour la surveillance des médicaments associés, voir les [fiches d'information sur les médicaments](#).

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Pyrazinamide (Z)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimé à 400 mg
- Comprimé dispersible à 150 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 35 mg/kg (30 à 40 mg/kg) une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 25 mg/kg (20 à 30 mg/kg) une fois par jour
- Dose maximale : 2000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 25 mg/kg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé dispersible 150 mg
5	150-200	–	1 cp
6	180-240	–	1 cp
7	210-280	–	2 cp
8	240-320	–	2 cp
9	270-360	–	2 cp
10	300-400	–	3 cp
11	330-440	–	3 cp
12	360-480	–	3 cp
13	390-520	–	3 cp
14	420-560	–	3 cp
15	450-600	–	3 cp
16	480-640	–	4 cp
17	510-680	–	4 cp
18	540-720	–	4 cp
19	570-760	–	4 cp
20	600-800	–	5 cp
21	630-840	–	5 cp
22	660-880	–	5 cp
23	690-920	–	5 cp
24	720-960	2½ cp	–
25	750-1000	2½ cp	–
26	780-1040	2½ cp	–
27	810-1080	2½ cp	–
28	840-1120	2½ cp	–

29	870-1160	2½ cp	–
30-35	800	2 cp	–
36-45	1000	2½ cp	–
46-55	1200	3 cp	–
56-70	1600	4 cp	–
> 70	2000	5 cp	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité au pyrazinamide, insuffisance hépatique sévère, goutte sévère.
- Peut provoquer : goutte et arthralgies, hépatotoxicité, troubles digestifs (douleurs épigastriques, nausées et vomissements), réactions d'hypersensibilité ; rarement, photosensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : pas de contre-indication
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique ou chez les patients traités pour une TB pharmacorésistante.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Les comprimés à 150 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- Chez les patients traités pour une TB pharmacosensible, administrer le pyrazinamide sous forme d'association à dose fixe.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZ-Eto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose de pyrazinamide est de 40 mg/kg une fois par jour (max. 2000 mg par jour).

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Rifabutine (Rfb)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Capsule à 150 mg

Posologie

- Enfant et adulte : 5 à 10 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 300 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 150 mg
5	25-50	-
6	30-60	-
7	35-70	-
8	40-80	-
9	45-90	-
10	50-100	-
11	55-110	-
12	60-120	-
13	65-130	-
14	70-140	-
15	75-150	1 caps
16	80-160	1 caps
17	85-170	1 caps
18	90-180	1 caps
19	95-190	1 caps
20	100-200	1 caps
21	105-210	1 caps
22	110-220	1 caps
23	115-230	1 caps
24	120-240	1 caps
25	125-250	1 caps
26	130-260	1 caps
27	135-270	1 caps
28	140-280	1 caps

29	145-290	1 caps
30-35	300	2 caps
36-45	300	2 caps
46-55	300	2 caps
56-70	300	2 caps
> 70	300	2 caps

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques ou hématologiques.
- Peut provoquer :
 - troubles digestifs, hépatotoxicité ;
 - troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombocytopénie), réactions d'hypersensibilité ;
 - uvéite réversible.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Réduire la dose de rifabutine :
 - chez les patients sous inhibiteurs de la protéase boostés ([Annexe 19](#)) ;
 - si une toxicité de la rifabutine est suspectée chez les patients sous clarithromycine, fluconazole ou itraconazole.
- La rifabutine réduit l'effet de nombreux médicaments (macrolides, certains antirétroviraux, certaines hormones, warfarine, etc.) :
 - chez les patients sous antirétroviraux, voir [Annexe 19](#) ;
 - chez les femmes sous contraception, utiliser la médroxyprogestérone injectable ou un dispositif intra-utérin ;
 - pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- **Grossesse et allaitement** : à éviter (innocuité non établie). Si utilisée en fin de grossesse, administrer de la phytoménadione (vitamine K₁) à la mère et au nouveau-né.

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.
- Numération-formule sanguine.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Coloration rouge-orangé (normal, sans gravité) de l'urine, des selles, de la sueur, de la salive, des crachats, des larmes et des autres fluides corporels.

Conservation

☼ – ☰ – Température inférieure à 25 °C

Rifampicine (R)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Capsule à 300 mg et comprimé à 150 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 mg/kg (10 à 20 mg/kg) une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 10 mg/kg (8 à 12 mg/kg) une fois par jour
- Dose maximale : 600 mg par jour
- Insuffisance hépatique : 8 mg/kg une fois par jour max.

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 300 mg	Comprimé 150 mg
5	50-100	–	½ cp
6	60-120	–	½ cp
7	70-140	–	½ cp
8	80-160	–	1 cp
9	90-180	–	1 cp
10	100-200	–	1 cp
11	110-220	–	1 cp
12	120-240	–	1 cp
13	130-260	–	1½ cp
14	140-280	–	1½ cp
15	150-300	–	1½ cp
16	160-320	1 cp	–
17	170-340	1 cp	–
18	180-360	1 cp	–
19	190-380	1 cp	–
20	200-400	1 cp	–
21	210-420	1 cp	–
22	220-440	1 cp	–
23	230-460	1 cp	–
24	240-480	1 cp	–
25	250-500	1 cp	–
26	260-520	1 cp	–
27	270-540	1 cp	–
28	280-560	1 cp	–

29	290-580	1 cp	–
30-35	300	1 cp	–
36-45	450	1 ½ cp	–
46-55	450	1 ½ cp	–
56-70	600	2 cp	–
> 70	600	2 cp	–

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Éviter ou administrer avec prudence en cas troubles hépatiques.
- Peut provoquer :
 - hépatotoxicité ;
 - syndrome pseudo-grippal, thrombocytopénie, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- La rifampicine réduit l'effet de nombreux médicaments (antimicrobiens, certains antirétroviraux, certaines hormones, antidiabétiques, corticoïdes, phénytoïne, antiviraux à action directe pour le traitement de l'hépatite C, warfarine, etc.) :
 - chez les patients sous antirétroviraux, voir [Annexe 19](#) ;
 - chez les femmes sous contraception, utiliser la médorogestérone injectable ou un dispositif intra-utérin ;
 - chez les patients sous fluconazole, respecter un intervalle de 12 heures entre l'administration de la rifampicine (matin) et du fluconazole (soir) ;
 - pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- **Grossesse et allaitement** : pas de contre-indication. Si utilisée en fin de grossesse, administrer de la phytoménadione (vitamine K₁) à la mère et au nouveau-né.

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun (ou avec une petite quantité de nourriture pour améliorer la tolérance digestive).
- Coloration rouge-orangé (normal, sans gravité) de l'urine, des selles, de la sueur, de la salive, des crachats, des larmes et des autres fluides corporels.

Remarques

- Chez les patients traités pour une TB pharmacosensible, administrer la rifampicine sous forme d'association à dose fixe.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZ-Eto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose de rifampicine est de 20 mg/kg une fois par jour (max. 600 mg par jour).
- La rifampicine est également utilisée dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente.

Conservation

Rifapentine (P)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Comprimés pelliculés à 300 mg et 150 mg

Posologie

- Enfant de 12 ans et plus et adulte de 40 kg et plus : 1200 mg une fois par jour

Âge	Dose/jour (mg)	Comprimé 300 mg
< 12 ans	Ne pas administrer	–
≥ 12 ans	1200	4

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Éviter ou administrer avec prudence en cas troubles hépatiques.
- Peut provoquer :
 - hépatotoxicité ;
 - syndrome pseudo-grippal, thrombocytopénie, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- La rifapentine réduit l'effet de nombreux médicaments (antimicrobiens, certains antirétroviraux, certaines hormones, antidiabétiques, corticoïdes, phénytoïne, antiviraux à action directe pour le traitement de l'hépatite C, warfarine, etc.) :
 - chez les patients sous antirétroviraux, voir [Annexe 19](#) ;
 - chez les femmes sous contraception, utiliser la médoprogestérone injectable ou un dispositif intra-utérin ;
 - chez les patients sous fluconazole, respecter un intervalle de 12 heures entre l'administration de la rifampicine (matin) et du fluconazole (soir) ;
 - pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- **Grossesse et allaitement** : non recommandée (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.
- Coloration rouge-orangé (normal, sans gravité) de l'urine, des selles, de la sueur, de la salive, des crachats, des larmes et des autres fluides corporels.

Remarques

- Alors que la rifampicine doit être prise à jeun, la rifapentine est mieux absorbée si elle est prise avec des aliments.

- Il existe aussi une association à dose fixe contenant 300 mg de rifapentine/300 mg d'isoniazide qui peut être utilisée dans le schéma thérapeutique 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx pour le traitement de la TB pharmacosensible.
- La rifapentine est également utilisée dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Conservation

☼ – 🔄 – Température inférieure à 25 °C

Streptomycine (S)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Poudre pour injection, en flacon de 1 g de streptomycine base, à dissoudre dans 4 ml d'eau pour préparation injectable, pour injection IM
NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE IV.

Posologie

- Adolescent de 30 kg et plus et adulte : 12 à 18 mg/kg une fois par jour
- Adulte 60 ans et plus : 15 mg/kg 3 fois par semaine
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 12 à 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine

Les doses quotidiennes tiennent compte du volume de déplacement (voir remarque ci-dessous).

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) - Injection IM (1 g dans 4 ml d'eau ppi ; volume final 4,83 ml ; 207 mg/ml)
5-29	Ne pas utiliser chez les patients < 30 kg	
30-33	500	2,4 ml
34-40	600	2,8 ml
41-45	700	3,4 ml
46-50	800	4 ml
51-70	900	4,4 ml
> 70	1000	Volume entier

Remarque : volume de déplacement

Les poudres pour injection sont la plupart du temps formulées de manière à ce que le contenu final du flacon après reconstitution corresponde à la dose adulte. Lorsque seule une partie de la solution reconstituée est administrée à un patient, des erreurs de dosage sont possibles si le volume de déplacement de la poudre n'est pas pris en compte. Le risque d'erreur est d'autant plus élevé que le poids de la poudre est important et le volume de diluant petit.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer chez les enfants et adolescents de moins de 30 kg et en cas d'allergie aux aminosides.
- Administrer avec prudence chez les patients de 60 ans et plus ou les patients présentant une insuffisance rénale, vestibulaire, auditive ou hépatique sévère préexistante.
- Peut provoquer :
 - ototoxicité (troubles vestibulaires et auditifs), néphrotoxicité, troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur locale après l'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques et/ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉE
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Audiométrie, créatinine et ionogramme (K, Ca, Mg) sanguins.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Utiliser un site différent pour chaque injection (l'absorption peut être retardée si le même site est utilisé à plusieurs reprises).

Conservation

☼ – Température inférieure à 25 °C

Instructions au patient

Mise à jour : Janvier 2022

- [Patients traités pour TB pharmacosensible](#)
- [Patients traités pour TB pharmacorésistante](#)

Patients traités pour TB pharmacosensible

Les médicaments antituberculeux sont généralement bien tolérés. Cependant, informer les patients qu'ils doivent immédiatement consulter en cas de :

- Éruption cutanée
- Coloration jaune de la peau ou des conjonctives ou urines foncées
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts des mains ou des pieds
- Diminution de la production d'urine
- Palpitations
- Vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome (lacune dans le champ visuel), impossibilité de distinguer la couleur verte ou rouge, douleur oculaire, sensibilité à la lumière
- Douleur, brûlure ou inflammation d'un tendon ou d'un muscle
- Douleur ou œdème articulaire

Patients traités pour TB pharmacorésistante

Informer les patients qu'ils doivent immédiatement consulter en cas de :

- Éruption cutanée
- Coloration jaune de la peau ou des conjonctives ou urines foncées
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts des mains ou des pieds
- Diminution de la production d'urine
- Palpitations
- Vertiges ou perte de l'audition
- Vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome (lacune dans le champ visuel), impossibilité de distinguer la couleur verte ou rouge, douleur oculaire, sensibilité à la lumière
- Crampes, spasmes ou faiblesse musculaires
- Douleur, brûlure ou inflammation d'un tendon ou d'un muscle
- Douleur ou œdème articulaire
- Troubles psychiques (dépression, comportement agressif, anxiété)
- Douleur abdominale sévère ou nausées et vomissements sévères, selles noires ou sanglantes
- Saignement anormal

Annexe 11. Utilisation des antituberculeux chez les femmes enceintes ou allaitantes

Mise à jour : Octobre 2022

Antituberculeux	Evidence et recommandations
FQ	<p>Pour la TB-DR : couramment utilisées pendant la grossesse malgré des données limitées. Associées à un faible poids de naissance dans une étude observationnelle^[1]. Etant donné que les FQ réduisent la mortalité due à la TB-DR, les bénéfices l'emportent souvent sur les risques.</p> <p>Eviter l'allaitement si possible^[2] (pas de contre-indication absolue).</p> <p>Pour TB-DS : ne pas utiliser le schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx chez les femmes enceintes ou allaitantes.</p>
Bdq	<p>Pas d'atteintes fœtales dans les études animales. Associée à un faible poids de naissance dans une étude observationnelle^[1]. Etant donné que la Bdq réduit la mortalité due à la TB-DR, les bénéfices l'emportent souvent sur les risques.</p> <p>Eviter l'allaitement si possible (concentrations élevées dans le lait maternel humain et animal)^{[3][4]}.</p>
Lzd	<p>Peu de cas rapportés d'utilisation pendant la grossesse. Atteintes fœtales dans les études animales. Etant donné que le Lzd réduit la mortalité due à la TB-DR, les bénéfices l'emportent souvent sur les risques.</p> <p>Eviter l'allaitement si possible (pas de données).</p>
Cfz	<p>Malgré une utilisation courante contre la lèpre et la TB-MDR chez les femmes enceintes, peu de données sur l'issue des grossesses sous Cfz. Atteintes fœtales dans les études animales. N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques.</p> <p>Eviter l'allaitement si possible (pas de données). En cas d'allaitement, informer la mère d'une possible (et réversible) pigmentation de la peau de l'enfant.</p>
Cs, Trd	<p>N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques (pas de données). Pas de contre-indication pendant l'allaitement.</p>
Dlm	<p>N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques (données humaines très limitées, atteintes fœtales dans les études animales).</p> <p>Éviter l'allaitement si possible (concentrations élevées dans le lait maternel animal).</p>
Ipm/Cln, Mpm	<p>N'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement que si les bénéfices l'emportent sur les risques (pas de données).</p>
Am, S	<p>Contre-indiquées pendant la grossesse. Pas de contre-indication pendant l'allaitement^[2].</p>
Eto, Pto	<p>Pour la TB-DR : contre-indiqués pendant la grossesse (atteintes fœtales dans les études animales^[5]). Chez une femme allaitante, n'utiliser que si les bénéfices l'emportent sur les risques (données limitées).</p> <p>Pour la TB-DS : ne pas utiliser le schéma 6HRZ-Eto chez les femmes enceintes ou allaitantes.</p>
PAS	<p>N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques (données humaines limitées, pas d'atteintes fœtales dans les études animales).</p> <p>Eviter l'allaitement si possible (pas de données).</p>
R, Z, H, E	<p>Pas de contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement.</p>
Pa	<p>N'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement que si les bénéfices l'emportent sur les risques (pas de données humaines, pas d'atteintes fœtales dans les études animales^[6]).</p>
P, Rfb	<p>Non recommandés pendant la grossesse et l'allaitement.</p>

Pour des recommandations plus spécifiques pour les femmes enceintes ou allaitantes, voir [Chapitre 9](#), [Chapitre 10](#) et [Annexe 10](#).

Références

1. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. *Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa*. Clin Infect Dis. 2021;72(7):1158-1168.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8028100/pdf/ciaa189.pdf>
2. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2020.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Court et al. *Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicin-resistant tuberculosis*; November 2021.
<https://www.authorea.com/doi/pdf/10.22541/au.163726220.09199594/v1>
4. FDA product information Situro 2012 (bedaquiline).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf
5. World Health Organization. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva. 2014.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf;jsessionid=EFA574D0A45F34FAF833F58C2443130B?sequence=1
6. TB Alliance product information pretomanid 2019.
https://www.tballiance.org/sites/default/files/assets/Pretomanid_Full-Prescribing-Information.pdf

Annexe 12. Adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal

Mise à jour : Janvier 2022

12.1 Valeurs normales de la clairance de la créatinine (Clcr)

Chez la femme : 88-128 ml/minute

Chez l'homme : 97-137 ml/minute

12.2 Estimation de la Clcr (méthode de Cockcroft-Gault)

12.2.1 Si la créatinine sérique est en µmol/litre

$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times (\text{constante})}{\text{Créatinine sérique (µmol/litre)}}$$

Constante = 1,04 chez la femme et 1,23 chez l'homme.

12.2.2 Si la créatinine sérique est en mg/dl

$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

Pour les femmes, le résultat doit être multiplié par 0,85.

Exemple (calcul avec une créatinine sérique en $\mu\text{mol/litre}$)^a :

Patiente sous cyclosérine (Cs), 50 kg, 46 ans, créatinine sérique = 212 $\mu\text{mol/litre}$

- **Étape 1** - Calculer la Clcr

$$50 \times (140 - 46) \times 1,04 = 4888$$

$$4888 \div 212 = 23,1$$

Pour cette patiente, la Clcr est 23,1 ml/minute.

- **Étape 2** - La Clcr est < 30 , donner 250 mg de Cs une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine.
- **Étape 3** - Ajuster la posologie des autres médicaments selon le tableau suivant.

12.2.3 Patients en surpoids ou obèses

Pour les patients en surpoids (IMC > 25) ou obèses (IMC > 30), utiliser le poids corporel idéal (PCI) plutôt que le poids réel pour éviter de surestimer de la Clcr.

Le PCI est calculé en tenant compte de la taille du patient^b :

Chez la femme (kg) = $45,4 + 0,89$ (taille en cm - 152,4)

Chez l'homme (kg) = $49,9 + 0,89$ (taille en cm - 152,4)

Exemple :

Femme 70 kg et 160 cm (IMC = 27,3, c.-à-d. surpoids)

$$45,4 + 0,89(160 - 152,4) = 45,4 + 0,89(7,6) = 45,4 + 6,76 = 52,2$$

Le PCI de la patiente est 52,2 kg.

12.3 Posologies des antituberculeux chez l'insuffisant rénal

Médicaments	Dose et fréquence en cas de Clcr < 30 ml/minute
H	Pas de changement
R	Pas de changement
Z	25 mg/kg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
E	15-25 mg/kg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Rfb	Pas de changement
Mfx	Pas de changement
Lfx	750-1000 mg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Bdq ^(a)	Pas de changement
Lzd	Pas de changement
Cfz	Pas de changement
Cs ^(b)	250 mg une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine
Dlm ^(a)	Pas de changement
Ipm/Cln	750 mg toutes les 12 heures (si Clcr 20-40 ml/min) 500 mg toutes les 12 heures (si Clcr < 20 ml/min)
Mpm	750 mg toutes les 12 heures (si Clcr 20-40 ml/min) 500 mg toutes les 12 heures (si Clcr < 20 ml/min)
Am ^(c)	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine
S ^(c)	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine
Eto ou Pto	Pas de changement
PAS ^(d)	4 g 2 fois par jour
H ^h	Pas d'information
Amx/Clv ^(e)	Pas de changement
P	Pas de changement
Pa	Pas d'information

(a) Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients dialysés (données limitées).

(b) Surveiller étroitement l'apparition de signes de neurotoxicité.

- (c) Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients dialysés (augmentation du risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité).
- (d) Éviter les formulations de PAS sodium chez les patients atteints de maladie rénale sévère (risque de surcharge en sel).
- (e) Au cas par cas, envisager une administration en une prise par jour (p. ex. 500/125 mg toutes les 24 heures) si la CrCl est < 10 ml/minute.

Notes

- (a) Utiliser si possible un calculateur pour éviter les erreurs, p. ex. : <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>
- (b) Utiliser si possible un calculateur pour éviter les erreurs, p. ex. : <https://www.mdcalc.com/ideal-body-weight-adjusted-body-weight>

Annexe 13. Posologies journalières des antituberculeux avec les associations à doses fixes

Mise à jour : Octobre 2022

13.1 Schémas thérapeutiques conventionnels pour la tuberculose pharmacosensible

Phase d'attaque

Poids (kg)	Formulations pédiatriques		Formulations adultes		
	HZR 50/150/75 mg	E 100 mg	E 400 mg	H 100 mg	EHZR 275/75/400/150 mg
4-7	1 cp	1 cp	–	–	–
8-11	2 cp	2 cp	–	–	–
12-13	3 cp	2 cp	–	–	–
14-15	3 cp	3 cp	–	–	–
16-17	4 cp	3 cp	–	–	–
18-22	4 cp	–	1 cp	–	–
23-29	–	–	–	1 cp	2 cp
30-34	–	–	–	–	2 cp
35-39	–	–	–	–	2½ cp
40-54	–	–	–	–	3 cp
55-70	–	–	–	–	4 cp
> 70	–	–	–	–	4 cp

Par exemple :

- Un enfant de 9 kg prend 2 comprimés de HZR (50/150/75 mg) + 2 comprimés de E (100 mg) une fois par jour.
- Un enfant de 20 kg prend 4 comprimés de HZR (50/150/75 mg) + 1 comprimé de E (400 mg) une fois par jour.

Remarque : l'éthambutol n'est pas systématiquement administré à tous les enfants : voir [Chapitre 9](#).

Phase d'entretien

Poids (kg)	Formulation pédiatrique HR 50/75 mg	Formulation adulte HF 75/150 mg
4-7	1 cp	–
8-11	2 cp	–
12-14	3 cp	–
15-21	–	2 cp
22-29	–	3 cp
30-34	–	2 cp
35-39	–	3 cp
40-54	–	3 cp
55-70	–	4 cp
> 70	–	4 cp

	Posologie journalière Patients < 30 kg	Posologie journalière Patients ≥ 30 kg
E	15 à 25 mg/kg	15 à 25 mg/kg
H	7 à 15 mg/kg	4 à 6 mg/kg
Z	30 à 40 mg/kg	20 à 30 mg/kg
R	10 à 20 mg/kg	8 à 12 mg/kg

13.2 Schéma thérapeutique 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx pour la tuberculose pharmacosensible

Poids (kg)	HP 300/300 mg	P 300 mg	Z 400 mg	Mfx 400 mg
40-49	1 cp	3 cp	4 cp	1 cp
50-64	1 cp	3 cp	4 cp	1 cp
≥ 65	1 cp	3 cp	5 cp	1 cp

	Dose journalière Patients < 40 kg	Dose journalière Patients ≥ 40 kg
H	–	300 mg
Z	–	1600 à 2000 mg
P	–	1200 mg
Mfx	–	400 mg

Annexe 14. Suivi des patients traités pour une TB pharmacosensible

Mise à jour : Octobre 2022

Une croix « X » sans parenthèses indique que l'examen doit être réalisé chez tous les patients.

Une croix entre parenthèses "(X)" indique que l'examen ne doit être réalisé que chez certains patients.

	Au départ	Traitement								Fin du traitement	
		S2	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Jusqu'à la fin du traitement ^(a)		
Consultations cliniques											
Signes vitaux, poids, etc.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	A chaque visite	X
Effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X	A chaque visite	X
Tests bactériologiques											
Tests moléculaires rapides ^(b)	X			(X)							
Microscopie de frottis	X			X		X			X		X
Culture et pDST ^(c)	(X)			(X)		(X)					
Autres examens											
Radiographie ^(d)	(X)								(X)	Si indiqué	Si indiqué
Numération-formule sanguine ^(e)	(X)		(X)	(X)						Si indiqué	
Fonction hépatique ^(f)	(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		Si indiqué	
Créatinine sérique ^(g)	(X)									Si indiqué	
HbA1c, glycémie ^(h)	X									Si indiqué	
HIV, HBV, HCV ⁽ⁱ⁾	X								(X)	Si indiqué	
CD4 et charge virale ^(j)	(X)								(X)		(X)

(a) Pour les traitements de plus de 6 mois.

(b) Tests moléculaires rapides :

- Xpert MTB/RIF (ou Ultra) et Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs/si Xpert MTB/XDR non disponible).
- Répéter les tests si la microscopie ou la culture est positive au 2^e mois ou plus tard.

(c) Culture et pDST pour les médicaments de première et deuxième ligne :

- Au départ si les TMR ne sont pas disponibles, pour détecter une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide ou des mutations responsables de résistance à la rifampicine non détectées par les TMR.
- Au 2^e mois ou plus tard si les TMR montrent une nouvelle résistance.
- Au 4^e mois si la microscopie est toujours positive.

(d) Radiographie :

- Pulmonaire : au moment du diagnostic si présomption de TBP chez l'enfant, TBP non confirmée bactériologiquement, présomption d'autres TB intrathoraciques, puis si indiqué (p. ex. aggravation des symptômes respiratoires, non-réponse au traitement).
- Osseuse : au moment du diagnostic puis tous les 6 mois si TB ostéoarticulaire ou du rachis.

(e) Pour les patients sous AZT ou rifabutine.

(f) Pour les patients atteints de maladie hépatique préexistante : ASAT et ALAT (et bilirubine si ASAT ou ALAT élevées).

- (g) Pour les insuffisants rénaux.
- (h) Pour tous les patients, afin de détecter le diabète. Si un diabète est détecté, surveiller selon les protocoles standards.
- (i) Pour tous les patients, sauf si le statut VIH, hépatite B et C est documenté ; dépistage du VIH tous les 6 mois dans les régions où la prévalence du VIH est élevée.
- (j) Pour les patients infectés par le VIH.

Annexe 15. Suivi des patients traités pour une TB pharmacorésistante

Mise à jour : Octobre 2022

Une croix « X » sans parenthèses indique que l'examen doit être réalisé chez tous les patients.

Une croix entre parenthèses "(X)" indique que l'examen ne doit être réalisé que chez certains patients.

	Au départ	Traitement										Fin du traitement	Post-traitement	
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	M2	M3	Jusqu'à la fin du traitement		M6	M12
Consultations cliniques														
Signes vitaux, poids, etc.	X	X	X	X	X		X		X	X	A chaque visite	X	X	X
Effets indésirables		X	X	X	X		X		X	X	A chaque visite	X	X	X
BPNS ^(a)	(X)				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		(X)
Tests visuels ^(b)	(X)				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		(X)
Audiométrie ^(c)	(X)				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		(X)
ECG ^(d)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)			
Tests bactériologiques														
Microscopie de frottis	X				X				X	X	Tous les mois	X	X	X
Culture	X				X				X	X	Tous les mois	X	X	X
Tests moléculaires rapides ^(e)	X											Si culture ou microscopie positive à M4 ou plus tard		
pDST complet ^(f)	X											Si culture positive à M4 ou plus tard		
Autres examens														
Radiographie ^(g)	X											X		
Numération-formule sanguine ^(h)	X		(X)		(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		
Fonction rénale ⁽ⁱ⁾	X				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)			

hépatique ^(j)										mois)			
Créatinine et potassium sériques ⁽ⁱ⁾	X			(X)					(X)	(X)	(Tous les mois)		
HbA1c, glycémie ^(k)	X												
HIV, HBV, HCV ^(l)	X										Si indiqué		
CD4 et charge virale ^(m)	(X)										(Tous les 6 mois)		
TSH ⁽ⁿ⁾	(X)									(X)	(Tous les 3 mois)		
Test de grossesse ^(o)	X										Si indiqué		

- (a) Pour les patients sous Lzd.
- (b) Pour les patients sous E, Lzd ou thionamides : tests d'acuité visuelle et de vision des couleurs.
- (c) Pour les patients sous Am ou S.
- (d) Electrocardiogramme, pour les patients prenant :
- < 2 antituberculeux provoquant un allongement modéré ou sévère de l'intervalle QT ou < 3 médicaments allongeant l'intervalle QT (TB et non TB) : au départ puis une fois par mois.
 - ≥ 2 antituberculeux provoquant un allongement modéré ou sévère de l'intervalle QT ou ≥ 3 médicaments allongeant l'intervalle QT (TB et non TB) ou présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de TdP : une fois par semaine pendant le premier mois puis une fois par mois.
- (e) Tests moléculaires rapides :
- Xpert MTB/RIF ou Ultra et Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs/ si Xpert MTB/XDR non disponible).
 - Répéter le test Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs) si la culture ou la microscopie est positive au 4^e mois ou plus tard.
- (f) Pour les médicaments de première et deuxième ligne. Répéter si la culture est positive au 4^e mois ou plus tard.
- (g) Pour tous les patients au départ puis tous les 6 mois.
- (h) Pour tous les patients au départ, puis :
- Patients sous Lzd : toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois puis une fois par mois.
 - Patients sous AZT : une fois par mois les 2 premiers mois puis si indiqué.
- (i) Pour tous les patients : ASAT et ALAT (et bilirubine si ASAT ou ALAT élevées).
- (j) Pour tous les patients au départ. Répéter si indiqué. Pour les patients sous Am ou S : une fois par mois ou plus fréquemment si indiqué.
- (k) Pour tous les patients, afin de détecter le diabète. Si un diabète est détecté, surveiller selon les protocoles standards.
- (l) Pour tous les patients, sauf si le statut VIH, hépatite B et C est documenté ; dépistage du VIH tous les 6 mois dans les régions où la prévalence du VIH est élevée.
- (m) Pour les patients infectés par le VIH.
- (n) Pour les patients sous thionamides ou PAS.
- (o) Pour les adolescentes et femmes en âge de procréer. Répéter si indiqué.

Annexe 16. Examens supplémentaires pour la tuberculose pharmacorésistante

16.1 Electrocardiogramme (ECG)

L'intervalle QT est mesuré en millisecondes (ms) du début du complexe QRS à la fin de l'onde T de l'ECG. Sa valeur varie en fonction de la fréquence cardiaque et doit être corrigée en conséquence (QTc).

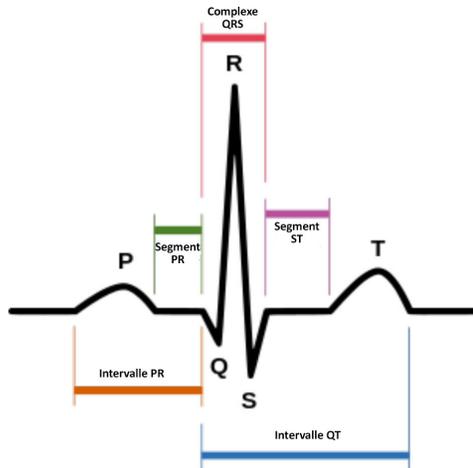
Pour calculer l'intervalle QTc, utiliser la formule de Fridericia (QTcF)^a :

QTcF = **intervalle QT** divisé par **racine cubique de l'intervalle entre deux ondes R**

Valeurs normales du QTc :

< 470 ms chez la femme

< 450 ms chez l'homme



$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

16.2 Dépistage rapide de la neuropathie périphérique (BPNS)

Adapté de AIDS Clinical Trial Group (ACTG)^{[1][2]}.

Étape 1. Évaluer les symptômes subjectifs

- Demander au patient d'indiquer l'intensité des symptômes sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 10 (niveau le plus intense) pour les pieds et jambes droits (D) et gauches (G).
- Noter le score pour chaque symptôme dans la colonne correspondante.

Symptômes	D	G
a. Douleur ou sensation de brûlure		
b. Sensation de picotement		
c. Engourdissement (perte de sensibilité)		

Les symptômes peuvent être unilatéraux ou bilatéraux et d'intensité différente. Utiliser le score subjectif de neuropathie sensorielle le plus élevé pour obtenir le grade de sévérité.

Score subjectif de neuropathie sensorielle	Grade de sévérité
0	0
1-3	1
4-6	2
7-10	3

Étape 2. Évaluer la perception des vibrations

- Placer un diapason vibrant (128 Hz) sur l'articulation distale des gros orteils droit et gauche et compter les secondes.
- Demander au patient d'indiquer à quel moment il ne sent plus les vibrations.

Il y a diminution de la perception des vibrations lorsque le patient ressent les vibrations pendant 10 secondes ou moins, des deux côtés.

Perception de la vibration	Résultat	Grade
> 10 secondes	Normal	0
6-10 secondes	Perte légère	1
< 5 secondes	Perte modérée	2
Non perçue	Perte sévère	3

Étape 3. Évaluer les réflexes ostéotendineux

Percuter le tendon d'Achille des deux chevilles à l'aide d'un marteau réflexe.

Étape 4. Poser le diagnostic

Le diagnostic de neuropathie périphérique repose sur l'association :

- de symptômes subjectifs de grade 1, 2 ou 3, et
- au moins un signe objectif bilatéral :
 - réduction de la perception des vibrations (grade 1, 2 ou 3), ou
 - diminution des réflexes ostéotendineux (réflexes faibles ou absents)

16.3 Test d'Ishihara

Le patient regarde une série de planches sur lesquelles figurent des cercles composés de points de tailles et de couleurs différentes.

Certains cercles sont composés de points qui forment des chiffres ou des figures clairement visibles par les patients dont la vision des couleurs est normale. Les patients qui ne voient pas ou qui ont des difficultés à voir les chiffres ou les figures présentent une anomalie de la vision des couleurs rouge et vert.

Certains cercles sont composés de points qui forment des chiffres ou des figures visibles uniquement par les patients qui présentent une anomalie de la vision des couleurs rouge et vert. Ces chiffres ou figures ne sont pas visibles pour les patients dont la vision des couleurs est normale.

Pour réaliser le test, se conformer aux instructions du fabricant.

Notes

(a) Utiliser si possible un calculateur pour éviter les erreurs, p. ex. : <https://www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qt-c>

Références

1. Catherine L. Cherry, Steven L. Wesselingh, Luxshimi Lal, Justin C. McArthur. *Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies*. Neurology Dec 2005, 65 (11) 1778-1781.
<https://n.neurology.org/content/65/11/1778.long>
2. Mawuntu, Arthur H.P. Mahama, Corry N. et al. *Early detection of peripheral neuropathy using stimulated skin wrinkling test in human immunodeficiency virus infected patients; A cross-sectional study*. Medicine: July 2018 - Volume 97 - Issue 30.
https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/07270/Early_detection_of_peripheral_neuropathy_using.28.aspx

Annexe 16. Evaluation rapide du risque de transmission de la TB dans une structure de santé

[Formulaire évaluation risque transmission.pdf](#)

Annexe 17. Prise en charge des effets indésirables

Mise à jour : Janvier 2022

- **Troubles digestifs**
 - **Abdomen (douleurs)**
 - **Diarrhée**
 - **Epigastriques (douleurs)**
 - **Goût métallique**
 - **Hépatotoxicité**
 - **Nausées et vomissements**
- **Neurotoxicité**
 - **Convulsions**
 - **Céphalées**
 - **Dépression**
 - **Neuropathies périphériques**
 - **Névrite optique**
 - **Ototoxicité**
 - **Psychose**
- **Troubles endocriniens**
 - **Gynécomastie**

- [Hypothyroïdie](#)
- [Troubles dermatologiques](#)
 - [Alopécie](#)
 - [Infection fongique](#)
 - [Photosensibilité](#)
 - [Réactions cutanées](#)
- [Troubles musculo-squelettiques](#)
 - [Arthralgies](#)
 - [Tendinite/rupture du tendon](#)
- [Autres](#)
 - [Acidose lactique](#)
 - [Allongement de l'intervalle QT](#)
 - [Electrolytiques \(troubles\)](#)
 - [Hématologiques \(troubles\)](#)
 - [Néphrotoxicité](#)

Troubles digestifs

- [Abdomen \(douleurs\)](#)
- [Diarrhée](#)
- [Epigastriques \(douleurs\)](#)
- [Goût métallique](#)
- [Hépatotoxicité](#)
- [Nausées et vomissements](#)

Abdomen (douleurs)

Eto ou Pto, PAS, Cfz, Lzd, FQ, H, Z

Les douleurs abdominales sont fréquentes lors du traitement de la TB-MDR/RR. Elles peuvent être le premier signe d'effets indésirables graves comme une hépatite, pancréatite ou acidose lactique.

La Cfz peut provoquer un dépôt de cristaux associé à des douleurs abdominales sévères (présentation d'abdomen aigu). Dans ce cas, arrêter la Cfz jusqu'à résolution des symptômes.

Diarrhée

PAS, FQ, Eto ou Pto, Amx/Clv, Ipm/Cln ou Mpm

La diarrhée et les crampes abdominales peuvent constituer une gêne importante et conduire le patient à interrompre son traitement antituberculeux.

Le PAS provoque souvent une diarrhée en début de traitement. Les symptômes disparaissent ou s'améliorent nettement après quelques semaines.

Pour une diarrhée non sanglante et sans fièvre, le **lopéramide** PO (adulte : 4 mg puis de 2 mg après chaque selle liquide jusqu'à de 10 mg par jour max.) peut être utilisé de façon intermittente, en particulier lorsque le patient a besoin de participer à des activités sociales ou professionnelles, mais pas quotidiennement.

Encourager le patient à tolérer dans une certaine mesure la diarrhée. Prévenir (encourager le patient à boire, y compris de la solution de réhydratation orale) ou traiter une déshydratation.

En cas de diarrhée sévère, surtout si elle s'accompagne de sang dans les selles, douleurs abdominales sévères ou fièvre > 38,5 °C, envisager d'autres causes telles qu'une entérite bactérienne aiguë ou une colite pseudo-membraneuse (*C. difficile*) due aux FQ. Ne pas utiliser le loperamide en cas de diarrhée sanglante ou fébrile.

En cas de diarrhée sévère chez un patient prenant un médicament allongeant l'intervalle QT, surveiller l'ionogramme sanguin.

Epigastriques (douleurs)

PAS, Eto ou Pto, FQ, E, Z

La gastrite (brûlure ou crampe épigastrique soulagée par la prise d'aliments) et la dyspepsie (douleur ou gêne épigastrique après les repas, souvent accompagnée de ballonnements, sensation de pesanteur et nausées) sont fréquentes en particulier avec le PAS et l'Eto ou le Pto.

- Pour une gastrite :
oméprazole PO : 20 mg une fois par jour le matin pendant 7 à 10 jours. Dans les cas sévères ou récurrents, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour et le traitement peut être prolongé jusqu'à 8 semaines.
Les antihistaminiques H2 (p. ex. la ranitidine) peuvent être une alternative.
- Pour une dyspepsie :
oméprazole PO : 10 mg une fois par jour le matin pendant 4 semaines

L'hématémèse (vomissement de sang) et le méléna (selles noires) sont des symptômes d'ulcère gastrique hémorragique nécessitant une intervention urgente.

Hépatotoxicité

Z, H, R, P, Eto ou Pto, PAS, Bdq, Amx/Clv

Tous les antituberculeux sont potentiellement hépatotoxiques mais certains le sont plus que d'autres.

Les tests de la fonction hépatique (TFH) utilisés pour le diagnostic et le monitoring de l'hépatotoxicité sont les taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine.

Une augmentation légère et transitoire des ALAT et ASAT peut être observée pendant le traitement et reste en général asymptomatique. Une hépatotoxicité importante est en général symptomatique.

Le tableau clinique ressemble à celui de l'hépatite virale. Les premiers symptômes sont : malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires. Des nausées, vomissements et douleurs abdominales sont fréquents en cas de toxicité sévère. Un ictère cutané et scléral, des urines sombres (couleur thé) et des selles décolorées sont des signes d'aggravation clinique.

Les diagnostics différentiels sont : infections (p. ex. hépatite virale, cytomégalovirus, leptospirose, fièvre jaune, rubéole), alcoolisme chronique, hépatotoxicité due à d'autres médicaments (p. ex. antiépileptiques, paracétamol, sulfamides, érythromycine).

Une hépatite clinique peut être mortelle et des mesures doivent être prises immédiatement.

1) Conduite à tenir générale

- Patient présentant des symptômes d'hépatite :
Arrêter tous les antituberculeux et réaliser des TFH :
 - a) ASAT ou ALAT ou bilirubine ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) : attendre la résolution des symptômes, réaliser des TFH chaque semaine. Reprendre le traitement lorsque les TFH sont < 3 fois la LSN.
 - b) ASAT, ALAT et bilirubine < 3 fois la LSN et symptômes légers (pas d'ictère) : reprendre le traitement ; surveiller étroitement le patient, réaliser des TFH chaque semaine. Poursuivre le traitement tant que les TFH restent < 3 la LSN et qu'aucun signe d'aggravation de l'hépatite n'est observé.
- Patient sans symptômes d'hépatite mais avec des TFH élevés :
 - a) ASAT ou ALT ≥ 5 fois la LSN ou bilirubine ≥ 3 la LSN : arrêter tous les antituberculeux et réaliser des TFH chaque semaine. Reprendre le traitement lorsque les TFH sont < 3 fois la LSN.
 - b) ASAT et ALAT < 5 fois la LSN et bilirubine < 3 la LSN : poursuivre le traitement et réaliser des TFH chaque semaine.

Si les TFH continuent d'augmenter après l'arrêt des antituberculeux, suspecter une hépatite médicamenteuse en cours de progression ou une autre cause d'hépatite.

2) Patient sous traitement DS-TB

Dans la plupart des cas, le même traitement peut être repris sans incident. L'objectif est de reprendre le traitement soit avec le schéma initial, soit avec un autre, le plus rapidement possible.

Si les symptômes réapparaissent ou les TFH réaugmentent, essayer de réintroduire les médicaments un par un. Commencer par E et R puis réintroduire H trois à 7 jours plus tard. Si E, R et H ont été réintroduits sans réapparition des anomalies des TFH, ne pas réintroduire Z car il s'agit très probablement du médicament responsable.

Le schéma alternatif dépend du médicament à l'origine de l'hépatotoxicité :

- Z est impliqué : 2 (HR)E/7 (HR)
- H est impliqué : 6RZE-Lfx
- R est impliqué : traiter comme une TB-MDR/RR

3) Patient sous traitement TB-DR

Lors de la reprise du traitement, commencer par les médicaments les moins hépatotoxiques (E, Lfx ou Mfx, Cs ou Trd, Dlm, Am ou S, lpm/Cln ou Mpm), puis les médicaments modérément hépatotoxiques (Bdq, Cfz, Amx/Clav) puis les plus hépatotoxiques (Z, H, R, Eto ou Pto, PAS). Ajouter chaque médicament un par un tous les 5 à 7 jours et contrôler les TFH.

Il est en général possible d'identifier le médicament responsable de cette manière. Il peut être arrêté s'il n'est pas essentiel au traitement antituberculeux et remplacé par un autre, moins hépatotoxique.

Remarque : une hépatotoxicité peut survenir chez les patients recevant un schéma thérapeutique contenant du prétomanide (Pa-Mfx-Z et Bdq-Pa-Lzd). Le médicament responsable n'est toutefois pas déterminé.

Goût métallique

Eto ou Pto, FQ

Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Le goût redevient normal à l'arrêt du traitement antituberculeux.

Nausées et vomissements

Eto ou Pto, PAS, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Ipm/Cln ou Mpm, Bdq

Les nausées et vomissements sont fréquents, en particulier avec l'Eto ou le Pto et le PAS au cours des premières semaines de traitement. Pour éviter les nausées et vomissements, ces médicaments peuvent être débutés à faible dose, avec une augmentation progressive sur une à 2 semaines.

- Rechercher systématiquement :
 - Signes de déshydratation (soif, bouche sèche, yeux enfoncés)
 - Troubles électrolytiques en cas de vomissements
 - Signes d'hépatite
 - Hématémèse et méléna
- Corriger la déshydratation et les troubles électrolytiques si nécessaire.
- Traiter les nausées et vomissements de manière agressive, en utilisant une approche par étapes :

1^{re} phase - Ajuster l'administration du médicament responsable

- Essayer d'identifier le médicament à l'origine des nausées et des vomissements, l'arrêter pendant 2 ou 3 jours, puis le réintroduire progressivement.
- Administrer le(s) médicament(s) provoquant des nausées le soir au coucher.
- Patient sous PAS :
 - Le prendre une heure après les autres antituberculeux ;
 - Si le PAS est pris une fois par jour, le diviser en 2 prises.
- Encourager le patient : les nausées et vomissements s'améliorent souvent au cours des premières semaines et peuvent disparaître complètement avec le temps.

2^e phase - Administrer un antiémétique

ondansétron PO, 30 minutes avant les antituberculeux :

Enfant de 6 mois à < 2 ans : 2 mg une fois par jour

Enfant de 2 à < 4 ans : 2 mg 2 fois par jour

Enfant de 4 à < 12 ans : 4 mg 2 fois par jour

Enfant ≥ 12 ans et adulte : 4 à 8 mg 2 fois par jour

L'ondansétron allonge l'intervalle QT et doit être évité chez un patient sous Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx.

Chez l'adulte, si l'ondansétron n'est pas disponible ou doit être évité :

métoclopramide PO :

Adulte < 60 kg : 5 mg 3 fois par jour

Adulte ≥ 60 kg : 10 mg 3 fois par jour

Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures, même en cas de rejet du médicament lors de vomissements. Ne pas utiliser le métoclopramide en cas de problèmes neurologiques.

ou

prométhazine PO, 30 minutes avant les antituberculeux :

Adulte : 25 mg

3^e phase - Réduire la dose ou arrêter temporairement le médicament responsable

- Patient sous Eto ou Pto : envisager de réduire la dose d'une classe de poids (p. ex., si le patient prend 1000 mg par jour, réduire à 750 mg). Éviter de donner à un adulte pesant plus de 33 kg moins de 500 mg d'Eto ou de Pto par jour.
- Patient sous Cfz : réduire la dose de moitié.
- En cas de nausées et vomissements persistants, arrêter tous les antituberculeux jusqu'à disparition des symptômes.

Remarque : en cas d'anxiété excessive liée aux nausées induites par les antituberculeux, envisager d'ajouter du **diazépam** PO (adulte : 5 mg 30 minutes avant les antituberculeux). Cela peut aider à lutter contre les « nausées d'anticipation ». Le traitement doit être le plus court possible car les benzodiazépines peuvent entraîner une dépendance et une tolérance. Ne pas dépasser 10 jours de traitement.

Neurotoxicité

- [Convulsions](#)
- [Céphalées](#)
- [Dépression](#)
- [Neuropathies périphériques](#)
- [Névrite optique](#)
- [Ototoxicité](#)
- [Psychose](#)

Dépression

Cs ou Trd, Eto ou Pto

Le traitement de la TB-MDR/RR peut contribuer au développement d'une dépression. Les symptômes dépressifs peuvent fluctuer au cours du traitement antituberculeux. Un antécédent de dépression peut augmenter le risque de dépression pendant le traitement mais ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des antituberculeux ci-dessus.

Envisager de réduire la dose ou d'arrêter le médicament suspect, si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

Les autres interventions comprennent un soutien psychologique au patient (et à sa famille si besoin) et un traitement antidépresseur si nécessaire.

Éviter les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques avec Lzd (risque de syndrome sérotoninergique).

Les idées suicidaires sont plus fréquemment associées à la Cs ou à la Trd. La survenue d'idées suicidaires doit conduire à prendre des mesures immédiates :

- Hospitaliser le patient pour surveillance.
- Arrêter la Cs ou la Trd.
- Réduire la dose d'Eto ou de Pto à 500 mg par jour jusqu'à ce que le patient soit stable.
- Référer à une consultation de santé mentale.

Céphalées

Cs ou Trd, Bdq, DIm, FQ

Les céphalées sont fréquentes au cours des premiers mois de traitement. Elles peuvent être traitées avec des analgésiques. Les céphalées dues au Cs ou à la Trd peuvent être prévenues en commençant par une faible dose (250 à 500 mg par jour), augmentée progressivement sur une à 2 semaines.

Névrite optique

E, Lzd ; rarement H, Eto ou Pto

Cet effet indésirable est en général dû au Lzd ou à E.

Les symptômes comprennent une perte de la distinction des couleurs rouge et verte, une réduction de l'acuité visuelle et un scotome central. La perte de la distinction des couleurs rouge et verte est le premier signe. Dans ce cas, arrêter immédiatement et définitivement le médicament suspecté.

Les symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt du médicament mais la névrite optique due au Lzd peut être irréversible.

Ototoxicité

Aminosides ; rarement Cs ou Trd, FQ, Eto ou Pto, Lzd

Une perte auditive, des acouphènes et/ou des troubles vestibulaires (vertiges, troubles de l'équilibre) sont des signes d'ototoxicité.

L'ototoxicité survient principalement chez les patients recevant de fortes doses cumulatives d'aminosides. L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (furosémide), en particulier chez les insuffisants rénaux, peut majorer l'ototoxicité.

Une audiométrie avant et pendant le traitement permet de détecter précocement une perte auditive. La perte auditive dans les hautes fréquences (> 4000 Hz) est souvent le premier signe d'ototoxicité due aux aminosides et peut passer inaperçue pour le patient.

En cas de perte auditive, acouphènes ou troubles vestibulaires, arrêter le médicament suspecté si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

Si aucune alternative n'est disponible, réduire la dose d'aminoside (3 fois par semaine plutôt que quotidiennement, p. ex. lundi, mercredi et vendredi). La poursuite des aminosides malgré une perte auditive entraîne presque toujours une surdité.

Les acouphènes et les troubles vestibulaires peuvent (rarement) être dus aux médicaments suivants : Cs ou Trd, FQ, Eto ou Pto et Lzd. Si l'arrêt de l'aminoside n'améliore pas les symptômes, il est possible de stopper d'autres antituberculeux pour voir si les symptômes s'améliorent puis de les réintroduire un par un et voir si les symptômes réapparaissent.

Les acouphènes et les troubles vestibulaires d'origine médicamenteuse peuvent être irréversibles.

Neuropathies périphériques

Lzd, Cs ou Trd, H, Eto ou Pto ; rarement E, FQ

Les neuropathies périphériques sont des atteintes des nerfs périphériques, c.-à-d. des nerfs situés en dehors du système nerveux central. Elles peuvent être dues à plusieurs antituberculeux mais en particulier Lzd, Cs ou Trd et H.

Les neuropathies périphériques touchent principalement les membres inférieurs. Les signes et symptômes sont : troubles sensitifs (p. ex., engourdissements, picotements, sensation de brûlure, douleur, perte de la sensation du chaud et du froid), difficultés à marcher, faiblesse des membres, diminution ou abolition des réflexes tendineux. Parfois, les troubles sensitifs peuvent toucher les membres supérieurs.

Les neuropathies périphériques dues au Lzd sont très douloureuses et parfois irréversibles.

1) Patient sous traitement TB-DS

- Prévenir les neuropathies induites par H :
Administer de la **pyridoxine** PO aux patients à risque (femmes enceintes ou allaitantes, nouveau-nés et nourrissons allaités, patients infectés par le VIH, alcooliques, malnutris, diabétiques, ou souffrant de maladie hépatique chronique ou d'insuffisance rénale), tout au long du traitement antituberculeux :
Nouveau-né, nourrisson et enfant < 5 kg : 5 mg une fois par jour
Enfant ≥ 5 kg et adulte : 10 mg une fois par jour
- Traiter des neuropathies périphériques :
Administer de la **pyridoxine** PO :
Enfant < 12 ans : 10 à 20 mg 2 fois par jour
Enfant ≥ 12 ans : 50 mg 2 fois par jour
Adulte : 50 mg 3 fois par jour
Pour le traitement de la douleur : ibuprofène ou paracétamol.

2) Patient sous traitement TB-DR

- Prévenir les neuropathies périphériques :
Administer de la **pyridoxine** PO :
 - Patient sous H : tout patient à risque, comme pour la TB-DS.
 - Patient sous Cs, Lzd, H^h et Eto ou Pto :
Nouveau-né, nourrisson, enfant : 1 à 2 mg/kg (dose habituelle chez l'enfant : 10 à 50 mg) une fois par jour
Adulte : 100 mg une fois par jour
- Traiter les neuropathies périphériques :
 - Patient sous Lzd : arrêter immédiatement le Lzd. Pour les symptômes mineurs ne nécessitant pas d'analgésiques, le Lzd peut être redémarré à dose plus faible une fois les symptômes résolus. Pour les symptômes modérés ou sévères, arrêter définitivement le Lzd. Considérer des antituberculeux supplémentaires pour renforcer le schéma thérapeutique.
 - Patient sous Cs ou Trd ou H^h : arrêter ces médicaments. S'ils sont indispensables au traitement antituberculeux, ils peuvent être réintroduits une fois les symptômes résolus.

Les autres causes contributives doivent être traitées (p. ex. diabète ou malnutrition).

Administer de la **pyridoxine** PO : 100 mg par jour chez l'adulte jusqu'à disparition des symptômes.

Pour le traitement de la douleur : ibuprofène ou paracétamol.

La kinésithérapie peut être utile.

Si ces mesures sont insuffisantes, traiter comme une douleur neuropathique chronique mais éviter les antidépresseurs tricycliques chez les patient sous Lzd (risque de syndrome sérotoninergique).

Ne pas utiliser la carbamazépine (inducteur puissant du CYP450) chez un patient sous Bdq ou DIm.

Psychose

Cs ou Trd, FQ, H, Eto ou Pto

Les caractéristiques de la psychose sont : hallucinations visuelles ou auditives, délires, paranoïa et troubles du comportement. Le personnel soignant doit se familiariser avec ces symptômes afin de porter un diagnostic précoce.

Les antituberculeux les plus susceptibles de provoquer une psychose sont la Cs et la Trd mais des symptômes psychotiques peuvent survenir avec FQ, H et Eto ou Pto.

Un antécédent de psychose n'est pas une contre-indication à l'utilisation des antituberculeux ci-dessus, même si des symptômes psychiatriques sont plus susceptibles d'apparaître dans ces circonstances.

Certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement antipsychotique pendant toute la durée du traitement antituberculeux. La psychose est généralement réversible à l'arrêt du traitement antituberculeux.

En cas de psychose aiguë :

- Si le patient est dangereux pour lui-même ou pour les autres : hospitaliser en urgence.
- Arrêter la Cs ou la Trd.
- Traiter la psychose aiguë.

Une fois que les symptômes psychotiques ont disparu, le traitement antipsychotique peut être diminué la plupart de temps. La Cs ou la Trd peut être reprise, en général en réduisant la dose.

Le traitement antipsychotique doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement antituberculeux puis peut en général être arrêté progressivement (ne pas l'arrêter brutalement).

Si le patient ne tolère pas la reprise de la Cs ou de la Trd, il faut considérer un autre antituberculeux.

En cas de psychose chez un patient sous Cs ou Trd, contrôler la créatininémie. La Cs et la Trd sont éliminées à 100% par les reins. Une dégradation de la fonction rénale peut se traduire par des concentrations toxiques de Cs ou Trd. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter temporairement la Cs ou la Trd puis de la réintroduire en ajustant la dose ([Annexe 12](#)).

Convulsions

Cs ou Trd, H, FQ, Eto ou Pto, Ipm/Cln ou Mpm

Tous les antituberculeux ci-dessus peuvent provoquer des convulsions. Toutefois, éliminer ou traiter les autres causes possibles (p. ex. épilepsie, méningite, encéphalite, sevrage alcoolique, hypoglycémie, accident vasculaire cérébral, cancer ou toxoplasmose chez un patient infecté par le VIH).

En cas de convulsions, réaliser un ionogramme sanguin et une glycémie. Mesurer également la créatininémie. En cas d'altération de la fonction rénale, les antituberculeux peuvent atteindre des niveaux toxiques, responsables des convulsions. Un ajustement des doses peut être nécessaire ([Annexe 12](#)).

Un antécédent de convulsions n'est pas une contre-indication absolue à l'utilisation des antituberculeux ci-dessus, toutefois, ne pas utiliser la Cs ou la Trd s'il existe une alternative. Chez un patient épileptique, les crises doivent être contrôlées par un traitement antiépileptique avant de commencer le traitement antituberculeux.

L'utilisation d'antituberculeux (en particulier H et R) chez un patient sous antiépileptiques peut entraîner une diminution des taux sanguins d'antiépileptiques et des convulsions.

Chez un patient sans antécédents de convulsions, un premier épisode de convulsions sous traitement antituberculeux est probablement dû aux antituberculeux. Toutefois, aucun des médicaments ci-dessus ne laisse de séquelles permanentes.

Si un patient a des convulsions pour la première fois :

- Arrêter les médicaments présumés responsables pour une courte période.
- Commencer un traitement antiépileptique, notamment en cas de récurrence des crises après l'arrêt des antituberculeux présumés responsables. Ne pas utiliser la carbamazépine ou la phénytoïne chez un patient recevant Bdq ou DIm (inducteurs puissants du CYP450).
- Réintroduire les antituberculeux indispensables au traitement. Habituellement, ils peuvent être repris à faible dose mais la dose efficace doit être atteinte dès que possible.

Un traitement antiépileptique peut être nécessaire jusqu'à la fin du traitement antituberculeux.

Troubles endocriniens

- [Gynécomastie](#)
- [Hypothyroïdie](#)

Gynécomastie

Eto ou Pto

L'Eto ou le Pto peut provoquer une hypertrophie mammaire chez les hommes et les femmes. Des galactorrhées ont été rapportées. Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Les symptômes disparaissent à l'arrêt de l'Eto ou du Pto.

Hypothyroïdie

Eto ou Pto, PAS

Les symptômes apparaissent lentement, ne sont pas spécifiques et peuvent inclure : fatigue, faiblesse musculaire, somnolence diurne, sensibilité excessive au froid, sécheresse de la peau, cheveux secs et cassants, constipation, visage bouffi et dépression.

Une hypertrophie de la thyroïde et une diminution des réflexes ostéotendineux peuvent être retrouvés à l'examen.

Le diagnostic est confirmé par un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) dans le sang ≥ 10 mUI/litre.

L'Eto ou le Pto et le PAS peuvent provoquer une hypothyroïdie, surtout s'ils sont utilisés ensemble. Ces médicaments doivent être remplacés si possible mais peuvent être poursuivis s'il n'y a pas d'alternative.

Dans les deux cas, un traitement hormonal substitutif est nécessaire :

lévothyroxine PO

Adulte < 60 ans : commencer par 75 à 100 microgrammes une fois par jour puis ajuster par paliers de 25 microgrammes toutes les 4 à 12 semaines en fonction de la réponse. La dose d'entretien habituelle est de 100 à 200 microgrammes par jour.

Adulte ≥ 60 ans et/ou atteints d'une maladie cardiovasculaire significative : commencer par 25 microgrammes une fois par jour puis ajuster par paliers de 25 microgrammes toutes les 4 à 12 semaines en fonction de la réponse. La dose d'entretien habituelle est de 100 à 125 microgrammes par jour.

La dose quotidienne doit être prise à la même heure chaque jour, 30 à 60 minutes avant un repas ou une boisson contenant de la caféine (p. ex. café, thé) ou d'autres médicaments, afin d'améliorer l'absorption.

Surveiller la TSH jusqu'à ce qu'elle se normalise en dessous de 5 mUI/litre.

Les troubles de la fonction thyroïdienne sont réversibles après l'arrêt du traitement antituberculeux. Le traitement substitutif peut durer plusieurs mois après la fin du traitement antituberculeux.

Troubles dermatologiques

- [Alopécie](#)
- [Infection fongique](#)
- [Photosensibilité](#)
- [Réactions cutanées](#)

Alopécie

H, Eto ou Pto

Une chute de cheveux, temporaire et bénigne, peut (rarement) survenir au cours des premiers mois de traitement. Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement antituberculeux.

Infection fongique

FQ

Une candidose vaginale, du pénis, de la peau, des plis ou orale est possible chez les patients sous FQ. Un traitement antifongique local ou oral de courte durée est en général efficace.

Photosensibilité

Cfz, FQ ; rarement Z

Recommander au patient de ne pas s'exposer au soleil, de porter des vêtements protecteurs (manches longues) et d'utiliser des crèmes solaires.

Réactions cutanées

Tous les antituberculeux

Des réactions cutanées, telles que démangeaisons et éruptions, peuvent être des réactions d'hypersensibilité dues à n'importe quel antituberculeux. Des signes généraux d'hypersensibilité, tels que fièvre, vertiges, vomissements et céphalées, peuvent également apparaître.

Les réactions cutanées apparaissent en général rapidement pendant le traitement, souvent au cours du premier mois, mais rarement au cours de la première semaine. La plupart des réactions cutanées sont légères ou modérées. Une dermatite exfoliative sévère, voire mortelle (syndrome de Stevens Johnson) peut survenir très occasionnellement, en particulier si le médicament est maintenu après l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

Réactions cutanées mineures

- Démangeaisons simples : traitement symptomatique (ex : antihistaminique), sans interrompre ni modifier le traitement antituberculeux.
- Éruption cutanée localisée et légère avec ou sans démangeaisons :
 - Écarter d'autres causes possibles, non liées aux médicaments (p. ex. gale, dermatite de contact).
 - S'il n'y a pas d'autre cause évidente, arrêter tous les antituberculeux.
 - Administrer un traitement symptomatique (un antihistaminique, pas de corticoïdes sauf en cas d'urgence) et attendre la disparition des symptômes.
 - Une fois les symptômes disparus, tenter de déterminer quel antituberculeux est à l'origine de la réaction (voir « Réintroduction des antituberculeux » ci-dessous).

Réactions cutanées majeures

- Arrêter tous les antituberculeux.

- En cas d'anaphylaxie, appliquer les protocoles d'urgence standards (épinéphrine, etc.).
- En cas d'éruption cutanée généralisée sévère, une corticothérapie parentérale peut être nécessaire.
- Une fois les symptômes disparus, tenter de déterminer quel antituberculeux est à l'origine de la réaction (voir « Réintroduction des antituberculeux » ci-dessous).
- Ne jamais réintroduire un médicament ayant entraîné un syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction anaphylactique.

Réintroduction des antituberculeux

Chaque antituberculeux peut être réintroduit à « dose-test ». Introduire un seul médicament à la fois, en commençant par ceux qui sont les moins susceptibles d'avoir provoqué la réaction.

Administrer les médicaments dans un cadre où il est possible d'agir en cas de réaction grave.

Si une dose-test provoque une réaction, arrêter le médicament responsable, à moins qu'il ne soit jugé indispensable au traitement antituberculeux (dans ce cas, une désensibilisation peut être envisagée).

- Antituberculeux de première ligne
Commencer par isoniazide sur 3 jours puis ajouter rifampicine sur 3 jours, etc.

Médicament	Probabilité	Dose-test 1	Dose-test 2	Dose-test 3
H	Moins probable	50 mg	Dose complète	Dose complète
R	Moins probable	75 mg	300 mg	Dose complète
Z	Plus probable	250 mg	1000 mg	Dose complète
E	Plus probable	100 mg	500 mg	Dose complète

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

- Antituberculeux de deuxième ligne
Commencer par le médicament le plus important du traitement, à moins de suspecter qu'il soit la cause de la réaction. Réintroduire chaque médicament l'un après l'autre en commençant à environ 1/10 de la dose à J1, la moitié de la dose à J2 et dose complète à J3.

Troubles musculo-squelettiques

- [Arthralgies](#)
- [Tendinite/rupture du tendon](#)

Arthralgies

Z, Rfb, H, Bdq, FQ

Les arthralgies diminuent en général avec le temps. Une élévation de l'acide urique sérique est fréquente, sans répercussion clinique significative. Il n'est pas démontré qu'un traitement de l'hyperuricémie soit utile chez ces patients.

Traiter d'abord avec un anti-inflammatoire, p. ex., **ibuprofène** PO (adulte : 400 à 800 mg 3 fois par jour). Le **paracétamol** PO (adulte : 500 à 1000 mg 3 fois par jour) peut être utile s'il est administré avec l'anti-inflammatoire.

Si les symptômes persistent, réduire la dose du médicament présumé responsable (le plus souvent Z), si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

Tendinite/rupture du tendon

FQ

À la phase aiguë, le principal symptôme d'une tendinite est une douleur à la mobilisation de l'articulation ou à la palpation du tendon.

Dans la phase ultérieure, une douleur continue et un épaissement du tendon, ou un nodule au sein du tendon, peuvent être présents.

Le tendon d'Achille est impliqué dans la majorité des cas mais d'autres articulations peuvent être touchées (épaule, main, etc.).

Il est déconseillé de pratiquer des activités physiques nouvelles et intenses durant le traitement par une FQ.

La tendinite est plus fréquente chez les sujets âgés, les patients souffrant d'insuffisance rénale et les patients sous corticoïdes.

La rupture du tendon est une complication de la tendinite. Les signes et symptômes comprennent un bruit de claquement sec lors de la rupture, des ecchymoses, une incapacité à bouger l'articulation et une rupture de continuité du tendon à la palpation.

La détection précoce de la tendinite, un traitement symptomatique et l'arrêt de la FQ peuvent éviter une rupture du tendon. Si le traitement risque d'échouer en l'absence de FQ, tenter de poursuivre la FQ. Informer le patient qu'une rupture du tendon est possible mais que la FQ est essentielle pour éviter l'échec du traitement antituberculeux.

Traitement symptomatique :

- Mettre l'articulation au repos.
- Traitement de la douleur : application de glace et **ibuprofène** PO :
Adulte : 400 à 600 mg toutes les 4 à 6 heures si nécessaire (max. 2400 mg/jour)

Autres

- [Acidose lactique](#)
- [Allongement de l'intervalle QT](#)
- [Electrolytiques \(troubles\)](#)
- [Hématologiques \(troubles\)](#)
- [Néphrotoxicité](#)

Electrolytiques (troubles)

Aminosides

Des troubles électrolytiques peuvent survenir avec les aminosides et sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement antituberculeux.

D'autres causes (vomissements et diarrhée) doivent être traitées si présentes.

En cas d'hypokaliémie légère à modérée (p. ex. crampes, spasmes ou fatigue musculaires) ou si la kaliémie est comprise entre 2,5 à 3,4 mmol/litre, supplémenter en potassium :

chlorure de potassium PO :

Enfant de 45 kg et plus et adulte : 30 mmol (30 ml) 3 fois par jour

Enfant de 45 kg et plus et adulte : 30 mmol (30 ml) 3 fois par jour

En cas d'hypokaliémie sévère (p. ex. faiblesse musculaire marquée, arythmie cardiaque) ou si la kaliémie est < 2,5 mmol/litre, administrer en urgence du chlorure de potassium en perfusion IV lente.

Chez tout patient en hypokaliémie :

- Surveiller la kaliémie et l'intervalle QT jusqu'à normalisation.
- Envisager une supplémentation en magnésium PO si le magnésium sérique ne peut être mesuré. Une hypomagnésémie non traitée peut entraîner une « résistance » à la correction de l'hypokaliémie. Le magnésium doit être pris au moins 2 heures avant, ou 4 à 6 heures après, les FQ.

Hématologiques (troubles)

Lzd, R, P, Rfb, E

La plupart des antituberculeux peuvent provoquer des troubles hématologiques pouvant affecter toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes). Cependant, les médicaments les plus souvent responsables sont Lzd et les rifamycines.

Echelle de sévérité chez l'adulte ^(a)	Anémie	Neutropénie	Thrombocytopénie
Légère	10,5 - 9,5 g/dl	1500 - 1000/mm ³	100 000 - 75 000/mm ³
Modérée	< 9,5 - 8,0 g/dl	< 1000 - 750/mm ³	< 75 000 - 50 000/mm ³
Sévère	< 8,0 - 6,5 g/dl	< 750 - 500/mm ³	< 50 000 - 20 000 mm ³
Potentiellement mortelle	< 6,5 g/dl	< 500/mm ³	< 20 000 mm ³

(a) Adapté de NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale, Nov-2007.

1) Patient sous traitement TB-DS

Les rifamycines peuvent provoquer une thrombocytopénie potentiellement mortelle. Elle est plus fréquente lorsqu'elles sont utilisées en traitement intermittent.

Les signes cliniques peuvent être des hémorragies mineures (p. ex. épistaxis) ou des hémorragies sévères et un purpura thrombocytopénique.

Mesurer les plaquettes lorsqu'une thrombocytopénie est suspectée :

- Thrombocytopénie modérée : arrêter la rifamycine et surveiller les plaquettes chaque semaine jusqu'à ce qu'elles soient > 75 000/mm³.
- Thrombocytopénie sévère : arrêter tous les antituberculeux. Hospitaliser. Traiter le choc ou l'hémorragie grave.

Dans tous les cas, les rifamycines ne doivent plus être réintroduites.

2) Patient sous traitement TB-DR

Le Lzd peut provoquer une anémie, une neutropénie et/ou une thrombocytopénie.

Toxicité	Conduite à tenir
Légère à modérée	<ul style="list-style-type: none">• Dans tous les cas :<ul style="list-style-type: none">▫ Surveiller étroitement.▫ Envisager une réduction de la dose de Lzd (p. ex. 300 mg une fois par jour ou 600 mg 3 fois par semaine chez l'adulte).• En cas d'anémie modérée : envisager d'ajouter de l'érythropoïétine (EPO).• Pour une neutropénie modérée :<ul style="list-style-type: none">▫ Arrêter le Lzd.▫ Le reprendre à dose réduite une fois que la toxicité est devenue « légère ».
Sévère	<ul style="list-style-type: none">• Dans tous les cas :<ul style="list-style-type: none">▫ Arrêter le Lzd et surveiller étroitement.▫ Le reprendre à dose réduite une fois que la toxicité est devenue « légère », si le Lzd est indispensable au traitement.• Pour une anémie sévère : envisager d'ajouter de l'EPO.
Potentiellement mortelle	<ul style="list-style-type: none">• Arrêter le Lzd et surveiller étroitement.• Hospitaliser.• Transfuser.• Envisager une reprise du Lzd à dose réduite une fois que la toxicité est devenue « légère », si le Lzd est indispensable au traitement.

Acidose lactique

Lzd

L'acidose lactique est une augmentation rare mais potentiellement mortelle de l'acide lactique dans l'organisme, qui peut être due à la toxicité mitochondriale de certains antituberculeux, en général le Lzd.

Les signes et symptômes comprennent : nausées et vomissements, douleurs abdominales, fatigue extrême, crampes musculaires et augmentation de la fréquence respiratoire.

En cas de suspicion d'acidose lactique, mesurer le lactate sanguin et le pH. Un lactate sanguin ≥ 4 mmol/litre et un pH $< 7,35$ confirment le diagnostic. Arrêter le Lzd et hospitaliser pour une prise en charge adéquate.

A noter que l'acidose lactique peut également être due au TARV (NRTI).

Néphrotoxicité

Aminosides

La néphrotoxicité est diagnostiquée par une augmentation de la créatininémie par rapport à son taux de base. Dans sa forme initiale, elle est en général asymptomatique, il est donc essentiel de surveiller la créatininémie pendant la période où le patient reçoit un aminoside.

Les patients symptomatiques peuvent présenter : diminution de la diurèse, signes de surcharge hydrique (œdème, anasarque ou essoufflement), symptômes urémiques tels qu'une altération de la conscience (confusion, somnolence).

Des comorbidités comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique ne sont pas une contre-indication au traitement par les aminosides, même si la prudence est recommandée dans ces circonstances.

- En cas d'insuffisance rénale :
 - Arrêter l'aminoside.
 - Éliminer les autres causes d'insuffisance rénale (p. ex. diabète, déshydratation, autres médicaments, insuffisance cardiaque congestive, obstruction ou infection des voies urinaires, hypertrophie de la prostate).
 - Ajuster la dose des autres antituberculeux à la clairance de la créatinine ([Annexe 12](#)).
 - Contrôler la créatininémie et les électrolytes toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à stabilisation de la fonction rénale.
- Si la fonction rénale s'améliore ou se stabilise, reprendre l'aminoside s'il est indispensable au traitement antituberculeux, en ajustant la dose en fonction de la clairance de la créatinine ([Annexe 12](#)).

Allongement de l'intervalle QT

Cfz, Mfx^h, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx

Certains antituberculeux peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT et prédisposer aux torsades de pointes, arythmies et à une mort subite.

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement puis l'ECG doit être surveillé tout au long du traitement chez un patient prenant ces médicaments.

Les autres causes possibles sont : les autres médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)), une hypothyroïdie, une cause génétique (p. ex. syndrome du QT long).

Un allongement léger ou modéré de l'intervalle QT (QTcF > 470 chez la femme et > 450 ms chez l'homme et ≤ 500 ms) est fréquent ; un allongement sévère de l'intervalle QT (QTcF > 500 ms ou augmentation > 60 ms par rapport à l'ECG de départ) est relativement rare.

- Dans tous les cas :
 - Réaliser un ionogramme sanguin et corriger les troubles électrolytiques si nécessaire.
 - Mesurer la thyroïdostimuline (TSH) et traiter une hypothyroïdie si nécessaire.
- Pour un allongement léger ou modéré de l'intervalle QT : surveiller l'ECG une fois par semaine au minimum.
- Pour un allongement sévère de l'intervalle QT : arrêter les médicaments prolongeant l'intervalle QT, hospitaliser, surveiller l'ECG en continu jusqu'à ce que le QT revienne à la normale. Une fois le patient stable (QTcF normal et absence de troubles électrolytiques), les antituberculeux indispensables peuvent être réintroduits :
 - Patient sous Bdq : envisager une réintroduction en arrêtant tous les autres médicaments prolongeant l'intervalle QT.
 - Patient sous Mfx : préférer la Lfx.
 - Patient sous Cfz ou Dlm : envisager l'arrêt si des alternatives sont disponibles.
 - Patient sous médicament non-antituberculeux prolongeant l'intervalle QT : envisager son arrêt.

Annexe 17. Recommandations pour la mesure du changement d'air par heure (CAH)

Dans une pièce ventilée mécaniquement, le CAH doit rester plus ou moins constant alors qu'en cas de ventilation naturelle il est variable selon :

- L'ouverture ou non des portes/fenêtres/bouches d'aération ;
- La vitesse et la direction du vent ;
- La différence de température et d'humidité entre l'intérieur et l'extérieur.

Le taux de CAH est l'un des outils permettant de vérifier que :

- Le système amène de l'air extérieur dans toutes les parties des pièces et permet d'éliminer les polluants ;
- La circulation de l'air s'effectue des zones propres vers les zones sales.

Pour calculer le CAH dans une pièce donnée :

- Réaliser un croquis de la pièce ;
- Mesurer la pièce (dimensions) et calculer son volume (en m³) ;
- Mesurer la surface (en m²) de toutes les ouvertures de la pièce et déterminer la direction de l'air ;
- Mesurer la vitesse de l'air (en mètres par seconde) à l'aide d'un anémomètre.

$$\text{CAH} = \frac{0,65 \times \text{vitesse de l'air (m/s)} \times \text{ouverture (m}^2\text{)} \times 3600}{\text{Volume de la pièce (m}^3\text{)}}$$

Synthèse des spécifications proposées :

	Surface (m²)	Hauteur (m)	CAH	Surface des ouvertures (m²)
Chambres individuelles	> 7,5 (2,5 x 3)	> 3	> 12	> 25%
Salles d'hospitalisation	4,5 m ² /patient	> 3,5	> 12	> 15%
Salles d'attente (à l'extérieur de préférence)	3 m ² /patient	> 3,5	> 12	> 15%
Zones de recueil des crachats (à l'extérieur de préférence)	> 1,5	> 2,5	> 20	> 50%
Toilettes	> 1,2	> 2,5	> 12	> 25%
Salles de consultation	> 7,5 (2,5 x 3)	> 3	> 12	> 25%
Couloirs centraux (à éviter dans les nouvelles constructions)	> 2	> 3	> 12	> 25%

Il existe deux techniques principales pour mesurer la ventilation. L'anémomètre, qui mesure la vitesse de circulation de l'air, est l'outil le plus utilisé (suivre les recommandations du fabricant selon le type d'anémomètre disponible). La technique utilisant les concentrations de gaz est complexe et doit être utilisée par du personnel entraîné.

Annexe 18. Usage compassionnel

11.1 Définitions

Le terme "usage compassionnel" se réfère à l'utilisation de traitements expérimentaux pouvant potentiellement sauver la vie de patients souffrant d'une maladie pour laquelle aucun traitement autorisé satisfaisant n'existe et/ou qui ne peuvent participer à un essai clinique. Pour de nombreux patients, ces traitements représentent leur dernier espoir de guérison. Le médicament expérimental est appelé « Investigational New Drug (IND)^a ».

11.2 Indications

La TB-MR comme la TB-UR sont des maladies potentiellement mortelles pour lesquelles les médicaments autorisés peuvent être inefficaces. Dans certains cas, les médicaments antituberculeux expérimentaux utilisés en association avec des médicaments autorisés, peuvent potentiellement être efficaces ou salvateurs.

L'usage compassionnel peut être envisagé chez les patients dont le pronostic vital est menacé (p.ex. détérioration de l'état clinique due à la TB et/ou immunodépression sévère) lorsque :

- Les traitements disponibles ont échoué ou vont très probablement échouer (p.ex. traitement comprenant moins de 3 médicaments très probablement efficaces et/ou évolution clinique montrant que le traitement n'est pas efficace).
- Il n'existe pas d'options médicales ou chirurgicales appropriées.
- Au moins un médicament très probablement efficace est disponible (en se basant sur l'antibiogramme et l'utilisation antérieure de ce médicament chez le patient). L'IND ne doit jamais être utilisée en monothérapie. Elle doit toujours être utilisée en association avec d'autre(s) médicament(s) dont l'efficacité est prouvée ou probable pour prévenir l'apparition d'une résistance à l'IND. A cet égard, doivent être pris en compte au cas par cas :
 - le nombre de médicament(s) restant(s) et leur activité bactéricide ou bactériostatique : au moins un médicament bactéricide ou 2 médicaments bactériostatiques pourraient être considérés au minimum ;
 - la fiabilité de l'antibiogramme pour le(s) médicament(s) restant(s), les antécédents de traitement avant les derniers résultats d'antibiogramme ;
 - la vulnérabilité à l'amplification de la résistance de l'IND si elle est connue ;
 - le fait que l'utilisation de l'IND n'entraîne pas l'arrêt d'un médicament efficace essentiel. Une attention particulière sera nécessaire à la prise de décision si l'utilisation de l'IND implique le remplacement d'un antituberculeux par un autre moins efficace.

L'usage compassionnel peut être envisagé pour un seul patient ou un groupe de patients présentant des caractéristiques similaires.

L'utilisation simultanée de deux INDs suivrait les mêmes indications et conditions. Les interactions possibles et la toxicité additive des IND sont à prendre en considération.

11.3 Pré-requis minimum

L'usage compassionnel ne doit être envisagé que si les conditions d'une prise en charge adéquate des patients atteints de TB pharmacorésistante sont réunies : régime de traitement optimal ; suivi clinique, biologique et bactériologique ; soutien et suivi du patient pour une bonne adhérence. Les résultats de l'antibiogramme, délivrés par un laboratoire validé, sont essentiels à la prise de décision.

En plus des éléments de base de la prise en charge des cas de TB pharmacorésistante, un suivi spécifique peut être nécessaire pour l'utilisation d'une IND.

Il est essentiel qu'un système de reporting soit mis en place pour notifier rapidement les effets indésirables.

11.4 Règlementation nationale

Dans la plupart des pays, seuls les médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché par l'organisme national de réglementation peuvent être utilisés chez les humains. Certains organismes nationaux de réglementation ont développé des mécanismes pour faciliter l'accès aux nouveaux médicaments à différents stades de développement avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Dans ce cas, il est possible de faire une demande d'autorisation d'utilisation de l'IND et de demander une autorisation d'importation. L'utilisation d'une IND nécessite une autorisation des autorités nationales de réglementation compétentes et/ou des comités d'éthique nationaux.

Notes

(a) Nouveau médicament à l'étape d'investigation.

Annexe 18. Avantages et inconvénients des techniques de ventilation

	Installation/ équipement	Climat		Aspects techniques		Coût	Remarques
		Froid	Chaud	Evaluation/ calcul	Installation/ entretien		
Ventilation naturelle	Portes et fenêtres	Non	Oui	Simple	Très simple	Bas	Dépend du vent. Direction, intensité et fréquence non garanties.
	Turbine de ventilation	Non	Oui	Très simple	Très simple	Bas	Dépend du vent (ne consomme pas d'électricité). Intensité et fréquence non garanties.
	Cheminées	Non	Oui	Très simple	Simple	Moyen	Dépend du climat et du vent. Intensité non garantie.
Ventilation naturelle assistée	Ventilateur de plafond, mural, de table	Non	Oui	Simple	Simple	Bas	Améliore la dilution. Consomme peu d'énergie.
	Extracteur/ Ventilateur d'extraction	Non	Oui	Simple	Très simple	Bas	Consomme peu d'énergie. Energie solaire possible (R&D).
Ventilation	Système centralisé de chauffage, ventilation et air conditionné	Oui	Idéal	Difficile	Difficile	Elevé	Pression relative entre les pièces. Consomme beaucoup d'énergie. Peut demander un filtre, un filtre HEPA et un échangeur thermique.

Annexe 19. Interactions médicamenteuses et toxicités additionnelles

Mise à jour : Octobre 2022

19.1 Interactions entre inducteurs/inhibiteurs du cytochrome P450 et bédaquiline

Les médicaments interférant avec le système enzymatique des cytochromes P450 (CYP450) doivent être évités avec la bédaquiline.

Inducteurs puissants du CYP450	Inducteurs modérés du CYP450	Effet
Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital	Efavirenz Rifapentine Rifabutine	Diminution des concentrations plasmatiques de la bédaquiline
Inhibiteurs puissants du CYP450	Inhibiteurs modérés du CYP450	Effet
Atazanavir Itraconazole Clarithromycine Lopinavir Nelfinavir Ritonavir	Erythromycine Fluconazole Vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de la bédaquiline
Médicaments métabolisés par le CYP		Effet
Emtricitabine		Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la bédaquiline

Cette liste n'est pas exhaustive. Les cliniciens doivent s'informer des médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP450 pris par leurs patients.

19.2 Toxicités additionnelles des médicaments allongeant l'intervalle QT

Antituberculeux (allongement moyen de l'intervalle QT en ms)

- Allongement léger de l'intervalle QT : délamanide (8,6 ms)^[1], lévofloxacine (4,6 ms)^[2].
- Allongement modéré de l'intervalle QT : bédaquiline (12,3 ms)^[2], moxifloxacine (12,3 ms)^[3].
- Allongement sévère de l'intervalle QT : clofazimine (28,5ms)^[4], moxifloxacine haute dose (23,14 ms)^[3].

Médicaments non antituberculeux^[5]

- Antipaludiques : dérivés de l'artémisinine (risqué élevé), quinine
- Antipsychotiques : halopéridol (risque élevé), chlorpromazine, fluphénazine, olanzapine, rispéridone
- Médicaments de cardiologie : amiodarone (risque élevé), bêta-bloquants, digoxine

- Antifongiques azolés oraux : fluconazole, itraconazole
- Macrolides : azithromycine, clarithromycine, érythromycine
- Antinauséieux : ondansétron
- Antirétroviraux : inhibiteurs de la protéase boostés, éfavirenz

Cette liste n'est pas exhaustive. Les cliniciens doivent s'informer des médicaments allongeant l'intervalle QT pris par leurs patients.

19.3 Interactions entre antituberculeux et antirétroviraux

AZT : zidovudine ; ATV : atazanavir ; 3TC : lamivudine ; RAL : raltégravir ; ABC : abacavir ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; EFV : éfavirenz ; RTV ou r : ritonavir.
R : rifampicine ; Rfb : rifabutine ; P : rifapentine ; Bdq : bédaquiline.

Anti-TB	NRTI (ABC, 3TC, TDF, AZT)	INI (DTG, RAL)	NNRTI (NVP, EFV)	IP boostés (LPV/r, ATV/r, DRV/r)
R ^{[6][7]}	Tous les NRTI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	DTG <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Doubler la dose de DTG^(a). RAL <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Doubler la dose de RAL^(b). 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer NVP par DTG ou EFV. Si impossible, remplacer R par Rfb. EFV <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	ATV/r ou DRV/r <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer R par Rfb. LPV/r <ul style="list-style-type: none"> Remplacer R par Rfb. Si impossible et qu'un IP est essentiel, ajuster la dose^(c).
Rfb ^[7]	Tous les NRTI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les INI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. Surveiller la toxicité de la Rfb. EFV <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. 	Tous les IP boostés <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Réduire de moitié la dose de Rfb. Surveiller la toxicité de la Rfb.
p ^{[6][7]}	Tous les NRTI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les INI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer NVP par DTG ou EFV. EFV <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les IP boostés Ne pas associer.
Bdq ^{[7][8]}	<ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les INI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. EFV <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer EFV par DTG ou NVP. 	Tous les IP boostés <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer l'IP boosté par DTG. Si pas d'alternative, surveiller étroitement l'EKG.

(a) DTG : donner 50 mg 2 fois par jour plutôt que la dose habituelle de 50 mg une fois par jour.

(b) RAL : p. ex. donner 12 mg/kg 2 fois par jour plutôt que la dose habituelle de 6 mg/kg 2 fois par jour.

(c) LPV/r :

- Enfant : augmenter la dose de RTV pour obtenir un rapport LPV/r de un pour un (1:1).

- Adulte : doubler la dose (p. ex. 800/200 mg 2 fois par jour plutôt que la dose habituelle de 400/100 mg 2 fois par jour).

Pour plus d'information, voir University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker : <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.

19.4 Toxicités additionnelles des antirétroviraux et antituberculeux

Les médicaments fréquemment impliqués apparaissent en caractères gras.

Toxicité	ARV	Anti-TB	Remarques
Abdominales (douleurs)	Tous les ARV	Eto ou Pto, PAS, Cfz, Lzd, FQ, H, Z	Fréquentes. Souvent bénignes mais peuvent être un symptôme précoce d'effets indésirables graves (Annexe 17).
Allongement de l'intervalle QT	IP boostés, EFV	Cfz, Mfx^h, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx	Pour la surveillance, voir Annexe 15 .
Céphalées	AZT, EFV, DTG	Cs, Bdq, Dlm	Exclure une méningite bactérienne ou à cryptocoque, une toxoplasmose, etc. Les céphalées secondaires à AZT, EFV, DTG et Cs ou Trd sont en général transitoires.
Dépression	EFV, DTG	Cs ou Trd, FQ, Eto or Pto, H	<ul style="list-style-type: none"> • EFV : envisager de remplacer l'EFV en cas de dépression sévère. • DTG : peut provoquer une dépression mais moins fréquemment^[9].
Diarrhée	Tous les IP, DTG	Eto ou Pto, PAS, FQ, Amx/Clv, Ipm/Cln	Fréquente. Penser aussi à une infection opportuniste ou à une infection à <i>Clostridium difficile</i> (colite pseudomembraneuse).
Electrolytiques (troubles)	TDF (rare)	Am, S	Voir Néphrotoxicité .
Hématologiques (troubles)	AZT	Lzd	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller la numération-formule sanguine. • Remplacer l'AZT si aplasie médullaire. • Pour le Lzd, voir Annexe 17. • Penser aussi à des troubles hématologiques dus au CMX si le patient en reçoit.
Hépatotoxicité	NVP, EFV, IP boostés, DTG	Z, H, R, E, PAS, Eto ou Pto, Bdq, Amx/Clav	<ul style="list-style-type: none"> • Si sévère, arrêter le TARV et les anti-TB. Lors de la reprise du traitement, introduire d'abord les anti-TB (Annexe 17). • Penser aussi à une hépatotoxicité due au CMX si le patient en reçoit.
Nausées et vomissements	RTV, NVP, et la plupart des autres ARV	Eto ou Pto, PAS, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Ipm/Cln, Bdq	Des vomissements persistants peuvent être dus à des affections plus graves comme une acidose lactique et/ou une hépatite médicamenteuse.
			•

Néphrotoxicité	TDF	Am, S	<p>Éviter le TDF chez les patients sous aminosides.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si un aminoside est indispensable : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Remplacer TDF par ABC pour les patients déjà sous TARV. ▫ Commencer par AZT ou ABC pour les nouveaux patients. • Si le TDF et les aminosides ne peuvent être évités, surveiller la créatinine sérique, la clairance de la créatinine et les électrolytes au moins toutes les 2 semaines.
Neurotoxicité	EFV, DTG	Cs ou Trd, H, Eto ou Pto, FQ	<ul style="list-style-type: none"> • EFV : nombreux troubles transitoires du système nerveux central au cours des 2-3 premières semaines de traitement. S'ils ne se résolvent pas, envisager de remplacer l'EFV. Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'EFV avec la Cs ou Trd ; l'utilisation concomitante est une pratique acceptée si une surveillance étroite de la neurotoxicité est assurée. • DTG : peut provoquer des insomnies et des vertiges. Administrer le matin ou envisager de remplacer par EFV, un IP boosté ou RAL.
Réactions cutanées	ABC, NVP, EFV et tous les autres ARV	Tous les anti-TB	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas réintroduire ABC (risque d'anaphylaxie). • Ne pas réintroduire un médicament qui a provoqué un syndrome de Stevens-Johnson. • Penser à une réaction cutanée due au CMX si le patient en reçoit.

Références

1. Dooley KE, Rosencrantz SL, Conradie F, et al. *QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial*. *Lancet Infect Dis*. 2021.
2. Ethan Rubinstein, John Camm. *Cardiotoxicity of fluoroquinolones*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 49, Issue 4, April 2002, Pages 593–596.
<https://academic.oup.com/jac/article/49/4/593/718753>
3. Moon SJ, Lee J, An H, et al. *The effects of moxifloxacin on QTc interval in healthy Korean male subjects*. *Drugs R D*. 2014;14(2):63-71.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070463/>
4. Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, Diacon AH, Dawson R, Svensson EM, Maartens G, Denti P. 2021. *Effect of clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e02687-20.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02687-20>
5. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. *Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice*. *Postgraduate Medical Journal* 2021;97:452-458.
<https://pmj.bmj.com/content/97/1149/452.citation-tools>
6. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization; 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
7. University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker.
<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
8. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante* [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]. Genève; 2020.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340191/9789240016170-fre.pdf>

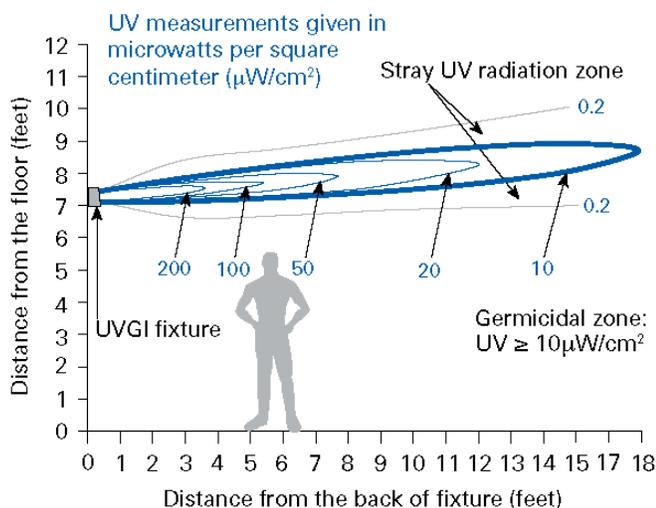
Annexe 19. Lampes de plafond à rayons ultraviolets

L'utilisation de lampes à ultraviolets (UV) dans la partie supérieure des pièces peut être efficace pour tuer ou inactiver les bacilles tuberculeux émis par les personnes infectées.

19.1 Mécanisme d'action

Des lampes à UV sont installées sur des armatures suspendues au plafond ou accrochées au mur. Les armatures sont protégées par des volets ou des écrans afin d'empêcher un rayonnement vers le bas. Les lampes à UV créent dans la partie supérieure de la pièce une « zone germicide » où les bacilles sont tués (Figure 1). Les patients qui se trouvent dans la partie inférieure de la pièce ne sont pas exposés aux UV. Un bon brassage de l'air est nécessaire pour transporter l'air (contenant des bacilles) vers le haut de la pièce. La désinfection s'opère grâce à la dilution rapide de l'air contaminé du bas de la pièce dans l'air irradié et purifié du haut de la pièce.

Figure 1



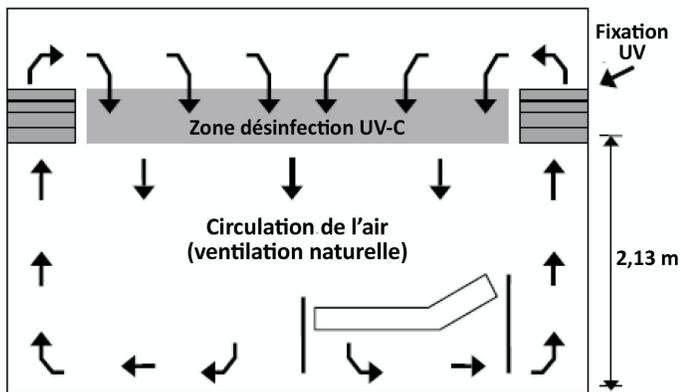
* 1 pied = 0,3048 m

Source : *Implementing the WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households*

Afin de désinfecter le plus grand volume possible d'air brassé à basse vitesse entre le haut et le bas de la pièce, les lampes doivent irradier toute la surface de la partie supérieure de la pièce (Figure 2).

Irradiation UV des parties supérieures des pièces

Figure 2



Source : *Guidelines for the Utilization of Ultraviolet Germicidal Irradiation technology in controlling transmission of tuberculosis in health care facilities in South Africa*^[1]

Plusieurs facteurs conditionnent l'efficacité des lampes :

- Débit de ventilation : jusqu'à 6 changements d'air par heure (CAH), les lampes augmentent l'effet de désinfection de l'air à > 12 CAH^[2]. Toutefois, quand le débit de ventilation dépasse 6 CAH, les lampes peuvent être moins efficaces car le temps d'irradiation des bactéries est plus court^{[3][4]}.
- Brassage de l'air : il peut être assuré par les courants de convection naturelle ou par des ventilateurs, de préférence fixés au plafond. Les ventilateurs de plafond à basse vitesse augmentent de 33% l'efficacité des lampes à moins de 6 CAH^{[5][6][7]}.
- Humidité relative : des études^{[8][9][10]} ont fait état d'une baisse rapide d'efficacité des lampes pour purifier l'air quand l'humidité relative excède 70%.
- Installation : la hauteur de la pièce doit être au minimum de 2,5 m et les lampes à UV doivent être installées à une hauteur minimum de 2,1 m. En général, une lampe de 30W suffit pour une surface de 18 m²^{[11][12]} mais la configuration de la pièce et le type de support doivent être pris en compte dans le calcul des besoins. Par exemple, des lampes fixées au mur créent une zone germicide plus restreinte que celles fixées au plafond. Les lampes doivent être allumées dès qu'il existe un risque de transmission de TB. Dans les chambres des patients hospitalisés, les lampes doivent fonctionner 24 heures sur 24.
- Entretien : voir ci-dessous.

19.2 Entretien

Les lampes couvertes de poussière et/ou endommagées sont moins efficaces. Un entretien rigoureux et un nettoyage régulier sont nécessaires :

- Les lampes et les surfaces des armatures seront nettoyées au moins une fois par mois (plus souvent si nécessaire) à l'aide d'un chiffon imprégné d'alcool à 70%. Ne pas utiliser d'eau et de savon ni aucun détergent. Le nettoyage doit être effectué lorsque les lampes et les armatures sont éteintes (froides).
- Une mesure du rayonnement UV doit être effectuée au moment de l'installation puis au moins une fois par an. Il faut disposer d'un radiomètre UV étalonné pour détecter la lumière UV sur une longueur d'onde de 254 nm. Les mesures doivent être prises au niveau des yeux (~ 1,60 m) dans la partie occupée de la pièce et, pour la partie supérieure irradiée, à 1,20 m de distance des appareils dans toutes les directions possibles (en tournant en cercle et en prenant les mesures tous les 1 m). Idéalement, toutes les valeurs trouvées dans la partie supérieure doivent se situer entre 30 et 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. Les personnes qui effectuent ces mesures doivent porter un équipement de protection (lunettes de protection anti-UV, vêtements en tissage serré, gants de coton gratté) et recouvrir les zones exposées de leur peau d'une crème solaire (indice de protection > 15).
- Les lampes à UV durent entre 5 000 et 10 000 heures (7 à 14 mois) d'utilisation continue. Se reporter à la notice du fabricant. Au-delà de cette période, les lampes perdent rapidement leur efficacité et doivent être remplacées.

19.3 Elimination

Les lampes contiennent du mercure et du quartz et sont classées comme des « déchets dangereux ». Leur élimination est extrêmement difficile dans de nombreux pays ; il faut prendre en compte cette question avant de les installer. S'il n'est pas possible de les faire détruire selon les règles par une entreprise spécialisée, ni de les rapatrier, les lampes sont encapsulées, c.-à-d. scellées dans un fût métallique de 200 litres rempli de béton et enterré loin de sources d'eau).

Sécurité

Il faut éviter les surfaces réfléchissantes dans la zone d'irradiation des lampes UV (ex. pas de peinture laquée au plafond).

A certaines longueurs d'onde (comprenant les UV-C), l'exposition aux UV peut être dangereuse. L'exposition de la peau peut provoquer un érythème et celle des yeux, une conjonctivite (sensation de sable dans les yeux, larmoiement) et/ou une kératite (douleur intense, sensibilité à la lumière). Ces symptômes apparaissent en général 6 à 12 heures après l'exposition.

Bien que ces affections soient réversibles, elles doivent être signalées immédiatement au responsable de la lutte contre les infections dans l'établissement. Tout accident doit conduire à vérifier la puissance du rayonnement UV dans la partie inférieure de la pièce (mauvais positionnement des lampes ? Surface réfléchissante ?).

Les limites d'exposition admissibles (National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH) sont inférieures à celles qui provoquent des irritations oculaires, l'oeil étant la partie du corps la plus sensible aux UV. Le tableau suivant indique les temps d'exposition admissibles pour des irradiations efficaces à une longueur d'onde de 254 nm.

Temps d'exposition admissible ^(a)		Irradiation efficace ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)
(unités données)	(secondes)	
8 h	28 800	0,2
4 h	14 400	0,4
2 h	7 200	0,8
1 h	3 600	1,7
30 min	1 800	3,3
15 min	900	6,7
10 min	600	10
5 min	300	20
1 min	60	100
30 s	30	200
10 s	10	600
1 s	1	6 000
0,5 s	0,5	12 000
0,1 s	0,1	60 000

(a) La limite d'exposition professionnelle pour les UV-C à 254 nm est de 6 000 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$. On peut aussi la calculer à l'aide de la formule

suivante : Dose (en $\mu\text{J}/\text{cm}^2$) = Temps (en secondes) * Irradiation (en $\mu\text{W}/\text{cm}^2$).

Au-delà de ces limites, le port d'un équipement pour protéger la peau et les yeux est indispensable.

Afin d'éviter les surexpositions, la formation du personnel doit comprendre un module de base sur les lampes et leurs effets délétères potentiels en cas de surexposition.

Références

1. I Coker, E Nardell, B Fourie, P Brickner, S Parsons, N Bhagwandin and P Onyebujoh. *Guidelines for the Utilisation of Ultraviolet Germicidal Irradiation technology in controlling transmission of tuberculosis in health care facilities in South Africa*. MRC. <http://www.sahealthinfo.org/tb/guidelines.pdf>
2. Xu P. *Ultraviolet germicidal irradiation for preventing infectious disease transmission*. Boulder, CO: University of Colorado, Department of Civil, Environmental, and Architectural Engineering; 2001.
3. Collins FM. *Relative susceptibility of acid-fast and non-acid-fast bacteria to ultraviolet light*. Appl Microbiol 1971;21:411–3.
4. Kethley TW, Branch K. *Ultraviolet lamps for room air disinfection. Effect of sampling location and particle size of bacterial aerosol*. Arch Environ Health 1972;25:205–14.
5. Riley RL, Permutt S. *Room air disinfection by ultraviolet irradiation of upper air. Air mixing and germicidal effectiveness*. Arch Environ Health 1971;22:208–19.
6. Riley RL, Kaufman JE. *Air disinfection in corridors by upper air irradiation with ultraviolet*. Arch Environ Health 1971;22:551–3.
7. Ko G, First MW, Burge HA. *The characterization of upper-room ultraviolet germicidal irradiation in inactivating airborne microorganisms*. Environmental Health Perspectives 2002;110:95–101.
8. Ko G, First MW, Burge HA. *Influence of relative humidity on particle size and UV sensitivity of Serratia marcescens and Mycobacterium bovis BCG aerosols*. Tubercle Lung Dis 2000;80:217–28.
9. Peccia J, Werth HM, Miller S, Hernandez M. *Effects of relative humidity on the ultraviolet induced inactivation of airborne bacteria*. Aerosol Science and Technology 2001;35:728–40.
10. Riley RL, Kaufman JE. *Effect of relative humidity on the inactivation of airborne Serratia marcescens by ultraviolet radiation*. Appl Microbiol 1972;23:1113–20.
11. First MW, Nardell EA, Chaisson W, Riley R. *Guidelines for the application of upper-room ultraviolet germicidal irradiation for preventing transmission of airborne contagion—part I: basic principles*. ASHRAE Trans 1999;105:869–876.
12. Riley RL, Nardell EA [1989]. *Clearing the air: the theory and application of ultraviolet air disinfection*. Am Rev Respir Dis 139(5):1286–1294.

Annexe 20. Accompagnateurs DOT

Mise à jour : Janvier 2022

Les accompagnateurs DOT doivent recevoir une formation spécifique pour connaître et comprendre leur rôle afin de fournir au patient éducation thérapeutique et soutien adéquats.

Ils doivent être rémunérés pour le temps qu'ils consacrent à cette activité et pour leurs services. Leurs dépenses doivent être remboursées.

20.1 Sélection d'un accompagnateur DOT

Un accompagnateur DOT doit^a :

- Appartenir à la même communauté que le patient ;

- Être de préférence un agent de santé communautaire ou une personne ayant une formation dans le domaine de la santé (p. ex. un pharmacien) mais l'accompagnateur DOT peut être une personne sans formation sanitaire (p. ex. un collègue ou un voisin) ;
- Être choisi par, ou être acceptable pour, le patient et sa famille (p. ex. accompagnateur et patient du même sexe) ;
- Être capable de respecter la confidentialité ;
- Avoir une vie stable ;
- Avoir des compétences de base (savoir lire, écrire et compter) ;
- Être motivé pour prendre soin d'un patient TB et s'engager à le soutenir pendant toute la durée du traitement ;
- Vivre à proximité du patient, être en mesure de faire des visites régulières (quotidiennes, hebdomadaires) et de se rendre immédiatement au domicile du patient en cas d'urgence ;
- Être en bonne condition physique et non immunodéprimé^b.

De manière générale, il n'est pas recommandé que l'accompagnateur DOT soit un membre de la famille. Les relations familiales peuvent interférer avec la capacité d'administrer le traitement, en particulier lorsque le patient est un enfant.

20.2 Rôles et responsabilités

Le rôle et les responsabilités de l'accompagnateur DOT peuvent inclure :

- Supervision de la prise des médicaments et enregistrement des prises sur la carte de traitement du patient.
- Identification des effets indésirables et référence du patient en consultation si nécessaire.
- Accompagnement du patient aux consultations médicales.
- Collecte et transport des échantillons de crachats pour microscopie et culture.
- Education sanitaire des membres de la famille, y compris sur le risque de transmission et les mesures de contrôle de l'infection au domicile.
- Détection des signes et symptômes de TB parmi les membres de la famille.
- Participation à des séances de formation continue.

Notes

(a) USAID TB CARE II (2017) *Community-based Care for Drug-resistant Tuberculosis: A Guide for Implementers*. Version 3, Updated in 2017. <https://tbcare2.org/wp-content/uploads/2018/09/Community-Based-DR-TB-20180830-1.pdf>

(b) La cause la plus fréquente d'immunodépression est l'infection par le VIH mais certaines maladies chroniques comme le diabète peuvent aussi provoquer un déficit immunitaire favorisant l'infection tuberculeuse et la TB active.

Annexe 21. Information du patient

21.1 En début de traitement

Organiser deux entretiens (prévoir environ 20 minutes pour chacun), l'un pour fournir au patient les informations essentielles au suivi du traitement, le second pour vérifier qu'elles sont assimilées. Ces entretiens doivent coïncider avec les deux premières consultations cliniques. Le premier entretien doit avoir lieu avant le début du traitement. Selon l'organisation du service, les entretiens sont réalisés soit par le clinicien prescripteur seul, lors de la consultation clinique, soit avec l'aide d'un personnel spécialement formé à cette tâche lors d'un entretien spécifique. Le patient peut être accompagné s'il le souhaite.

Patients traités en ambulatoire

Premier entretien

- Expliquer :

- La maladie et sa transmission :
Par exemple : il s'agit d'une infection grave mais a priori curable, qui atteint les poumons et peut se transmettre tant qu'elle n'est pas traitée (information à adapter selon le foyer de l'infection, le profil de résistance).
- Le déroulement du traitement :
Durée, phases d'attaque/d'entretien, suivi clinique et bactériologique, calendrier des consultations (information à adapter selon le régime de traitement) ; pour les patients concernés, importance et fonctionnement du DOT.
- Les médicaments :
 - Gestion :
Où, quand, auprès de qui se procurer les médicaments ;
Nombre de comprimés/jour, une prise par jour, etc. ;
Conserver les comprimés sous blister jusqu'à la prise, pas de déconditionnement à l'avance.
 - Principaux effets indésirables et conduite à tenir :
Par exemple : pour la rifampicine, indiquer qu'elle colore l'urine, les selles, les larmes en rouge-orangé, que ce phénomène est normal et ne doit pas inquiéter. Pour l'éthambutol, conseiller de consulter immédiatement le médecin si le patient constate que sa vision diminue ou qu'il ne distingue plus correctement les couleurs, etc.
 - Précautions particulières (selon le traitement concomitant) :
Par exemple : prendre les antituberculeux le matin et le fluconazole le soir.
- Les mesures incitatives ou compensatrices dont le patient peut bénéficier et comment y accéder.
- Insister sur l'importance de l'adhérence, anticiper les difficultés, réfléchir aux solutions possibles.
- Répondre aux questions.
- Donner la date du deuxième entretien (une semaine après).

Deuxième entretien (à une semaine d'intervalle)

- Vérifier l'assimilation des informations, poser des questions ouvertes, laisser au patient le temps de répondre. Compléter si nécessaire.
- Répondre aux questions.
- Rappeler la date de la prochaine consultation.

Patients hospitalisés

Premier entretien

Comme ci-dessus et également :

- Mesures de contrôle à l'hôpital :
Isolement du patient et motif ; importance de se couvrir la bouche si toux ou éternuements, utilisation des crachoirs, visites à l'extérieur du bâtiment, port des masques chirurgicaux/de protection respiratoire (qui, quand, pourquoi), aération de la chambre, etc.
- Horaires des injections et des distributions de médicaments.

Deuxième entretien (lorsque le patient est proche de la sortie)

- Expliquer :
 - Où se procurer les médicaments, calendrier des visites ;
 - Le DOT et autres mesures de soutien au traitement.
- Vérifier que les informations nécessaires à la poursuite du traitement en ambulatoire sont assimilées (déroulement du traitement, prise des médicaments, effets indésirables et conduite à tenir, etc.).
- Insister sur l'importance de l'adhérence, anticiper les difficultés, réfléchir aux solutions possibles.
- Répondre aux questions.

21.2 En cours de traitement

Les entretiens doivent avoir lieu au moins une fois par mois (plus fréquemment si besoin) pendant toute la durée du traitement. Ils ont pour but d'identifier/résoudre d'éventuelles difficultés responsables de problème d'adhérence. L'évaluation est effectuée soit par le clinicien lors de la consultation clinique mensuelle, soit par l'infirmière chargée de la distribution individuelle des médicaments.

L'évaluation de l'adhérence doit être rapide (environ 5 minutes) ; en revanche, le temps nécessaire doit être consacré à la résolution d'éventuels problèmes.

L'entretien correspondant à la fin de la phase d'attaque est plus spécifiquement consacré à l'information du patient, en raison de la modification du régime thérapeutique lié au changement de phase.

Annexe 23. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de première ligne

[Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de première ligne.pdf](#)

Annexe 24. Registre TB pour les patients sous traitement de première ligne

[Registre TB pour les patients sous traitement de première ligne.pdf](#)

Annexe 25. Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de deuxième ligne

[Fiche de traitement pour les patients sous traitement anti-TB de deuxième ligne.pdf](#)

Annexe 26. Registre TB pour les patients sous traitement de deuxième ligne

[Registre TB pour les patients sous traitement de deuxième ligne.pdf](#)

Annexe 27. Masques de protection respiratoire

Mise à jour : Janvier 2022

27.1 Introduction

Les masques (ou appareils) de protection respiratoire sont conçus pour protéger le porteur contre l'inhalation de bacilles.

Ils doivent être portés par tous les personnels dans les lieux où le risque de transmission de la TB est élevé :

- Secteur d'hospitalisation des patients à frottis positif ou TB-DR
- Salle de consultation pour le diagnostic de TB
- Laboratoire (zone de préparation des frottis, culture, antibiogramme)
- Zone de prélèvement des crachats
- Service de radiologie
- Salle(s) d'attente(s) dans les régions où la prévalence de la TB est élevée

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

Les masques de protection respiratoire recommandés sont :

- Le masque FFP2 (pièce faciale filtrante de classe P2), conforme à la norme européenne EN 149 ; efficacité de filtration 94% pour des particules de 0,4 μ m ;
ou
- Le masque N95 certifié par le Centre for Disease Control and Prevention/National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ; efficacité de filtration > 95% pour des particules de 0,3 μ m.

27.2 Instructions d'utilisation

Les masques sont à usage individuel. Ils ne peuvent être partagés entre plusieurs membres du personnel et/ou accompagnants et visiteurs.

Ils doivent être mis avant d'entrer dans la pièce et retirés après l'avoir quittée.

Ils doivent couvrir le nez, la bouche et le menton et s'ajuster hermétiquement au visage. Chaque fois que l'on met un masque, il faut en vérifier l'étanchéité :

- Ouvrir complètement le masque et plier légèrement la barrette nasale pour former une courbe.
- Séparer les deux lanières élastiques et placer le menton dans le masque.
- Etirer les deux lanières au-dessus de la tête, positionner la première lanière au niveau de la nuque et la seconde sur le haut de la tête.
- Modeler la barrette autour de l'arête du nez et plaquer les bords pour obtenir une étanchéité complète.
- Vérifier la présence de fuites : couvrir le masque avec les mains, inspirer profondément et expirer plusieurs fois. Le masque doit se déprimer lors de l'inspiration et gonfler lors de l'expiration. Aucune fuite d'air ne doit être détectée entre le visage et le masque. Sinon, les lanières doivent être réajustées et/ou le masque repositionné jusqu'à ce qu'il soit correctement ajusté au visage.

Plusieurs facteurs peuvent gêner l'ajustement du masque et réduire l'étanchéité : taille et modèle du masque ; caractéristiques du visage du porteur, y compris port de barbe, moustache, foulard, etc.

Il y a peu de données sur le temps pendant lequel un masque utilisé continue d'être efficace. Les matériaux filtrants restent opérationnels pendant des semaines ou des mois, toutefois, le masque s'ajuste moins bien au fur et à mesure de son utilisation.

Un masque porté fréquemment doit être éliminé au bout de 7 jours. S'il n'est utilisé que quelques heures par jour, 2 à 3 fois par semaine par exemple, il peut être utilisé pendant plusieurs semaines^[1], tant qu'il n'est pas humide ou endommagé et que les lanières ne sont pas détendues. Chaque membre du personnel doit garder son masque dans la poche de sa blouse sans l'écraser. Si le matériau filtrant est endommagé ou si les lanières sont distendues, le masque doit être immédiatement changé.

Remarque : le bacille est retenu dans le filtre du masque. Il n'est pas libéré lors des manipulations du masque.

27.3 Stockage

Dans un endroit sec et bien aéré. Ne pas les écraser pendant le stockage.

27.4 Elimination

A éliminer avec les « déchets mous » ; ne pas désinfecter avant d'éliminer.

27.5 Essai d'ajustement

La protection des voies respiratoires n'est assurée que si le masque est parfaitement ajusté au visage. Par conséquent, tout personnel potentiellement exposé à *M. tuberculosis* doit effectuer, avant d'avoir à porter un masque, un « essai d'ajustement » (« fit testing ») pour déterminer si le masque utilisé lui convient.

Au moins deux modèles de masques doivent être disponibles de manière à ce qu'une personne qui ne peut être équipée d'un des modèles puisse l'être par le second.

Le test est réalisé à l'aide d'un kit contenant le matériel et les instructions nécessaires à la réalisation du test.

Kit pour essai d'ajustement



Références

1. Roland Diel, Albert Nienhaus, Peter Witte, Renate Ziegler. *Protection of healthcare workers against transmission of Mycobacterium tuberculosis in hospitals: a review of the evidence*. ERJ Open Research 2020 6: 00317-2019.

Annexe 27. Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF

[Formulaire de demande de microscopie et Xpert MTB/RIF.pdf](#)

Annexe 28. Masques chirurgicaux

Mise à jour : Janvier 2022

28.1 Introduction

Le rôle des masques chirurgicaux est de retenir les gouttelettes (droplet nuclei) produites par les patients lorsqu'ils respirent, parlent ou toussent. Ils doivent être portés par les patients contagieux ou potentiellement contagieux (cas confirmés ou présumés) lorsqu'ils quittent leur chambre pour se rendre dans un autre service ou n'importe quel espace fermé. Le port du masque chirurgical n'est pas nécessaire si les patients se trouvent seuls dans leur chambre ou à l'extérieur, en plein air.

Les termes « chirurgical », « médical » ou « de procédure » sont souvent utilisés de manière interchangeable pour qualifier les masques. Seuls des masques conformes aux normes EN 14683 ou ASTM F2100 doivent être utilisés.

28.2 Instructions d'utilisation

Les masques chirurgicaux sont à usage individuel. Ils ne doivent pas être partagés entre plusieurs patients.

- Ouvrir le masque.
- Plier la barrette nasale (s'il y en a une).
- Introduire le menton dans le masque.
- Attacher les lanières derrière la tête ou les passer derrière les oreilles.

Les masques chirurgicaux doivent être remplacés s'ils sont humides ou endommagés et au minimum tous les jours.

Il n'est pas recommandé de porter un masque chirurgical la majeure partie de la journée ou pendant la nuit car ils ne facilitent pas la circulation de l'air et ne sont pas confortables.

28.3 Conservation

Dans un endroit sec et bien aéré.

28.4 Elimination

A éliminer avec les « déchets mous » ; ne pas désinfecter avant d'éliminer.

Annexe 28. Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et ATBG

[Formulaire de demande de culture de crachats, LPA et ATBG.pdf](#)

Annexe 29. Vaccin BCG

Mise à jour : Janvier 2022

Composition, présentation et voie d'administration

- Vaccin bactérien vivant atténué
- Poudre pour injection, à dissoudre avec la totalité du solvant spécifique qui l'accompagne, en flacon multidoses, pour injection intradermique

Posologie et schéma vaccinal

Se conformer aux recommandations nationales. Dans les pays où l'incidence de la TB est élevée (> 40 cas pour 100 000), l'OMS recommande^[1] :

- Enfant de moins de 12 mois : 0,05 ml dose unique, dès que possible après la naissance
- Enfant de plus de 12 mois^a et adulte : 0,1 ml dose unique

Technique et site d'injection

- Nettoyer le site d'injection à l'eau propre, ne pas utiliser d'antiseptique (risque d'inactivation du vaccin), laisser sécher.
- Réaliser une injection intradermique. Si l'injection est correctement faite, une papule d'aspect « peau d'orange », de 5 à 8 mm de diamètre, apparaît au point d'injection.
- Le vaccin est injecté au niveau de la région deltoïdienne du bras gauche, à la jonction du 1/3 moyen et du 1/3 supérieur, au niveau de l'insertion du muscle deltoïde.
- Le vaccin doit être injecté au même endroit chez tous les enfants pour faciliter par la suite la recherche de la cicatrice.

Contre-indications

- Ne pas administrer en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis (p. ex. infection par le VIH ou statut sérologique inconnu mais symptômes compatibles avec une infection par le VIH, thérapie immunosuppressive, hémopathie maligne).
- Différer la vaccination jusqu'à guérison en cas de dermatose aiguë étendue, malnutrition aiguë compliquée, infection fébrile aiguë sévère (une infection mineure n'est pas une contre-indication).

Effets indésirables

- Réaction locale 2 à 4 semaines après la vaccination : papule puis ulcération au point d'injection, cicatrisant spontanément en 2 à 5 mois (pansement sec) et laissant une cicatrice permanente.
- Complications ne nécessitant pas de traitement spécifique, l'évolution est pratiquement toujours favorable :
 - ulcère persistant avec écoulement séreux pouvant durer jusqu'à 4 mois après l'injection ;
 - adénite non supprimée, le plus souvent axillaire, parfois cervicale ;

- abcès au point d'injection, dû à une infection (abcès rouge, chaud et douloureux) ou à une injection accidentelle du vaccin en sous-cutané (abcès froid et indolore).
- Complications peu fréquentes :
 - lymphadénite suppurée, principalement chez les nouveau-nés, due en général à une injection accidentelle du vaccin en sous-cutané. Le ganglion lymphatique, d'un diamètre parfois supérieur à 3 cm, évolue vers un ramollissement et une fistulisation avec suppuration chronique ;
 - ostéomyélite (exceptionnelle) ;
 - BCGite disséminée^b, le plus souvent chez les enfants de moins de 2 ans immunodéprimés (taux de mortalité > 70%)^[2]

Précautions

- En cas d'administration simultanée d'autres vaccins, utiliser des seringues et sites d'injection différents. Ne pas mélanger avec d'autres vaccins dans la même seringue.
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉ
- **Allaitement**: pas de contre-indication

Conservation



- Vaccin reconstitué : entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures maximum.
- Poudre : entre 2 °C et 8 °C. La congélation est possible mais n'est pas nécessaire.
- Solvant : la chaîne du froid n'est pas nécessaire à la conservation. Cependant, au moins 24 heures avant la reconstitution du vaccin, placer le solvant à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pour que le solvant et la poudre soient à la même température : un choc thermique lors de la reconstitution diminuerait l'efficacité du vaccin. Ne pas congeler.

Notes

- (a) Le vaccin offre une protection élevée chez les nouveau-nés mais modérée chez les enfants d'âge scolaire négatifs à l'IDR.
- (b) Si une BCGite disséminée est diagnostiquée, administrer un traitement antituberculeux complet de 6 mois.

Références

1. World Health Organization. *BCG vaccines: WHO position paper – February 2018/Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018*. Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 23 FEBRUARY 2018, 93th YEAR/23 FÉVRIER 2018, 93^e ANNÉE, No 8, 2018, 93, 73–96.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf;jsessionid=872A2E82241BA438A3C9953650A92DF0?sequence=1>
2. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. *Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children*. Clin Infect Dis. 2006;42:548–58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421800/>

Annexe 29. Registre des examens microscopiques de crachats

Annexe 30. Registre des tests Xpert MTB/RIF

[Registre des tests Xpert MTB/RIF.pdf](#)

Annexe 31. Drug-o-gram

[Drug-o-gram.pdf](#)

Annexe 32. Rapport trimestriel

[Rapport trimestriel.pdf](#)

Annexe 33. Rapport de détection et inclusion des cas de TB résistants à la rifampicine et multirésistants

[Rapport de détection et inclusion des cas de TB résistants à la rifampicine et multirésistants.pdf](#)

Annexe 34. Rapport des résultats finaux – Traitement de la TB pharmacorésistante

[Rapport des résultats finaux – Traitement de la TB pharmacorésistante.pdf](#)

Annexe 35. Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB

[Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service T B.pdf](#)