

PRISE EN CHARGE DIABÈTE – TUBERCULOSE

Guide des éléments essentiels
pour une bonne pratique

Première édition
2019

PRISE EN CHARGE DIABÈTE – TUBERCULOSE

Guide des éléments essentiels
pour une bonne pratique

**Première édition
2019**

Yan Lin

Anthony D Harries

Julia A Critchley

Philip Owiti

Anders Dejgaard

Ajay M V Kumar

Reinout van Crevel

Riitta A Dlodlo



Éditeur

Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies
Respiratoires (L'Union)
68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France

Fondation Mondiale du Diabète
(WDF)
Krogshoejvej 30A, Building 8Y2,
DK-2880 Bagsvaerd, Danemark

*Suggestion
pour référence*

Lin Y, Harries A D, Kumar A M V, Critchley J A, van
Crevel R, Owiti P, Dlodlo R A, Dejgaard A. Prise en charge
diabète-tuberculose : guide des éléments essentiels pour
une bonne pratique. Paris, France : Union Internationale
Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2019.

© Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
(L'Union)

68 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France

Version en anglais : janvier 2019 ; version en français : février 2019

Tous droits réservés.

Toute reproduction, même partielle, faite sans le consentement des auteurs
et des éditeurs, est illicite.

ISBN : 979-10-91287-24-1

Table des matières

Préface	10
Auteurs et remerciements	12
Public cible	12
Abréviations et acronymes	13
Résumé et recommandations principales	14
1 Tuberculose	17
1.1 Résumé	17
1.2 Quelle est l'importance de la tuberculose dans le monde ?	18
1.3 Qu'est-ce que la tuberculose ?	18
1.4 Quelle est l'histoire naturelle de la tuberculose ?	20
1.5 Quels patients sont les plus à risque de tuberculose ?	21
1.6 Qu'est-ce que la tuberculose pharmaco-résistante et comment survient-elle ?	21
1.7 Comment les professionnels de santé doivent-ils dépister la tuberculose ?	23
1.8 Doit-on faire une radiographie pulmonaire pour dépister la tuberculose ?	24
1.9 Quels outils courants sont disponibles pour diagnostiquer la tuberculose au niveau périphérique ?	24
1.10 Quel est le rôle du Laboratoire National de Référence en matière de diagnostic de la tuberculose ?	26
1.11 Quels tests et traitements ne devraient pas être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose ?	27
1.12 Comment les patients chez qui un diagnostic de tuberculose est établi sont-ils classés ?	28
1.13 Comment l'infection tuberculeuse latente est-elle diagnostiquée ?	28

2	Diabète sucré	29
2.1	Résumé	29
2.2	Quelle est l'importance du diabète dans le monde?	30
2.3	Comment le diabète se développe-t-il et comment est-il classé ?	30
2.4	Quels sont les problèmes de santé liés au diabète ?	32
2.5	Quels sont les symptômes principaux du diabète ?	32
2.6	Quels sont les principaux facteurs de risque du diabète ?	33
2.7	Comment le diabète et « l'état prédiabétique » sont-ils diagnostiqués ?	33
2.8	Quels sont les avantages et les inconvénients des trois principaux tests diagnostiques du diabète ?	35
2.9	Les tests au chevet du patient peuvent-ils être utilisés pour le diagnostic du diabète ?	37
2.10	Quelle stratégie adopter avec les patients présentant un état prédiabétique ?	39
3	Impact du diabète sur la tuberculose et réciproquement	40
3.1	Résumé	40
3.2	Le diabète augmente-t-il l'incidence et la prévalence de la tuberculose ?	40
3.3	La présentation clinique de la tuberculose est-elle différente en cas de diabète ?	41
3.4	Le diabète a-t-il un impact sur la réponse au traitement antituberculeux ?	41
3.5	La tuberculose peut-elle provoquer une hyperglycémie ou un diabète ?	43
4	Dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose	44
4.1	Résumé	44
4.2	Tous les patients atteints de tuberculose doivent-ils faire l'objet d'un dépistage de routine du diabète ?	44
4.3	À quel moment les patients atteints de tuberculose doivent-ils faire l'objet d'un dépistage du diabète ?	45
4.4	Quels sont les meilleurs outils diagnostiques du diabète chez les patients atteints de tuberculose ?	48
4.5	Quel algorithme utiliser pour le dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose ?	48
4.6	Le test sanguin à visée diagnostique doit-il être renouvelé pour confirmer le diagnostic de diabète ?	51

5	<u>Dépistage de la tuberculose chez les patients atteints de diabète</u>	52
5.1	Résumé	52
5.2	Les personnes atteintes de diabète doivent-elles faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose ?	52
5.3	Comment dépister une tuberculose chez les patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqué ?	54
5.4	Les patients diabétiques doivent-ils faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose latente ?	55
6	<u>Prise en charge du diabète au cours du traitement antituberculeux</u>	56
6.1	Résumé	56
6.2	Quels sont les objectifs et les principes de la prise en charge du diabète ?	57
6.3	Ces objectifs et principes s'appliquent-ils à la prise en charge des personnes atteintes à la fois de diabète et de tuberculose ?	57
6.4	À quel professionnel de santé la prise en charge du diabète revient-elle pour les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose ?	58
6.5	Quelle est la valeur cible du contrôle glycémique chez un patient atteint à la fois de diabète et de tuberculose et quelle surveillance adopter ?	59
6.6	Quels sont les agents hypoglycémisants à utiliser chez les patients atteints de tuberculose ?	60
6.7	Quelles mesures prendre pour les patients chez qui un diagnostic de tuberculose est établi au centre du diabète ?	63
6.8	Quelles mesures prendre pour les patients atteints de tuberculose chez qui un diagnostic nouveau de diabète est établi au centre antituberculeux ou qui sont déjà sous traitement antidiabétique ?	64
6.9	Comment prévenir et/ou contrôler une hypoglycémie ?	66
6.10	Comment le risque cardiovasculaire est-il évalué et pris en charge ?	66
6.11	Le risque cardiovasculaire doit-il être évalué et pris en charge au cours du traitement antituberculeux chez les patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqué ?	68
6.12	Comment prendre en charge le diabète en cas de tuberculose associée à une infection par le VIH ?	68
6.13	Quelles mesures doivent être prises à la fin du traitement antituberculeux ?	69

7	<u>Prise en charge de la tuberculose chez les patients atteints de diabète</u>	70
7.1	Résumé	70
7.2	Quels sont les objectifs et les principes du traitement de la tuberculose ?	70
7.3	Tuberculose pharmaco-sensible	71
7.4	Tuberculose pharmaco-résistante	84
8	<u>Enregistrement, notification et analyse de cohorte</u>	90
8.1	Résumé	90
8.2	Quelle est la procédure actuelle en matière d'enregistrement, de notification et d'analyse de cohorte pour les patients faisant l'objet d'un dépistage bidirectionnel de la tuberculose et du diabète ?	90
8.3	Comment effectuer l'enregistrement et la notification de cas pour les patients atteints de tuberculose faisant l'objet d'un dépistage du diabète ?	91
8.4	Comment effectuer l'enregistrement et la notification de cas pour les patients atteints de diabète faisant l'objet d'un test de dépistage de la tuberculose ?	92
9	<u>Lutte contre l'infection tuberculeuse et prévention des transmissions dans les centres de prise en charge du diabète</u>	94
9.1	Résumé	94
9.2	Quel est l'objectif de la lutte contre l'infection tuberculeuse et de la prévention des transmissions par voie aérienne au centre du diabète ?	94
9.3	Qu'est-ce que la transmission par voie aérienne et comment la prévenir ?	95
9.4	<i>M. tuberculosis</i> peut-il être transmis par voie aérienne au centre du diabète ?	95
9.5	Quelles sont les mesures d'ordre administratif ?	96
9.6	Quelles sont les mesures d'ordre environnemental ?	97
9.7	Quelles sont les mesures de protection individuelle ?	99

10	Activités collaboratives pour la prise en charge de la tuberculose et du diabète	100
10.1	Résumé	100
10.2	Pourquoi mettre en place une collaboration ?	100
10.3	Quels sont les objectifs des activités de prise en charge collaboratives ?	101
10.4	Comment mettre en œuvre cette collaboration ?	101
10.5	Quelles sont les responsabilités de ces organismes de collaboration communs ?	102
10.6	Comment démarrer les activités communes de prise en charge du diabète-tuberculose ?	104
10.7	Comment effectuer la surveillance et l'évaluation des activités collaboratives ?	107
11	Références complémentaires	108
11.1	Documents utiles (par ordre chronologique)	108
11.2	Articles et publications scientifiques utiles (par ordre chronologique)	109
	Annexes	111

Tableaux et figures

Tableaux		
2.1	Valeurs seuils du diagnostic du diabète et de l'état prédiabétique	34
4.1	Avantages et inconvénients du dépistage du diabète à différents stades du traitement antituberculeux	46
6.1	Taux cibles du contrôle glycémique sous traitement antituberculeux	60
6.2	Hypoglycémiant couramment utilisés dans la prise en charge du diabète chez les patients atteints de tuberculose	61
6.3	Contrôle de l'HbA1c ou de la glycémie à l'instauration du traitement antituberculeux	65
6.4	Risque de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose	67
6.5	Attention particulière en cas de prise en charge concomitante d'une infection par le VIH, d'un diabète et d'une tuberculose	69
7.1	Posologies recommandées pour les antituberculeux de première ligne chez l'adulte atteint de diabète	73
7.2	Nombre de comprimés de l'association à dose fixe à donner quotidiennement aux adultes atteints de tuberculose pharmaco-sensible par catégorie de poids et contenu des comprimés	74
7.3	Principaux effets indésirables des quatre antituberculeux essentiels, lien avec le diabète et suggestion de prise en charge	77
7.4	Définitions des résultats thérapeutiques pour les patients atteints de tuberculose pharmaco-sensible	80
7.5	Considérations relatives au traitement et à la prise en charge des patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose	82
7.6	Médicaments recommandés pour le traitement de la TB-MR	85
7.7	Définitions des résultats thérapeutiques pour les patients atteints de TB-RR/TB-MR/TB-UR	88
8.1	Rapport de cohorte trimestriel des patients atteints de tuberculose ayant fait l'objet d'une recherche de diabète	92
8.2	Rapport de cohorte trimestriel des patients atteints de diabète ayant fait l'objet d'un dépistage de la tuberculose	93
10.1	Rapport de cohorte trimestriel du dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose	105
10.2	Rapport de cohorte trimestriel du dépistage de la tuberculose chez les patients diabétiques	107

Figures

1.1	Histoire naturelle de la tuberculose	20
4.1	Algorithme pour le diagnostic du diabète chez les patients atteints de tuberculose	49
5.1	Algorithme de dépistage de la tuberculose chez les personnes atteintes de diabète nouvellement diagnostiqué dans un pays à forte prévalence de tuberculose (>100 cas pour 100 000 habitants)	55

Préface

En 2017, le nombre de personnes atteintes de diabète sucré à travers le monde était estimé à 425 millions et devrait atteindre 629 millions d'ici 2045. Chaque année, 10 millions de nouveaux cas de diabète sont déclarés et jusqu'à 5 millions de personnes meurent de ses complications. Le diabète est une pandémie mondiale qui reste hors de contrôle.

La tuberculose (TB) est la première cause de mortalité au monde due à une seule maladie infectieuse. Malgré les progrès considérables accomplis dans la lutte contre cette maladie, qui ont notamment permis d'en réduire l'incidence et la mortalité, la tuberculose reste un problème majeur de santé publique. En 2016, le nombre de nouveaux cas de tuberculose dans le monde était estimé à 10,4 millions et 600 000 d'entre eux étaient des cas de tuberculose résistant au minimum à la rifampicine. La tuberculose est une maladie potentiellement curable mais 1,7 million de décès dus à cette maladie ont été rapportés en 2016, dont 374 000 étaient associés à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Le lien entre diabète et tuberculose est connu depuis longtemps. Cependant, certaines études réalisées au cours des 10 à 15 dernières années ont mis en évidence l'augmentation du risque de tuberculose active chez les patients atteints de diabète (type 1 et 2) et ont rapporté chez les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose des résultats moins favorables sous traitement antituberculeux que chez ceux uniquement atteints de tuberculose. La progression rapide de l'épidémie de diabète dans les pays à faibles et moyens revenus menace donc les efforts entrepris en matière de lutte contre la tuberculose. Cette progression pourrait même entraver les progrès réalisés en vue d'atteindre les objectifs de développement durable pour enrayer l'endémie tuberculeuse d'ici 2030. De même, la tuberculose peut être à l'origine d'une hyperglycémie qui peut à son tour entraîner un diabète manifeste chez les personnes susceptibles.

En 2011, un cadre de collaboration a été mis en place entre l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'Union) pour la prise en charge et la lutte contre le diabète et la tuberculose. Ce cadre définit les mesures communes à prendre contre ces deux maladies. Toutefois, aucune recommandation pratique n'est actuellement disponible pour les professionnels de santé de première ligne responsables du diagnostic, de la prise en charge et des soins administrés aux patients atteints par ces deux maladies.

Ce guide a été conçu afin d'apporter les informations nécessaires à une prise en charge pratique et exhaustive des personnes atteintes de diabète et de tuberculose. Il s'appuie sur les résultats d'études publiées, sur l'opinion d'experts ainsi que sur l'expérience pratique.

Nous espérons que ce guide servira aux professionnels de santé de première ligne et qu'il pourra aider à atteindre les objectifs de la stratégie de l'OMS visant à mettre fin à la tuberculose, ainsi que les objectifs de développement durable des Nations Unies visant à enrayer l'épidémie de tuberculose et à réduire les décès prématurés dus au diabète.

Auteurs

Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'Union), Paris, France (*Yan Lin, Anthony D Harries, Ajay MV Kumar, Philip Owiti, et Riitta A Dlodlo*) ; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni (*Anthony D Harries*) ; Radboud University Medical Center, Pays-Bas (*Reinout van Crevel*) ; St. George's University Hospital, Londres, Royaume-Uni (*Julia A Critchley*) ; World Diabetes Foundation (WDF), Bagsvaerd, Danemark (*Anders Dejgaard*).

Remerciements

Nous remercions les personnes suivantes qui ont contribué à la révision des versions initiales de ce guide : *Professeur Knut Lönnroth, Karolinska Institute, Stockholm, Suède ; Dr. Nobuyuki Nishikiori, Département Halte à la Tuberculose, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse* et ceux qui ont contribué au pilotage de la mise en œuvre de ces recommandations : *Dr. Razia Fatima, Programme National Tuberculose, Paludisme et VIH, Pakistan* et *Dr. Christopher Zishiri* et *Dr. Sithabiso Dube, Bureau de L'Union Zimbabwe*. Nous les remercions tous pour leur contribution et leur aide.

Nous remercions la Fondation Mondiale du Diabète (WDF), Bagsvaerd, Danemark, pour son aide financière qui a permis la rédaction et la publication de ce document.

Public cible

Ce guide est avant tout destiné aux professionnels de santé de première ligne des pays à faibles et moyens revenus qui exercent dans les centres de diagnostic et de traitement de la tuberculose, du diabète, des maladies non transmissibles ainsi que dans les centres de soins primaires où les services sont plus intégrés. Ces professionnels de santé comprennent les médecins, les infirmiers, le personnel de santé publique et les directeurs de programme.

Abréviations et acronymes

AVC	Accident vasculaire cérébral	OMS	Organisation mondiale de la Santé
BAAR	Bacilles acido-alcool-résistants	R	Rifampicine
DFG	Débit de filtration glomérulaire	SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
DOTS	Stratégie de lutte contre la tuberculose recommandée par l'OMS	TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
DRUG	Dispositif à rayonnement ultraviolet germicide	TAR	Traitement antirétroviral
DS	Diabète sucré	TB	Tuberculose
E	Ethambutol	TB-MR	Tuberculose multirésistante
H	Isoniazide	TBP	Tuberculose pulmonaire
HbA1c	Hémoglobine glyquée	TB-RR	Tuberculose résistante à la rifampicine
IDR	Intradermoréaction	TB-UR	Tuberculose ultrarésistante
IGRA	Test de relargage de l'interféron gamma	TDO	Traitement directement observé
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire	TEP	Tuberculose extra-pulmonaire
LNR	Laboratoire national de référence	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
LPA	Line Probe Assay : hybridation inverse de sondes moléculaires en ligne	Z	Pyrazinamide

Résumé et recommandations principales

Résumé

Le diabète augmente le risque de tuberculose par un facteur de 2 à 3 et accroît également le risque de résultats défavorables du traitement antituberculeux. La tuberculose cause des « hyperglycémies induites par le stress », et ceci peut compliquer la prise en charge du diabète. La publication d'un « cadre de collaboration pour la prise en charge et la lutte contre la tuberculose et le diabète » peut aider les responsables politiques et les personnes assurant la mise en œuvre de ces politiques à combattre les épidémies causées par ces deux maladies.

Ce document fournit des conseils pratiques cliniques et programmatiques aux directeurs de programme et aux professionnels de santé de première ligne exerçant dans des pays à faibles et moyens revenus quant à (i) la mise en œuvre du dépistage bidirectionnel de la tuberculose et du diabète, (ii) la prise en charge et le traitement des patients atteints à la fois de tuberculose et de diabète, (iii) la surveillance, l'enregistrement et la notification nécessaires à l'évaluation des activités de collaboration.

Recommandations principales

- Le dépistage du diabète sera proposé à tous les patients adultes atteints de tuberculose. En cas de ressources limitées, une stratégie de dépistage ciblé sera mise en place (par exemple, dépistage des patients atteints de tuberculose âgés de plus de 40 ans).
- Les tests diagnostiques du diabète à privilégier chez les tuberculeux sont le dosage de la glycémie à jeun et, si les ressources le permettent, le dosage de l'HbA1c. L'hyperglycémie provoquée par voie orale reste le test diagnostique de référence du diabète mais son utilisation en routine est trop fastidieuse pour les professionnels de santé exerçant dans les centres très fréquentés de lutte antituberculeuse.

-
- Le dépistage de la tuberculose sera systématiquement proposé aux patients atteints de diabète vivant dans les pays à forte prévalence de tuberculose (prévalence supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants).
 - Les cas de diabète nouvellement diagnostiqués feront systématiquement l'objet d'une recherche active des symptômes de la tuberculose (cette recherche sera initiée par l'agent de santé) suivie d'un test Xpert MTB/RIF en cas de symptômes évocateurs. Si les ressources le permettent, un dépistage par radiographie pulmonaire peut aussi être envisagé. En cas d'anomalies observées sur la radiographie pulmonaire, le test Xpert MTB/RIF sera réalisé.
 - Une suspicion accrue de tuberculose est de mise chez les personnes connues comme diabétiques, et les professionnels de santé ne doivent pas hésiter à réaliser un dépistage de la tuberculose en présence de signes et symptômes évocateurs.
 - Le traitement de la tuberculose pharmaco-sensible ou -résistante est le même chez les personnes atteintes ou non de diabète. Les professionnels de santé veilleront à surveiller la réponse thérapeutique car les échecs thérapeutiques et les récurrences de tuberculose sont plus fréquents chez les diabétiques.
 - Les personnes présentant à la fois un diabète et une tuberculose contagieuse seront traitées uniquement au centre antituberculeux, au minimum les deux premières semaines et de préférence les deux premiers mois. Toute consultation au centre du diabète doit, autant que possible, être évitée afin de prévenir la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux professionnels de santé et aux personnes diabétiques prises en charge dans ce centre. Les diabétologues pourront être amenés à venir consulter et à contribuer à la prise en charge des cas complexes dans les centres de lutte antituberculeuse.
 - La *metformine* est le médicament de première ligne de référence pour les patients atteints de diabète si un traitement médicamenteux est requis pour contrôler une glycémie élevée. L'administration d'insuline sera envisagée en cas de glycémie très élevée ou chez les patients dont la glycémie reste non contrôlée par un hypoglycémiant oral.
 - Les personnes atteintes de diabète ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires se verront proposer un traitement par faibles doses d'aspirine et une statine.

- Des conseils d'hygiène de vie (désaccoutumance au tabac, régime alimentaire et activité physique) seront donnés aux patients atteints de diabète et de tuberculose.
- Les outils standardisés d'enregistrement et de notification relatifs au dépistage bidirectionnel prendront en compte le nombre de patients examinés et le nombre de patients diagnostiqués pour chaque maladie.
- Le développement et la mise en œuvre d'un plan national d'activités communes de collaboration devrait être la priorité d'un organisme national de coordination pour le diabète et la tuberculose. Ce plan comprendra les recommandations nationales, les outils à utiliser, la mobilisation des ressources, la surveillance, l'évaluation, la recherche opérationnelle, la promotion et la formation avant et au cours des activités, la communication et la mobilisation sociale.

1 Tuberculose

1.1 Résumé

Du point de vue de la clinique et de la santé publique, on distingue deux stades différents pour la tuberculose : l'infection latente et la tuberculose-maladie. Les trois outils diagnostiques de la tuberculose-maladie les plus fréquemment utilisés sont l'examen microscopique des frottis d'expectorations, les tests moléculaires rapides recommandés par l'OMS comme Xpert MTB/RIF et la radiographie pulmonaire. Étant donné la faible sensibilité de l'examen microscopique des frottis d'expectorations et son incapacité à diagnostiquer toute résistance aux antituberculeux, l'OMS recommande désormais d'utiliser le test moléculaire rapide Xpert MTB/RIF en tant que premier test diagnostique de référence pour tout cas présumé de tuberculose. Ce test permet de diagnostiquer la tuberculose mais également la résistance à la rifampicine en deux heures. La dernière version de ce test (Xpert MTB/RIF Ultra) est dotée d'une sensibilité accrue et son utilisation a été récemment recommandée par l'OMS. La radiographie pulmonaire est un examen complémentaire utile au diagnostic de la tuberculose clinique. Les traitements d'épreuve et les tests sérologiques ne doivent pas être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose-maladie. Les outils diagnostiques de l'infection tuberculeuse latente sont l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et le test de détection de production d'interféron gamma (IGRA). Ces tests ne permettent ni de différencier l'infection tuberculeuse de la maladie ni de déterminer quels patients progresseront vers une tuberculose active. Ils ne doivent donc pas être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose-maladie, sauf chez les enfants puisqu'ils font partie du processus diagnostique.

1.2 Quelle est l'importance de la tuberculose dans le monde ?

En dépit de progrès considérables réalisés au fil des ans, la tuberculose représente toujours un problème de santé majeur à l'échelle internationale. En 2016, le nombre de nouveaux cas de tuberculose était estimé à 10,4 millions et le nombre de décès à 1,7 million. Cette même année, le nombre de personnes infectées par le VIH ayant contracté la tuberculose s'élevait à 1,03 million et 374 000 personnes sont décédées des suites de complications de la tuberculose. En 2012, la fraction attribuable au diabète dans la population de patients adultes atteints de tuberculose était estimée à 15 %, soit 1,04 million de patients adultes tuberculeux présentent également un diabète. Ce chiffre est semblable au nombre de patients atteints de tuberculose et infectés par le VIH. L'autre défi principal est celui de la tuberculose pharmaco-résistante. Le poids sanitaire de cette dernière est considérable puisqu'en 2016, on estimait à 490 000 le nombre de nouveaux cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) (résistants à la rifampicine et à l'isoniazide) et à 110 000 le nombre de nouveaux cas de tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) dans le monde. L'épidémie de tuberculose est loin d'être résolue puisqu'environ 3 milliards de personnes sont porteuses d'une infection tuberculeuse latente.

1.3 Qu'est-ce que la tuberculose ?

La tuberculose est une maladie contagieuse transmise par voie aérienne et provoquée par un micro-organisme nommé *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Ce micro-organisme pénètre habituellement dans le corps humain par inhalation. À partir de la localisation pulmonaire initiale, il diffuse à d'autres parties du corps via le système sanguin, le système lymphatique, les voies aériennes ou par propagation directe à d'autres organes.

Du point de vue de la clinique et de la santé publique, le développement de la tuberculose se fait en deux étapes : infection tuberculeuse latente et tuberculose active (maladie). L'infection tuberculeuse est donc latente (les micro-organismes sont indétectables par culture ou par toute autre méthode de détection directe) et la personne est asymptomatique ; elle ne peut pas transmettre la maladie.

En cas de tuberculose-maladie, l'infection est active (les micro-organismes sont habituellement détectables par microscopie, culture ou méthode moléculaire), le patient présente généralement des symptômes et peut transmettre la maladie.

Il existe deux types principaux de TB active : la tuberculose pulmonaire (TBP – atteinte du parenchyme pulmonaire) et la tuberculose extra-pulmonaire (TEP – atteinte des organes autres que le parenchyme pulmonaire).

La **TBP** est la forme la plus fréquente de la maladie et concerne plus de 80 % des cas. Cette forme peut être divisée en deux sous-types:

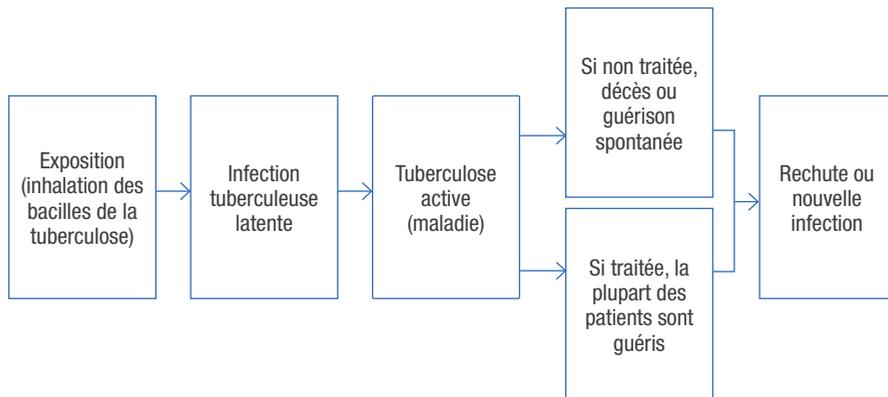
- i) **tuberculose confirmée par la bactériologie** : les bacilles de *M. tuberculosis* sont dans ce cas en nombres suffisants pour être détectés dans les expectorations ou autres échantillons ; ces patients sont les plus contagieux ;
- ii) **tuberculose diagnostiquée cliniquement** : dans ce cas, les bacilles de *M. tuberculosis* ne peuvent pas être détectés dans les expectorations ou autres échantillons mais les patients présentent des symptômes persistants avec anomalies à la radiographie pulmonaire, évocatrices de tuberculose active. Ces patients sont globalement moins contagieux et présentent habituellement une atteinte moins grave que les patients atteints de tuberculose confirmée bactériologiquement.

La **TEP** touche les organes autres que le parenchyme pulmonaire, le plus souvent les ganglions lymphatiques, la plèvre, le péricarde, la colonne vertébrale, les os et les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux, l'abdomen. La TEP peut en fait toucher n'importe quel organe. Les patients ne sont pas contagieux, à moins d'avoir également une TBP. En cas de coinfection TBP-TEP, ces patients sont considérés comme étant atteints de « tuberculose pulmonaire ».

1.4 Quelle est l'histoire naturelle de la tuberculose ?

L'histoire naturelle de la tuberculose est complexe et n'est que partiellement comprise. La figure ci-dessous montre les étapes clés de la progression de l'exposition à la maladie et au-delà.

Figure 1.1 : Histoire naturelle de la tuberculose



Le patient inhale des particules infectieuses (petites particules respiratoires de moins de 5 μm renfermant *M. tuberculosis*) qui sont propagées dans l'air par les patients contagieux. Ces particules infectieuses peuvent rester en suspension dans l'air pendant de longues heures, notamment dans des pièces sombres et peu aérées. Elles évitent les mécanismes de défense des bronches et pénètrent dans les alvéoles terminales des poumons.

L'une des deux évolutions suivantes est observée après exposition à ces particules infectieuses : élimination par le système immunitaire ou persistance des micro-organismes. Si les micro-organismes ne sont pas éliminés, ils peuvent persister sous une forme latente ou quiescente qui peut être détectée par le test IDR ou par le test IGRA. Ce stade est appelé infection tuberculeuse latente.

La plupart des patients infectés et présentant une infection tuberculeuse latente ne développeront jamais une tuberculose active, sauf en cas d'immunodéficience. Toutefois, près de 10 % des patients infectés développent par la suite une

tuberculose. Le risque le plus élevé de passer à une tuberculose-maladie est observé au cours des premiers mois suivant l'infection, mais ce risque persiste tout au long de la vie du patient.

La tuberculose est souvent fatale si elle n'est pas traitée. En effet, près de 70 % des patients décèdent au cours des 10 premières années. Toutefois, plus de 90 % des patients atteints de tuberculose pharmaco-sensible sont guéris si correctement traités. Ni l'infection tuberculeuse latente, ni la tuberculose active ne confèrent une immunité durable contre une nouvelle infection. Les bacilles qui persistent sous une forme latente après la fin du traitement, peuvent se réactiver et entraîner une rechute ou bien une nouvelle infection par une autre souche de *M. tuberculosis* peut survenir et provoquer une récurrence.

1.5 Quels patients sont les plus à risque de tuberculose ?

Plusieurs sous-groupes de personnes encourent un risque élevé d'infection : personnes vivant dans des logements surpeuplés (particulièrement les migrants et les réfugiés) ou dans des logements précaires, personnes travaillant dans des établissements de soins, personnes vivant sous le même toit ou proches (notamment les enfants) de patients atteints de tuberculose. L'infection par le VIH représente le plus important facteur de risque connu de progression d'une infection tuberculeuse latente à une tuberculose active. Les autres facteurs de risque comprennent l'exposition professionnelle à la poussière de silice, la sous-alimentation, la pollution atmosphérique intérieure, le diabète, le tabagisme et l'abus d'alcool.

1.6 Qu'est-ce que la tuberculose pharmaco-résistante et comment survient-elle ?

La tuberculose pharmaco-résistante est causée par une souche de *M. tuberculosis* qui ne répond pas au traitement composé de médicaments antituberculeux de première ligne. Elle se développe soit après mutations aléatoires spontanées de chromosome(s) bactérien(s) soit après administration d'un traitement inadapté (mauvaise prescription, monothérapie, doses inadaptées, non observance des schémas thérapeutiques recommandés ou malabsorption des médicaments).

La plupart des patients (95 %) sont atteints de tuberculose pharmaco-sensible et répondent au traitement antituberculeux de première ligne. Cependant, près de 5 % présentent une tuberculose résistante aux antituberculeux de première ligne et doivent recevoir des antituberculeux de deuxième ligne qui sont des molécules relativement toxiques. Deux types de résistance aux antituberculeux se distinguent habituellement :

- **résistance primaire** : il s'agit d'une résistance chez un patient jamais traité pour une tuberculose ou traité depuis moins d'un mois (nouveau patient). La résistance primaire survient lorsqu'un patient développe une tuberculose après avoir été infecté par un autre patient porteur de micro-organismes résistants ;
- **résistance acquise** : cette résistance est principalement observée chez les patients qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois (patients déjà traités). Cette résistance est créée par l'homme et est due à l'un des facteurs susmentionnés.

La résistance aux antituberculeux, qu'elle soit primaire ou acquise, peut être classifiée comme suit :

- **monorésistance** : résistance à un seul antituberculeux de première ligne (autre que la rifampicine) ;
- **polyrésistance** : résistance à plusieurs antituberculeux de première ligne (mais pas à la rifampicine) ;
- **tuberculose multirésistante (TB-MR)** : résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, au minimum. Cette catégorie comprend également les patients chez qui un diagnostic de TB « résistante à la rifampicine » (TB-RR) a été établi par test moléculaire rapide comme Xpert MTB/RIF. L'OMS recommande de considérer de la même manière la TB-MR et la TB-RR, toutes deux devant être traitées avec le schéma thérapeutique de la TB-MR.
- **tuberculose ultrarésistante (TB-UR)** : il s'agit d'une TB-MR à laquelle s'ajoute une résistance aux fluoroquinolones et à au moins l'un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne (kanamycine, amikacine, capréomycine). Environ 10 % des patients atteints de TB-MR ont une TB-UR. S'il existe uniquement une résistance à une fluoroquinolone ou à l'un des trois antituberculeux injectables de deuxième ligne, on parle de pré-TB-UR.

1.7 Comment les professionnels de santé doivent-ils dépister la tuberculose ?

La méthode la plus simple et la plus facile pour suspecter la tuberculose consiste à rechercher des symptômes évocateurs de cette maladie. Les symptômes les plus fréquents de TB pulmonaire sont :

- une toux persistant pendant au moins deux semaines. Chez certains groupes de patients comme les personnes infectées par le VIH et les contacts au domicile de patients atteints de TB, toute toux – quelle que soit la durée – est un symptôme important ;
- des expectorations parfois striées de sang (hémoptysie), des difficultés respiratoires et des douleurs thoraciques ; et
- une perte d'appétit et une perte de poids, un sentiment de malaise général et de fatigue, des sueurs nocturnes et une fièvre.

Un « **cas présumé de tuberculose** » se réfère à une personne présentant des signes ou symptômes évocateurs de tuberculose (anciennement dénommé « cas suspect de tuberculose »). L'OMS recommande désormais d'utiliser les quatre symptômes suivants dans le cadre du dépistage : toux, fièvre, perte de poids et sueurs nocturnes. Les personnes considérées comme des cas présumés de tuberculose doivent soumettre deux échantillons d'expectorations prélevés le même jour à des fins d'examen si une microscopie des frottis d'expectorations est programmée ; un seul échantillon d'expectorations suffit pour le test Xpert MTB/RIF.

Les symptômes de TEP varient en fonction de l'organe touché. Des douleurs thoraciques dues à une pleurésie tuberculeuse, une inflammation des ganglions lymphatiques, des douleurs articulaires, une raideur du cou due à une méningite et une importante déformation angulaire de la colonne vertébrale comptent parmi les signes et symptômes de TEP. Les échantillons à prélever en vue d'un examen dépendent de l'organe touché : par exemple, ponction-aspiration ou biopsie ganglionnaire en cas de suspicion de tuberculose ganglionnaire.

1.8 Doit-on faire une radiographie pulmonaire pour dépister la tuberculose ?

Puisque la stratégie de l'OMS pour mettre fin à la tuberculose met l'accent sur la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces, la radiographie pulmonaire est de plus en plus utilisée chez les personnes asymptomatiques en tant que méthode de screening en raison de sa haute sensibilité. Toute personne présentant une anomalie évocatrice de tuberculose à la radiographie pulmonaire sera considérée comme un « cas présumé de tuberculose » et des examens complémentaires seront réalisés.

1.9 Quels outils courants sont disponibles pour diagnostiquer la tuberculose au niveau périphérique ?

Trois technologies sont fréquemment utilisées pour diagnostiquer la tuberculose active (la tuberculose pharmaco-sensible traitée par les antituberculeux de première ligne) : l'examen microscopique des frottis d'expectorations, les tests moléculaires rapides recommandés par l'OMS, notamment Xpert MTB/RIF, et la radiographie pulmonaire.

1. Examen microscopique de frottis d'expectorations

Il s'agit de la méthode diagnostique la plus courante dans les pays à faibles et moyens revenus. Cette méthode repose sur l'examen microscopique d'un échantillon d'expectorations étalé sur une lame et coloré par la coloration de Ziehl-Neelsen (ZN) ou par fluorescence (examen microscopique des frottis). En cas de détection de micro-organismes (souvent dénommés bacilles acido-alcoolo-résistants ou BAAR) par cette méthode, le patient est considéré comme atteint de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Un seul résultat de bacilloscopie positive suffit pour poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire à microscopie positive et pour instaurer le traitement.

L'examen microscopique des frottis d'expectorations est généralement rapporté comme positif, négatif ou non réalisé. En cas de détection de BAAR, ces derniers sont rapportés sur une échelle allant de « rares » (<9 BAAR/100 champs) à 3+ (>10 BAAR/champ). Chez les patients atteints de TBP, les BAAR ne seront détectés par microscopie qu'à partir de 10 000 organismes par millilitre. L'avantage principal de l'examen microscopique des frottis qui ne coûte pas cher, est sa capacité à identifier les formes les plus contagieuses de tuberculose.

2. Tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN)

L'une des limites de l'examen microscopique des frottis est sa faible sensibilité, qui varie de 32 % à 97 % en fonction des situations. Elle est particulièrement faible chez les personnes infectées par le VIH. Cet examen ne peut pas être utilisé pour le diagnostic de la résistance aux antituberculeux.

L'OMS recommande l'utilisation du test Xpert MTB/RIF (un TAAN qui a recours à la technologie automatisée GeneXpert de Cepheid, Sunnyvale, Californie, États-Unis) en tant que méthode diagnostique de première ligne pour tous les cas présumés de tuberculose (adultes et enfants).

Le test Xpert MTB/RIF présente plusieurs avantages par rapport à l'examen microscopique des frottis : un seul échantillon d'expectoration nécessaire, délai de traitement rapide (deux heures), méthode automatisée, forte sensibilité, capacité à détecter la résistance à la rifampicine. Toutefois, ce test est plus cher que l'examen microscopique des frottis et est associé à des problèmes techniques et d'infrastructure en cas d'utilisation dans des centres de soins périphériques. De nouveaux outils récemment développés, comme le système GeneXpert OMNI (système portable à cartouche unique fonctionnant sur batterie) et le test Xpert MTB/RIF Ultra (test doté d'une plus grande sensibilité que le test Xpert MTB/RIF), tentent de pallier les limites de la technologie précédente. Depuis 2017, l'OMS recommande l'utilisation du test Xpert MTB/RIF Ultra à la place du test Xpert MTB/RIF, indépendamment de la situation.

3. Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire (y compris les dernières avancées comme la radiographie numérique et la radiographie assistée par ordinateur) est un outil complémentaire utile au diagnostic de la tuberculose clinique. Les cas présumés de tuberculose pour lesquels le résultat de l'examen microscopique des frottis d'expectorations ou du test Xpert MTB/RIF est négatif seront revus par le médecin et une décision sera prise quant à l'instauration ou non d'un traitement pour tuberculose. Malheureusement, aucune anomalie observée par radiographie pulmonaire n'est entièrement caractéristique de la tuberculose ; cependant, une atteinte des lobes supérieurs, la formation de lésions cavitaires, une fibrose et une atteinte bilatérale sont des éléments évocateurs de tuberculose. En cas d'anomalies évocatrices de tuberculose observées par radiographie pulmonaire, une stratégie consiste à administrer un cycle d'antibiotiques à large spectre (sans aucune activité antituberculeuse). Si les symptômes persistent après la fin du traitement antibiotique, un second examen des expectorations peut être réalisé et s'il s'avère négatif, le médecin peut décider de prescrire un traitement antituberculeux au patient et enregistrer ce patient comme un cas de TBP clinique.

1.10 Quel est le rôle du Laboratoire National de Référence en matière de diagnostic de la tuberculose ?

Le Laboratoire National de Référence (LNR) est habituellement uniquement sollicité pour confirmer le type de résistance chez les patients présentant une suspicion de TB-MR ou de TB-UR. À cette fin, les échantillons d'expectorations sont transportés des centres de soins périphériques au LNR.

De nombreux LNR ont recours à la méthode conventionnelle de culture des mycobactéries et à l'antibiogramme phénotypique. Le milieu de culture Lowenstein-Jensen est habituellement utilisé, même si plusieurs semaines sont nécessaires avant croissance des mycobactéries et que de nouveaux milieux liquides de culture plus rapides (comme le milieu MGIT, Mycobacterium Growth Indicator Tube) sont de plus en plus utilisés. Les LNR commencent également à investir dans différents types de techniques d'hybridation inverse sur bandelettes (LPA) à même de détecter la résistance à l'isoniazide, à la rifampicine et aux antituberculeux de deuxième ligne en identifiant les mutations génétiques

spécifiques. Les LPA permettent de diagnostiquer la TB-MR et la TB-UR en trois jours. Toutefois, pour une utilisation optimale, un laboratoire opérationnel doté des ressources adéquates et de techniciens de laboratoire qualifiés et bien formés est nécessaire.

1.11 Quels tests et traitements ne devraient pas être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose ?

Tests sérologiques :

Les tests diagnostiques de la tuberculose active reposant sur la détection des anticorps (tests sérologiques) sont commercialisés depuis des décennies. Ils ne sont pourtant PAS recommandés par les directives internationales en raison de leur imprécision et de leur inexactitude. En 2011, l'OMS a vivement déconseillé l'utilisation de tout test sérologique commercial pour le diagnostic de la tuberculose active et a également appelé les pays à bannir leur utilisation dans ce contexte.

Traitements antituberculeux d'épreuve :

Le traitement d'épreuve consiste à tester la réponse du patient à un traitement antituberculeux de courte durée afin de décider s'il est atteint de tuberculose. Cette méthode est considérée comme une pratique non recommandable et ne doit pas être utilisée.

1.12 Comment les patients chez qui un diagnostic de tuberculose est établi sont-ils classés ?

Les patients sont tout d'abord classés en tuberculose confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement. Ils sont ensuite classés selon les critères suivants :

- site anatomique de la maladie : *TBP* ou *TEP*
- antécédents de traitement antituberculeux : *nouveaux patients ou patients déjà traités – cette catégorie comprend les patients en rechute ou les cas de tuberculose récidivante, les patients traités après un échec thérapeutique, les patients traités après avoir été perdus de vue et les autres patients déjà traités*
- résistance aux antituberculeux : *monorésistance, polyrésistance, TB-MR, pré-TB-UR, TB-UR*
- statut VIH : *positif, négatif, inconnu*

1.13 Comment l'infection tuberculeuse latente est-elle diagnostiquée ?

Deux tests sont disponibles afin de diagnostiquer une infection tuberculeuse latente : l'IDR à la tuberculine et les tests IGRA. Ces deux tests peuvent être utilisés à des fins diagnostiques d'une infection tuberculeuse latente mais ils ne permettent ni de différencier une infection tuberculeuse latente d'une tuberculose active ni d'anticiper la progression vers une tuberculose active. Ils ne doivent donc pas être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose-maladie de l'adulte.

2. Diabète sucré

2.1 Résumé

La prévalence du diabète est en hausse à travers le monde et jusqu'à 95 % des personnes diabétiques sont atteintes de diabète de type 2. Dans la plupart des pays à faibles et moyens revenus, les personnes d'âge moyen ou avancé encourent le plus grand risque de développement d'un diabète même si la maladie commence à se manifester à un âge plus jeune qu'auparavant. L'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 est liée à la mondialisation et à l'urbanisation qui accompagnent l'érosion de l'alimentation traditionnelle, la diminution de l'activité physique et la consommation accrue de produits ultra-transformés à forte teneur énergétique. L'obésité, plus particulièrement l'obésité centrale (abdominale), est un important facteur de risque de diabète de type 2. Celui-ci peut entraîner de nombreuses et sérieuses complications de santé, particulièrement micro- et macro-vasculaires, et accroît le risque de maladies infectieuses dont la tuberculose. Le diabète est habituellement diagnostiqué en routine par dosage de la glycémie à jeun ou, si les ressources le permettent, par dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), bien que le test diagnostique le plus sensible reste de loin l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Les avantages et les inconvénients de ces trois tests font l'objet de débats. Dans de nombreux pays aux ressources limitées, où les laboratoires ne sont pas présents en grand nombre, le diabète est fréquemment diagnostiqué en pratique clinique à l'aide de méthodes de dépistage sous-optimales comme la lecture de la glycémie (capillaire) hors laboratoire, sur goutte de sang prélevée au bout du doigt. Il est conseillé de réaliser plusieurs fois ces tests afin de confirmer tout diagnostic de diabète, sauf si le patient présente des symptômes évidents.

2.2 Quelle est l'importance du diabète dans le monde?

En 2017, le nombre de personnes atteintes de diabète à travers le monde était estimé à 425 millions et devrait atteindre 629 millions d'ici 2045. Chaque année, 10 millions de nouveaux cas sont recensés et jusqu'à 5 millions de personnes meurent de complications. Le diabète est une pandémie mondiale qui reste hors de contrôle. L'Asie est le continent le plus touché puisque la Chine et l'Inde comptabilisent le plus grand nombre de personnes diabétiques. La prévalence est particulièrement élevée dans les îles du Pacifique (jusqu'à 30 % de la population adulte), au Moyen-Orient et dans les pays du Golfe (12-29 % de la population adulte), dans certaines régions d'Asie du Sud et de l'océan Pacifique (environ 11 % en Chine), ainsi que dans les Caraïbes (18-24 % à la Barbade). La prévalence semble plus faible mais reste tout de même élevée (environ 7 %) en Afrique subsaharienne. Le diabète n'est pas toujours une maladie liée à la société d'abondance puisque sa prévalence dans certaines zones rurales est comparable voire supérieure à celle observée dans certains centres urbains plus aisés.

2.3 Comment le diabète se développe-t-il et comment est-il classé ?

Le diabète est une maladie grave chronique, généralement incurable, qui se manifeste lorsqu'une quantité trop élevée de glucose (sucre) est présente dans le sang. Il existe deux principaux types de diabète.

Diabète de type 1 :

Il s'agit d'une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules du pancréas qui sécrètent l'insuline. Aucune sécrétion d'insuline n'est donc possible. Le diabète de type 1 se développe généralement rapidement et reste fatal sans insulinothérapie. Il apparaît habituellement au cours de l'enfance, même s'il peut survenir à tout âge.

Diabète de type 2 :

En cas de diabète de type 2, l'organisme ne sécrète pas assez d'insuline ou résiste aux effets de l'insuline, ce qui provoque une augmentation de la glycémie. Le diabète de type 2 ne se développe pas aussi rapidement que le diabète de type 1 et la plupart des patients peuvent se passer d'insulinothérapie, du moins au stade initial de la maladie. Le diabète de type 2 est généralement diagnostiqué chez des personnes d'âge moyen ou de plus de 40 ans, bien que ces données varient en fonction de l'origine des patients. Il peut se manifester à un âge plus jeune dans certaines régions à haut risque comme l'Asie du Sud. Il est en augmentation chez les jeunes adultes et même chez les enfants, conjointement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les jeunes dans différentes régions du monde.

Il peut être difficile de distinguer un diabète de type 1 d'un diabète de type 2, notamment dans les pays à faibles et moyens revenus. L'âge d'apparition de la maladie et le type de médicaments reçus après la pose du diagnostic sont de bons indicateurs indirects pour déterminer le type de diabète dont est atteint un patient.

Autres formes de diabète :

Il existe d'autres formes de diabète, parmi lesquelles la plus fréquente est le diabète gestationnel (diagnostiqué au cours du 2e ou 3e trimestre de grossesse).

« État prédiabétique » :

Ce terme fait référence aux patients ayant une glycémie élevée mais qui reste toutefois sous le seuil maximum autorisé. Ces patients sont à plus grand risque de diabète. Cette forme est également connue sous les noms de « hyperglycémie modérée à jeun » et de « diminution de la tolérance au glucose ».

Dans le cadre des présentes recommandations, « diabète » se réfère au diabète de type 2, sauf indication contraire.

2.4 Quels sont les problèmes de santé liés au diabète ?

En cas de diabète non traité ou mal contrôlé, une glycémie élevée peut entraîner diverses complications graves. Ces dernières sont généralement de deux types : maladies **micro-vasculaires** (atteinte des vaisseaux sanguins de petit calibre qui endommage notamment les reins [néphropathie], les yeux [rétinopathie], le système nerveux périphérique [neuropathie]) ou maladies **macro-vasculaires** (atteinte des vaisseaux sanguins de gros calibre entraînant des maladies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales et vasculaires périphériques). Les patients atteints de diabète encourent aussi un risque élevé de décès dû à des maladies infectieuses. Les infections (infections bactériennes, fongiques et virales courantes, infections d'ulcères du pied et infections endémiques comme la mélioïdose et la dengue) peuvent être plus fréquentes, plus graves, mettre plus de temps à guérir et peuvent aussi avoir un impact considérable sur la qualité de vie et la productivité au travail.

2.5 Quels sont les symptômes principaux du diabète ?

Les symptômes classiques du diabète sont les suivants :

- **polyurie** – besoins fréquents d'uriner ;
- **polydipsie** – soif excessive et absorption accrue de liquide ;
- **fatigue** ;
- **perte de poids inattendue**.

Les autres symptômes clés du diabète comprennent vision trouble (ou autres altérations de la vision), augmentation de l'appétit et lente cicatrisation des plaies. Ces symptômes peuvent aider à l'identification et au diagnostic clinique mais ils sont cependant souvent absents, notamment aux stades précoces de la maladie. Ils n'ont donc pas été largement utilisés dans le cadre des programmes de dépistage de routine puisque l'objectif du dépistage est généralement de détecter la maladie aux stades précoces, avant l'apparition des symptômes notamment des symptômes graves.

2.6 Quels sont les principaux facteurs de risque du diabète ?

Les principaux facteurs de risque non modifiables du diabète sont l'âge (le risque augmente avec l'âge), le sexe (risque généralement plus élevé chez les hommes), les antécédents familiaux (risque plus élevé si au moins un parent au premier degré – parents, frères et sœurs, enfants – est atteint de diabète), les marqueurs génétiques et l'origine des patients (risque plus élevé dans les populations noires d'origine africaine, les populations des Caraïbes originaires d'Afrique, les populations asiatiques ainsi que celles des îles du Pacifique). Des antécédents personnels ou des épisodes antérieurs isolés de glycémie élevée peuvent également être d'importants facteurs de risque. Ces derniers sont principalement observés chez la femme ayant présenté un diabète gestationnel ou ayant accouché d'un enfant dont le poids de naissance est élevé (>4 kg à la naissance).

Les principaux facteurs de risque modifiables comprennent le surpoids et l'obésité (notamment l'obésité centrale), l'inactivité physique, certains facteurs alimentaires comme la consommation d'aliments ultra-transformés, un apport calorique excessif ainsi qu'un régime alimentaire faible en fruits et légumes et en hydrates de carbone complexes, une consommation excessive d'alcool et certaines influences prénatales / de début de vie.

2.7 Comment le diabète et « l'état prédiabétique » sont-ils diagnostiqués ?

Le diabète est une maladie évolutive dont le diagnostic n'est pas simple chez les personnes par ailleurs « en bonne santé ». Les valeurs seuils de diagnostic pour chaque test sont très largement fondées sur les seuils à partir desquels le risque d'atteinte micro-vasculaire (par exemple rétinopathie) et de complications macro-vasculaires commencent à s'accroître.

L'OMS et l'American Diabetes Association recommandent trois tests diagnostiques :

- i) épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale,
- ii) dosage de la glycémie à jeun et
- iii) dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Ils ne s'accordent toutefois pas sur les valeurs seuils. **Dans le cadre des présentes recommandations, les critères diagnostiques du diabète et de l'état prédiabétique établis par l'OMS seront utilisés.** La seule exception est celle du diagnostic de « l'état prédiabétique » par dosage de l'hémoglobine glyquée pour lequel l'OMS ne recommande aucun critère diagnostique particulier : nous utiliserons ici les critères diagnostiques établis par un comité international d'experts et adoptés au Royaume-Uni ainsi que dans d'autres pays.

Les valeurs seuils du diagnostic du diabète ou de l'état prédiabétique, principalement fondées sur les critères de l'OMS, sont détaillées dans le **Tableau 2.1.**

Tableau 2.1: Valeurs seuils du diagnostic du diabète et de l'état prédiabétique

<i>Test sanguin</i>	<i>Diabète</i>	<i>État prédiabétique</i>
Concentrations plasmatiques en glucose deux heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale	≥ 11,1 mmol/l	7,8–11,0 mmol/l
	≥ 200 mg/dl	140–199 mg/dl
Glycémie plasmatique à jeun	≥ 7,0 mmol/l	6,1–6,9 mmol/l
	≥ 126 mg/dl	110–125 mg/dl
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	≥ 6,5 %	6,0–6,4 %
	≥ 48 mmol/mol	42–47 mmol/mol

Les valeurs sont exprimées en mmol/l, mg/dl ou %

Les valeurs ont été calculées à partir d'échantillons (veineux) de glucose plasmatique

Le diagnostic de diabète est établi à l'aide de ces valeurs seuils en fonction du caractère *symptomatique* (par exemple, polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée) ou *asymptomatique* du patient.

- Le diagnostic de diabète chez les patients symptomatiques repose sur un seul dosage de la glycémie plasmatique à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl), de la glycémie plasmatique postprandiale $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ou de l'HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol). Un dosage aléatoire de la glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) en cas de symptômes évidents de diabète a également une valeur diagnostique.
- Chez les personnes asymptomatiques, il est recommandé d'obtenir par deux fois une glycémie plasmatique à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl), une glycémie plasmatique postprandiale $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) ou un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol).

2.8 Quels sont les avantages et les inconvénients des trois principaux tests diagnostiques du diabète ?

Épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Ce test est communément considéré comme la référence en matière de diagnostic du diabète puisqu'il permet de diagnostiquer de nombreux malades non identifiés par dosage de la glycémie plasmatique à jeun ou de l'HbA1c. Certaines données indiquent aussi que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale serait le meilleur prédicteur de complications futures, notamment pour les maladies coronariennes.

Cette épreuve s'effectue en deux étapes : un dosage de la glycémie à jeun suivi d'une épreuve d'hyperglycémie postprandiale provoquée. La notion de jeûne se définit par une privation volontaire de toute alimentation et de boissons autres que de l'eau pendant un minimum de huit heures. Cette définition sera clairement indiquée aux patients qui peuvent ne pas avoir la même définition du terme « jeûne » pour des raisons culturelles.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale est difficile à réaliser en routine puisque les patients doivent rester à jeun toute une nuit et se faire hospitaliser pour le dosage de la glycémie deux heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Ce test est aussi associé à une reproductibilité relativement faible. Les résultats de ce test effectué à plusieurs reprises chez un même patient peuvent en effet varier d'un jour à l'autre. Ces caractéristiques rendent donc le recours à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale problématique chez les patients atteints de tuberculose ; ce test n'a été qu'occasionnellement utilisé chez ces patients, essentiellement dans le cadre d'essais cliniques.

Dosage de la glycémie plasmatique à jeun

Le dosage de la glycémie plasmatique à jeun est le test diagnostique du diabète le plus utilisé en raison de son prix abordable et de sa facilité d'utilisation. Deux consultations sont toutefois nécessaires pour tous les patients puisque la plupart se présentent sans être à jeun à la première consultation. Les conditions nécessaires au jeûne sont les mêmes que celles décrites précédemment, c'est-à-dire privation de toute alimentation et de boissons autre que de l'eau pendant un minimum de huit heures avant la réalisation du test. Certains patients ne respectent toutefois pas ces critères, même lorsqu'ils ont été clairement expliqués.

Le diabète reste non diagnostiqué par dosage de la glycémie plasmatique à jeun chez un tiers à la moitié des patients, par rapport à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Tout comme l'hyperglycémie provoquée par voie orale, le dosage de la glycémie plasmatique à jeun est modérément reproductible et varie d'un jour à l'autre chez un même individu. Plusieurs programmes de dépistage (par ex. en Inde et en Chine) ont cependant introduit avec succès le dosage de la glycémie plasmatique à jeun comme test de référence pour le diagnostic du diabète chez les patients tuberculeux.

Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'HbA1c est de plus en plus utilisé comme test diagnostique depuis que son utilité a été reconnue et approuvée par l'OMS en 2011. Ce test présente de nombreux avantages dans le cadre de la tuberculose puisqu'il est relativement stable et que les patients n'ont pas besoin d'être à jeun. Ainsi, il peut être utilisé chez les patients atteints de tuberculose dès la pose du diagnostic et peut s'avérer plus pratique que d'autres tests diagnostiques.

Cependant, ce test est relativement onéreux quelle que soit la méthode utilisée (standardisée au laboratoire ou à domicile). Le dosage de l'HbA1c peut être moins précis chez les patients anémiques ou chez ceux présentant une hémoglobinopathie ou d'autres maladies affectant le renouvellement des globules rouges comme le paludisme. Par exemple, le taux d'HbA1c peut être plus élevé en cas d'anémie ferriprive et moins élevé en cas d'autres types d'anémie. Ce test n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Certains médicaments comme les stéroïdes et les antipsychotiques peuvent être à l'origine d'une augmentation rapide des taux de glucose. Au moins un tiers des personnes diagnostiquées par l'hyperglycémie provoquée par voie orale ne l'aurait pas été par dosage de l'HbA1c. La sensibilité de ce test est donc bien moindre que celle de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. Ainsi, les patients ayant un taux d'HbA1c juste en dessous de la valeur seuil diagnostique de 6,5 % pourraient en réalité être diabétiques (tel que diagnostiqué par hyperglycémie provoquée par voie orale).

Il est important de noter que le dosage de l'HbA1c n'est pas recommandé pour le diagnostic du diabète chez l'enfant et les jeunes adultes ni chez toute personne présentant une suspicion de diabète de type 1, indépendamment de l'âge.

2.9 Les tests au chevet du patient peuvent-ils être utilisés pour le diagnostic du diabète ?

Les dispositifs disponibles pour le dosage de la glycémie (souvent nommés glucomètres) et de l'HbA1c au chevet du patient sont très largement utilisés même s'ils n'ont pas été officiellement approuvés pour le diagnostic du diabète. La plupart de ces dispositifs sont des tests manuels ou utilisent des outils électroniques. Ces tests présentent de nombreux avantages puisqu'aucune infrastructure ni ressource de laboratoire n'est requise. Ils permettent également d'obtenir un résultat immédiat qui peut orienter la prise en charge. Les inconvénients principaux de ces tests sont leur manque de précision par rapport aux analyses de laboratoire effectuées sur échantillons veineux.

Dosage de la glycémie au chevet du patient :

La plupart des tests hors laboratoire destinés au dosage de la glycémie (glucomètres) reposent sur des échantillons sanguins (ou capillaires) obtenus après piqûre au doigt. Les résultats de la glycémie capillaire sont environ 12 % moins élevés que ceux obtenus par dosage de la glycémie plasmatique puisque la teneur en glucose du sang complet est habituellement moins élevée que celle du plasma. Les glucomètres modernes font automatiquement cet ajustement en donnant un résultat « équivalent plasma » (parfois appelé « corrigé sur plasma » ou « étalonné sur plasma »). Les glucomètres plus anciens et les appareils plus simples d'utilisation n'indiquent pas de résultats équivalents plasma et cette différence peut être à l'origine de confusions.

Il est donc important de savoir si votre glucomètre affiche des résultats capillaires ou ajustés sur plasma puisque les résultats capillaires sous-estiment la glycémie plasmatique. En cas de doute, il est toujours possible de vérifier cette information dans le manuel d'utilisation, de contacter le fabricant du glucomètre ou un centre local de prise en charge du diabète. De nombreux appareils permettant d'effectuer le dosage de la glycémie capillaire (ajustée sur plasma) sont disponibles : les plus courants sont Accu-Check (Roche, Suisse), Free Style (Abbott Diabetes Care, États-Unis), One Touch (Lifescan, Johnson & Johnson, États-Unis).

Dosage de l'HbA1c au chevet du patient :

Les dispositifs destinés au dosage de l'HbA1c hors laboratoire sont en général un peu plus volumineux (dispositifs électroniques portables). Les plus courants sont DCA Vantage (Siemens Medical Diagnostics, États-Unis), système Hemocue HbA1c 501 (Infopia/Hemocue, Suède), Quo Test (EFK, Royaume-Uni), A1CNow (PTS/Check Diagnostics, États-Unis). Des discordances peuvent être observées entre les tests au chevet du patient et les tests au laboratoire, tout du moins pour certains dispositifs fréquemment utilisés. Ces discordances peuvent être particulièrement problématiques chez les patients anémiques (Hb <10 g/dl), chez ceux dont le taux d'HbA1c est légèrement élevé ou juste en dessous du seuil diagnostique du diabète. En cas de tuberculose, un risque d'erreur est présent, d'autant plus que ces patients présentent fréquemment une anémie sévère.

Utilisation des tests au chevet du patient pour le dosage de la glycémie et de l'HbA1c :

Malgré leurs limites, les tests au chevet du patient peuvent parfois être les seules options pratiques dans certains centres de lutte antituberculeuse. Dans ces situations, les patients atteints de diabète sont souvent diagnostiqués avec des taux très élevés d'HbA1c ou avec une glycémie à jeun très élevée (bien au-dessus des valeurs seuils diagnostiques). Une telle hyperglycémie significative est un indicateur de mauvais résultats du traitement antituberculeux et est susceptible d'être confirmée par des tests de laboratoire destinés au diagnostic du diabète. Les tests au chevet du patient peuvent être utilisés pour le dépistage du diabète dans les centres de lutte antituberculeuse mais tout nouveau diagnostic de diabète sera confirmé par des tests de laboratoire dès que possible et impérativement à la fin du traitement antituberculeux. Dans certaines situations, cela peut se faire en adressant le patient au centre du diabète après la phase intensive du traitement antituberculeux.

2.10 Quelle stratégie adopter avec les patients présentant un état prédiabétique ?

De plus en plus de données mettent en avant le rôle de l'état prédiabétique comme facteur prédictif significatif de diabète et de complications liées au diabète (notamment de maladies cardiovasculaires). Dans le contexte de la tuberculose, peu d'études ont évalué l'association entre une glycémie ou un taux d'HbA1c correspondant à un « état prédiabétique » et une tuberculose active. Les quelques données disponibles mettent en évidence un risque possible mais modéré. Les personnes ayant une glycémie plasmatique à jeun et un taux d'HbA1c indicateurs d'un état prédiabétique seront de nouveau testées à la fin du traitement antituberculeux ; des informations sur le risque futur de diabète et les mesures préventives à prendre leur seront communiquées.

3 Impact du diabète sur la tuberculose et réciproquement

3.1 Résumé

Le diabète augmente le risque de tuberculose par un facteur de deux ou trois et le poids sanitaire du diabète, qui est en hausse à l'échelle internationale, peut compenser la diminution globale de l'incidence de la tuberculose. La présentation de la tuberculose peut être atypique avec des signes et symptômes plus fréquents et plus graves chez les patients diabétiques. Le diabète a également un impact négatif sur les résultats du traitement antituberculeux puisqu'il retarde la réponse microbiologique et est associé à des taux accrus de mortalité, d'échecs thérapeutiques et de rechutes après traitement. Un contrôle glycémique non adéquat ou mauvais sur le long terme semble favoriser l'augmentation du risque de tuberculose et une mauvaise réponse au traitement antituberculeux. De même, la tuberculose peut entraîner une hyperglycémie et un vrai diabète chez les personnes susceptibles, diabète qui peut être difficilement contrôlable.

3.2 Le diabète augmente-t-il l'incidence et la prévalence de la tuberculose ?

Certaines données probantes indiquent que le diabète augmente le risque de tuberculose par un facteur de deux ou trois. Cette association peut même être encore plus importante en présence d'autres facteurs de risque comme une infection par le VIH ou un tabagisme. Ce risque accru est tout autant observé chez les patients atteints de diabète de type 1 que de type 2. Toutefois, plus de 95 % des patients atteints de diabète à travers le monde présentant un diabète de type 2, le poids sanitaire des comorbidités liées au diabète de type 2 pour la santé publique est bien plus grand.

Ce risque accru de tuberculose a principalement été rapporté chez des patients atteints de la forme pulmonaire à microscopie positive, confirmée par culture, avec très peu de données associant ce risque à la tuberculose extra-pulmonaire. Des données récentes ont indiqué que le diabète était un facteur de risque important de TB-MR.

3.3 La présentation clinique de la tuberculose est-elle différente en cas de diabète ?

La tuberculose peut se présenter sous une forme atypique chez les patients atteints de diabète. Elle progresse plus rapidement pour ces patients chez qui on trouve davantage de symptômes pulmonaires et systémiques, plus fréquemment des résultats positifs de microscopie des frottis et de grade plus élevé, et des cultures plus souvent positives. La gravité de la présentation semble être liée au degré de mauvais contrôle de l'hyperglycémie.

Les effets du diabète sur les aspects radiographiques varient. Certaines études ont rapporté une plus grande fréquence de lésions isolées au niveau du lobe pulmonaire inférieur ainsi qu'une augmentation des condensations pulmonaires et des lésions cavitaires, reproduisant parfois l'aspect radiographique des tuberculose observées chez les personnes infectées par le VIH. Aucune étude n'a pour l'instant décrit l'existence de différences de présentations chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire.

3.4 Le diabète a-t-il un impact sur la réponse au traitement antituberculeux ?

Le diabète a plusieurs effets indésirables sur le traitement antituberculeux.

Conversion bactériologique des expectorations :

Certaines données attestent de la capacité du diabète à prolonger la positivité de la microscopie et des cultures à deux ou trois mois de traitement. Un mauvais contrôle glycémique pourrait influencer ce retard.

Réactions indésirables :

Le diabète est probablement associé à un plus grand risque d'hépatite et de toxicité rénale due aux médicaments. Il peut aussi entraîner des événements indésirables gastro-intestinaux ou autres qui peuvent être communs à l'utilisation des antituberculeux et des hypoglycémifiants.

Résultats du traitement antituberculeux :

Le diabète a un impact négatif sur les résultats du traitement antituberculeux. Les raisons ne sont pas entièrement connues mais les facteurs suivants jouent probablement un rôle : effets immunosuppresseurs du diabète, interactions médicamenteuses, événements indésirables des médicaments, observance sous-optimale, biodisponibilité réduite des médicaments et autres facteurs non listés. Les données indiquent un risque de décès presque multiplié par deux sous traitement antituberculeux chez les patients atteints de diabète. Ce risque est multiplié par cinq après ajustement sur l'âge et autres facteurs de confusion éventuels. Les décès d'origine cardiovasculaire pourraient expliquer le taux accru de décès dans les mois suivant l'instauration du traitement antituberculeux et les taux de décès sont bien plus élevés chez les patients diabétiques fumeurs.

Le diabète augmente également le risque d'échec du traitement antituberculeux et le nombre de patients perdus de vue. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si les mauvais résultats du traitement antituberculeux observés chez les patients dont la glycémie reste non contrôlée sont dus à la présence de complications du diabète ou à l'hyperglycémie elle-même. Les risques de rechute et de récurrence de la tuberculose après traitement sont également plus élevés chez les patients atteints de diabète que chez les patients non diabétiques. Il est pour l'heure impossible de savoir si cela est dû à une réactivation de la maladie par la souche initiale de *Mycobacterium tuberculosis* ou à une nouvelle infection par une autre souche. Certaines données préliminaires suggèrent que l'amélioration du contrôle glycémique pourrait apporter de meilleurs résultats du traitement antituberculeux et réduire le risque de rechutes et de récurrences.

Complications survenant après le traitement antituberculeux :

Une tuberculose étendue, une consultation tardive dans un établissement de soins et un diagnostic tardif et/ou une instauration tardive du traitement peuvent accroître le risque de complications après traitement antituberculeux (bronchopneumopathie chronique obstructive et pneumopathie restrictive chronique par exemple).

3.5 La tuberculose peut-elle provoquer une hyperglycémie ou un diabète ?

La tuberculose ne peut pas provoquer de diabète mais elle peut démasquer les patients présentant un risque futur de diabète. La tuberculose est associée à une intolérance au glucose et à une hyperglycémie, toutes deux résolutive sous traitement antituberculeux. Selon certaines études, jusqu'à 50 % des tuberculeux avec glycémie élevée au moment du diagnostic voient cette dernière revenir à la normale avant la fin du traitement antituberculeux. La tuberculose impacte également le contrôle glycémique des patients atteints d'un diabète connu. Ce trouble glycémique persistant quelque peu sous traitement antituberculeux est un exemple d'hyperglycémie induite par le stress.

4 Dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose

4.1 Résumé

Le dépistage de routine du diabète chez les patients adultes atteints de tuberculose devrait être réalisé dans la plupart des pays et situations. L'approche du dépistage sera standardisée et faite de préférence au moment du diagnostic et de l'enregistrement du cas de tuberculose. La première étape consiste à demander aux patients tuberculeux si un diagnostic de diabète a déjà été établi et, pour ceux sans diagnostic de diabète préalablement établi, un dépistage par test sanguin sera réalisé. On procède d'abord par un dosage aléatoire de la glycémie. Tous les patients dont la glycémie plasmatique est $\geq 6,1$ mmol/l (≥ 110 mg/dl) sont à risque de diabète et doivent subir un deuxième test. Ce second test consiste soit en un dosage de la glycémie à jeun (le patient doit revenir à jeun le lendemain ou un autre jour) soit en un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) plus facile à réaliser le jour même s'il est disponible dans l'établissement de soins en question. Un diabète peut être diagnostiqué en cas de taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/l) ou de glycémie plasmatique à jeun ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl). Tout résultat anormal à ces deux tests sera confirmé à la fin du traitement antituberculeux afin d'éviter d'étiqueter inutilement à vie le patient comme « diabétique ». Un dosage de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c sera également réalisé chez les patients diabétiques connus atteints de tuberculose afin de contrôler leur glycémie.

4.2 Tous les patients atteints de tuberculose doivent-ils faire l'objet d'un dépistage de routine du diabète ?

L'OMS et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires recommandent le dépistage du diabète chez tous les patients adultes atteints de tuberculose. Cette stratégie permet de diagnostiquer de nombreux nouveaux cas de diabète, jusqu'alors non connus. Ces patients peuvent ainsi être informés de leur diagnostic et adressés à un centre du diabète.

En cas de ressources limitées, une stratégie de dépistage ciblé peut être plus rentable. Dans ce cas, seuls certains sous-groupes particuliers de patients atteints de tuberculose se voient proposer un dépistage du diabète et non l'ensemble des patients tuberculeux. Les décisions relatives aux sous-groupes de patients à dépister seront prises en fonction de l'épidémiologie locale. Les sous-groupes suivants de patients tuberculeux sont généralement envisagés dans le cadre d'un dépistage ciblé :

- patients âgés de 40 ans ou plus (l'âge limite peut être plus bas dans certains pays d'Asie du Sud où le diabète se manifeste plus tôt)
- patients en surpoids ou obèses (avec un indice de masse corporelle d'au moins 25 ; la valeur seuil de l'indice de masse corporelle peut être plus basse chez la population d'Asie du Sud)
- patients présentant des antécédents familiaux de diabète
- patients ayant une consommation d'alcool excessive
- patientes ayant des antécédents de diabète gestationnel ou patients en état prédiabétique

Les décisions prises quant au dépistage ciblé dans le cadre des programmes nationaux seront fondées sur la prévalence du diabète, les moyens humains disponibles, la disponibilité de kits de dépistage du diabète et l'existence d'établissements spécialisés dans les soins et le soutien aux patients diabétiques.

4.3 À quel moment les patients atteints de tuberculose doivent-ils faire l'objet d'un dépistage du diabète ?

La tuberculose peut influencer sur la glycémie des patients (hyperglycémie induite par le stress). Les taux d'hémoglobine glyquée sont moins affectés que la glycémie à jeun.

Le moment idéal du dépistage du diabète est difficile à déterminer chez les patients présentant une « hyperglycémie induite par le stress » et représente l'un des problèmes encore non résolus à ce jour. Un dépistage réalisé au moment du diagnostic de tuberculose et de l'enregistrement du cas est associé à l'identification d'un très grand nombre de patients atteints d'hyperglycémie induite par le stress, ce qui accroît le nombre de patients inutilement adressés à des spécialistes et représente une source de préoccupation éventuelle pour les patients. De plus,

puisque la priorité, pour les patients tuberculeux nouvellement diagnostiqués, n'est pas nécessairement de se faire dépister pour le diabète, les médecins et les patients peuvent préférer retarder ce dépistage afin de se concentrer sur le traitement de la tuberculose. Un dépistage plus tardif peut être associé à un diagnostic plus fiable mais il est alors impossible d'appliquer les mesures de prise en charge précoce, qui peuvent être essentielles puisqu'il a été démontré que le diabète augmentait le risque de mortalité précoce liée à la tuberculose (dans les 100 jours suivant le diagnostic).

Les avantages et les inconvénients du dépistage du diabète réalisé à différents stades du traitement antituberculeux sont détaillés dans le **Tableau 4.1**.

Tableau 4.1 : Avantages et inconvénients du dépistage du diabète à différents stades du traitement antituberculeux

<i>Dépistage du diabète</i>	<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
Au moment du diagnostic ou de l'enregistrement du cas de tuberculose	D'un point de vue logistique, dépistage très facile puisque les patients sont encore au centre et sont disponibles Diagnostic précoce de diabète et possibilité de prise en charge précoce et appropriée, favorisant ainsi de meilleurs résultats thérapeutiques	Le risque d'un diagnostic de diabète faussement positif est accru en raison du phénomène d'« hyperglycémie transitoire » induite par le stress. Toutefois, cette hyperglycémie transitoire doit être traitée pour améliorer les résultats du traitement antituberculeux
Pendant la phase intensive du traitement antituberculeux (2-8 semaines)	Forte réduction de l'hyperglycémie induite par le stress. Diagnostic plus fiable de diabète et probabilité réduite de diagnostic faussement positif	Traitement précoce du diabète impossible et occasion perdue d'améliorer les résultats thérapeutiques Opportunités de dépistage potentiellement perdues car les patients sont souvent pris en charge en ville et traités en ambulatoire, avec comme priorité le traitement antituberculeux
À la fin de la phase d'entretien du traitement antituberculeux	La probabilité d'un diagnostic de diabète faussement positif est quasi nulle	Aucune amélioration des résultats du traitement antituberculeux possible si le patient se révèle diabétique Opportunités de dépistage potentiellement perdues

D'un point de vue logistique, il est plus facile de faire un dépistage pour le diabète au moment du diagnostic et de l'enregistrement du cas de tuberculose. Certaines données indiquent également que la présence d'une hyperglycémie (même transitoire) au moment de l'enregistrement du cas de tuberculose est associée à des résultats thérapeutiques moins favorables du traitement antituberculeux et à un risque accru d'échec thérapeutique ou de décès.

Ainsi, il convient de respecter les recommandations suivantes :

- les patients tuberculeux feront l'objet d'un dépistage du diabète au moment du diagnostic et de l'enregistrement du cas ;
- les patients tuberculeux ayant une glycémie révélatrice d'un état prédiabétique ou d'un diabète subiront un second test à la fin du traitement antituberculeux et une décision sera prise à ce moment-là pour décider de la prise en charge. Cela permettra d'éviter d'étiqueter inutilement à vie des personnes comme « diabétiques ». Les données disponibles suggèrent qu'en cas de diagnostic de diabète au moment de l'enregistrement du cas de tuberculose et de glycémie significativement élevée, la glycémie de ces patients sera également élevée à la fin du traitement antituberculeux et ils devront faire l'objet d'une prise en charge au long cours pour leur diabète. Les tuberculeux chez qui un diagnostic de diabète est établi à partir de valeurs proches des seuils diagnostiques pourront voir leur hyperglycémie disparaître sous traitement antituberculeux.

Les patients atteints d'hyperglycémie transitoire dont la glycémie revient à la normale sous traitement antituberculeux peuvent encore courir un risque futur de diabète (comme pour le diabète gestationnel). Ainsi, ces patients doivent être informés de cette éventualité et incités à adopter une hygiène de vie adaptée afin de réduire le risque futur de diabète (changements alimentaires, activité physique accrue, désaccoutumance au tabac, moindre consommation d'alcool).

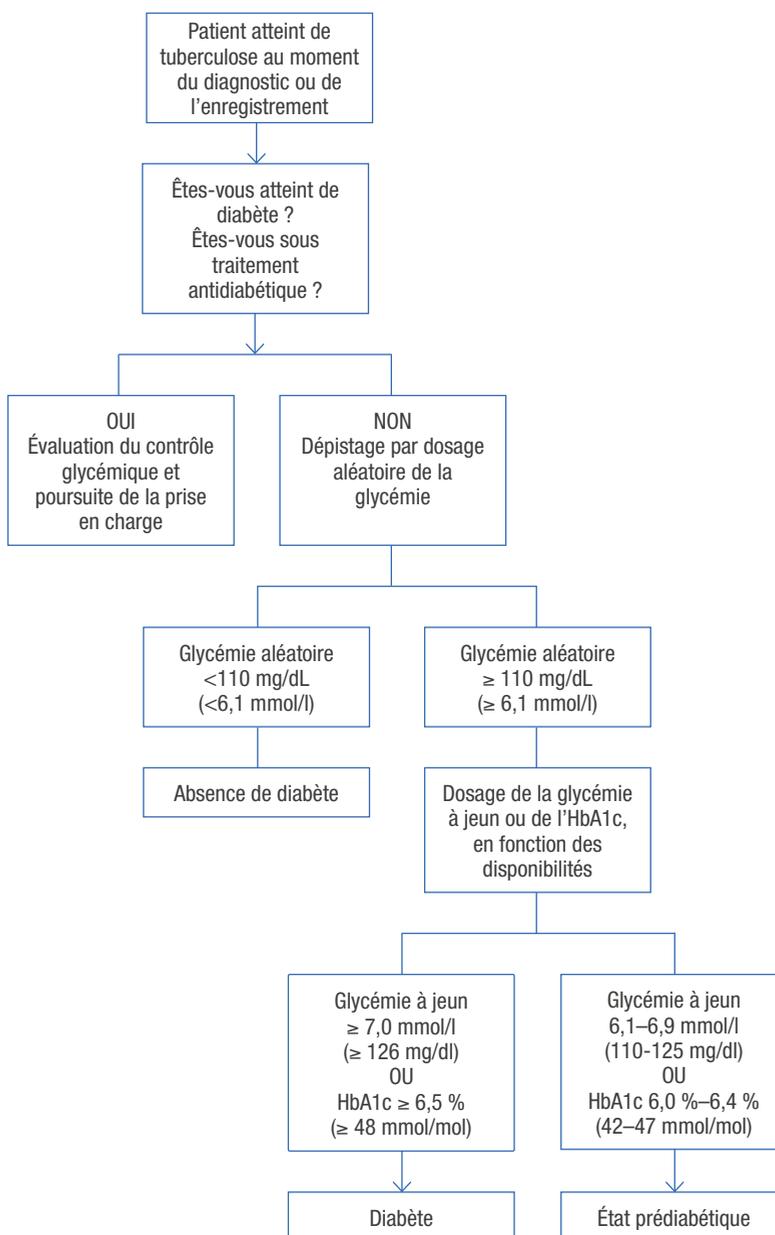
4.4 Quels sont les meilleurs outils diagnostiques du diabète chez les patients atteints de tuberculose ?

Tel que mentionné dans le Chapitre 2, le dosage de la **glycémie à jeun** et de l'**HbA1c** sont les deux outils diagnostiques les mieux adaptés aux pratiques recommandées par les programmes nationaux. L'hyperglycémie provoquée par voie orale, bien que considérée comme la norme diagnostique du diabète, est généralement trop fastidieuse à réaliser dans les centres de lutte antituberculeuse très fréquentés. Il est aussi difficile de fonder le diagnostic de diabète uniquement sur une glycémie aléatoire élevée car les signes et symptômes du diabète sont souvent difficiles à distinguer de ceux de la tuberculose.

4.5 Quel algorithme utiliser pour le dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose ?

En prenant appui sur l'expérience de terrain, l'algorithme décrit en **Figure 4.1** est recommandé, après avoir été testé en Inde et en Chine.

Figure 4.1 : Algorithme pour le diagnostic du diabète chez les patients atteints de tuberculose



Au moment du diagnostic et de l'enregistrement, il sera demandé aux patients atteints de tuberculose si un diagnostic de diabète a déjà été établi ou s'ils prennent un traitement antidiabétique. Un contrôle glycémique sera ensuite réalisé par dosage de l'HbA1c ou de la glycémie à jeun (en fonction du test disponible et de son caractère pratique), et une prise en charge sera proposée en fonction des résultats.

Les patients atteints de tuberculose déclarant ne pas être diabétique se verront proposer un dosage aléatoire de la glycémie afin d'identifier les personnes à risque devant subir des examens complémentaires comme le dosage de la glycémie plasmatique à jeun ou de l'HbA1c.

En cas de glycémie aléatoire <6,1 mmol/l (<110 mg/dl) :

Le patient tuberculeux est à faible risque de diabète et aucun autre examen n'est nécessaire.

En cas de glycémie aléatoire \geq 6,1 mmol/l (\geq 110 mg/dl) :

Des examens complémentaires sont nécessaires. Ces derniers peuvent être réalisés le jour même par dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ou le patient peut revenir un autre jour à jeun pour un dosage de la glycémie à jeun.

En cas de taux d'HbA1c \geq 6,5 % (\geq 48 mmol/mol) :

Le diagnostic de diabète est confirmé et le patient est enregistré comme « cas de diabète ».

En cas de glycémie à jeun \geq 7,0 mmol/l (\geq 126 mg/dl) :

Le diagnostic de diabète est confirmé et le patient est enregistré comme « cas de diabète ».

Autres mesures de prise en charge immédiate en fonction des résultats du test de dépistage :

En cas de diagnostic de diabète chez un patient tuberculeux, nous recommandons (faible niveau de preuves) la prise en charge de ce patient au centre antituberculeux pendant les deux premières semaines du traitement antituberculeux minimum, et si possible jusqu'à la fin de la phase intensive initiale. Cela permet de s'assurer que ce patient n'est plus contagieux lorsqu'il se rendra en consultation au centre du diabète. La prise en charge initiale du diabète relève donc de la responsabilité du personnel du centre antituberculeux. En cas de symptômes d'hyperglycémie grave avec une glycémie à jeun >18 mmol/l (325 mg/dl) ou un taux d'HbA1c >10 %, il convient de demander de toute urgence l'avis d'un diabétologue.

En cas de diagnostic d'état prédiabétique chez un patient tuberculeux, ce dernier en sera informé et le diagnostic noté mais aucune autre action n'est nécessaire en matière de prise en charge ou d'assistance liées au diabète.

En cas de résultats normaux, le patient en sera informé, le résultat noté, et aucune autre action n'est nécessaire en matière de prise en charge ou d'assistance liées au diabète.

4.6 Le test sanguin à visée diagnostique doit-il être renouvelé pour confirmer le diagnostic de diabète ?

L'OMS recommande de renouveler le test sanguin à visée diagnostique chez les **personnes asymptomatiques** avant toute confirmation du diagnostic de diabète (se référer au Chapitre 2). Les personnes atteintes de tuberculose ne sont pas asymptomatiques. Toutefois, il est parfois difficile de faire la distinction entre les symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, polyphagie, perte de poids inexplicée, fatigue extrême, cicatrisation lente) et ceux de la tuberculose. Certains de ces symptômes sont en effet communs aux deux maladies et les symptômes du diabète peuvent être dus ou bien masqués par la tuberculose.

Dans le cadre des programmes de lutte contre la tuberculose, il n'est pas toujours possible de recommander de renouveler les tests diagnostiques du diabète. Ce guide recommande donc la réalisation d'un seul test diagnostique du diabète au moment du diagnostic et de l'enregistrement du cas de tuberculose. Une glycémie au-dessus des valeurs seuils du diagnostic de diabète est révélatrice de diabète et le patient est enregistré comme un « cas de diabète ». L'expérience acquise sur le terrain en Inde et ailleurs suggère que la plupart des personnes chez qui un diagnostic de diabète est établi après un seul test de dépistage voient leur diagnostic confirmé après un nouveau test au centre du diabète uniquement si les valeurs initiales sont significativement supérieures aux valeurs seuils et non proches de ces dernières. Tel que précisé précédemment, tous les patients recevant un diagnostic de diabète à l'instauration du traitement antituberculeux devront subir un nouveau test diagnostique du diabète à la fin du traitement antituberculeux pour confirmer ou infirmer le diagnostic.

5 Dépistage de la tuberculose chez les patients atteints de diabète

5.1 Résumé

Bien que le diabète augmente le risque de tuberculose, le nombre de nouveaux cas de tuberculose pouvant être diagnostiqués au centre du diabète est relativement faible. Le dépistage de la tuberculose doit donc être uniquement envisagé en zones endémiques de tuberculose. La priorité est donnée aux personnes atteintes de diabète nouvellement diagnostiqué et chez qui un dépistage ponctuel de la tuberculose est recommandé au moment de l'enregistrement dans le centre du diabète. Le dépistage repose sur la recherche active de symptômes évocateurs de tuberculose et sur l'envoi des patients symptomatiques en consultation au centre antituberculeux à des fins d'examen complémentaires. Étant donné l'association entre diabète et tuberculose pharmaco-résistante, nous recommandons l'utilisation du test Xpert MTB/RIF à des fins diagnostiques. Les personnes atteintes d'un diabète déjà pris en charge seront informées des risques de tuberculose et doivent apprendre à reconnaître les signes et symptômes de cette maladie. Il leur sera demandé de se rendre à l'hôpital ou de consulter leur médecin si elles pensent présenter des symptômes de tuberculose.

5.2 Les personnes atteintes de diabète doivent-elles faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose ?

Le rendement du dépistage de la tuberculose chez les personnes atteintes de diabète dépend de la prévalence de la tuberculose dans la population ainsi que des critères définis pour le dépistage de la tuberculose. En cas de faible prévalence de la tuberculose, par exemple moins de 100 cas pour 100 000 habitants, un nombre trop important de diabétiques devraient subir un dépistage pour détecter un cas supplémentaire de tuberculose. Le dépistage n'est donc pas rentable. En revanche, en zones de forte prévalence de la tuberculose, le dépistage de la maladie est rentable puisque le nombre de personnes à dépister

pour détecter un cas supplémentaire de tuberculose est bien plus faible. **Ainsi, les personnes atteintes de diabète feront l'objet d'un dépistage systématique de la tuberculose uniquement dans les pays où la prévalence de la maladie est supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants.**

Le risque de tuberculose semble être plus élevé dans les premiers mois suivant le diagnostic de diabète. Le lien éventuel entre ce risque accru et la présence d'une hyperglycémie non contrôlée n'est pas confirmé, mais cette information offre tout de même une piste d'amélioration pour le dépistage. Nous formulons donc les recommandations suivantes :

- dans les pays où la prévalence de la tuberculose est >100 cas pour 100 000 habitants, les personnes atteintes de diabète feront l'objet d'un dépistage de la tuberculose ;
- **les personnes atteintes de diabète nouvellement diagnostiqué** et résidant dans un pays fortement endémique pour la tuberculose (>100 cas pour 100 000 habitants) feront systématiquement l'objet d'un dépistage ponctuel de la tuberculose au moment du diagnostic et de l'enregistrement au centre du diabète (*recherche active de cas*) ;
- **les personnes atteintes de diabète déjà prises en charge** et résidant dans un pays fortement endémique pour la tuberculose (>100 cas pour 100 000 habitants) seront informées du risque accru de tuberculose et de récurrence de la tuberculose qu'elles encourent et apprendront à reconnaître les signes et symptômes de la maladie. Ceci est particulièrement important pour les personnes appartenant aux groupes les plus à risque comme les fumeurs ou les personnes présentant une hyperglycémie non contrôlée. Il leur sera demandé de se rendre à l'hôpital ou de consulter leur médecin si elles pensent avoir une tuberculose (*recherche passive de cas*).

5.3 Comment dépister une tuberculose chez les patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqué ?

Nous recommandons d'utiliser l'algorithme figurant sur la page suivante en **Figure 5.1**.

Il convient tout d'abord de demander aux personnes atteintes de diabète nouvellement diagnostiqué et enregistrées dans un centre du diabète si elles sont déjà sous traitement antituberculeux. Si oui, elles seront enregistrées comme « cas de tuberculose », leur prochain rendez-vous au centre antituberculeux est vérifié et des mesures appropriées de contrôle de l'infection sont adoptées.

Si la personne atteinte de diabète nouvellement diagnostiqué n'est pas sous traitement antituberculeux, il convient de lui demander si elle a des symptômes de tuberculose. Ces symptômes comprennent toux depuis au moins deux semaines, perte de poids inexpliquée, fièvre et sueurs nocturnes. Il convient aussi de vérifier la présence d'autres signes et symptômes comme une inflammation des ganglions au niveau de la nuque (adénopathie cervicale) qui peuvent indiquer une tuberculose extra-pulmonaire.

Si les ressources le permettent, une radiographie pulmonaire sera envisagée chez les personnes atteintes de diabète nouvellement diagnostiqué, indépendamment des signes et symptômes présentés. La radiographie pulmonaire a l'avantage d'être plus sensible pour un diagnostic de tuberculose que le dépistage des symptômes de tuberculose.

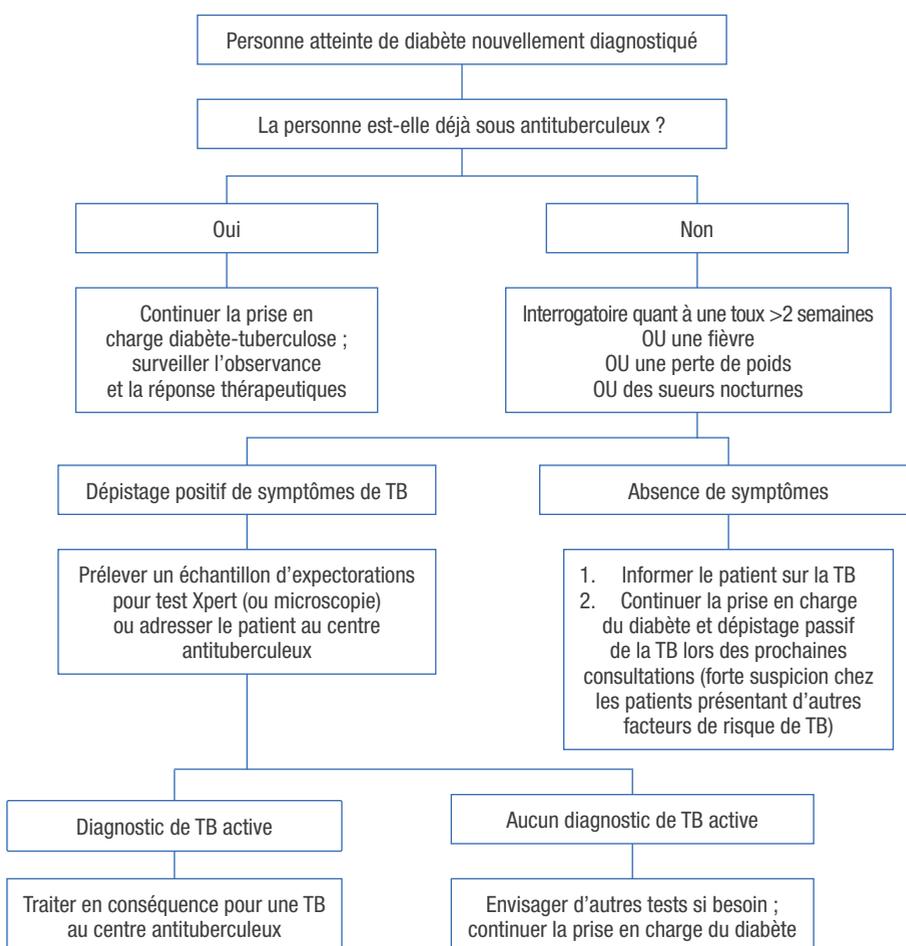
En cas de signes ou symptômes évocateurs de tuberculose ou si la radiographie pulmonaire montre une atteinte du parenchyme pulmonaire évocatrice de tuberculose, le patient est alors considéré comme un « cas présumé de tuberculose ». Ses échantillons d'expectorations seront transportés vers le centre antituberculeux / laboratoire afin de réaliser un test Xpert MTB/RIF, ou le patient sera adressé au centre antituberculeux pour des examens complémentaires. Dans ce cas, des mécanismes doivent être mis en place afin de s'assurer que le patient arrive bien au centre antituberculeux et que les résultats des tests réalisés sont communiqués au personnel du centre du diabète.

Au centre antituberculeux, le test de première ligne sur échantillons d'expectorations ou autres recommandé par l'OMS est le test Xpert MTB/RIF. Si ce test n'est pas disponible, un examen microscopique des frottis d'expectorations sera réalisé.

5.4 Les patients diabétiques doivent-ils faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose latente ?

L'OMS ne recommande pas actuellement de dépister l'infection tuberculeuse latente au centre du diabète. Les présentes recommandations vont également dans ce sens.

Figure 5.1 : Algorithme de dépistage de la tuberculose chez les personnes atteintes de diabète nouvellement diagnostiqué dans un pays à forte prévalence de tuberculose (>100 cas pour 100 000 habitants)



6 Prise en charge du diabète au cours du traitement antituberculeux

6.1 Résumé

La prise en charge du diabète au cours du traitement antituberculeux a pour objectif d'améliorer les résultats du traitement antituberculeux et de réduire les taux de mortalité et de morbidité liés au diabète. Les mesures clés reposent sur l'optimisation du contrôle glycémique (conseils alimentaires et traitements médicamenteux) et sur la réduction du risque de maladies cardiovasculaires. La metformine est le traitement hypoglycémiant oral de référence pour les patients atteints de tuberculose. Les dérivés des sulfonylurées peuvent être utilisés comme traitement adjuvant ou chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de metformine, bien que les interactions médicamenteuses avec la rifampicine limitent leur utilisation. L'insuline est efficace chez les patients présentant une hyperglycémie grave, mais elle est associée à plusieurs inconvénients qui limitent son utilisation dans les centres de santé périphériques. Au cours des deux à huit premières semaines du traitement antituberculeux, il est préférable de prendre en charge les patients contagieux au centre antituberculeux. Les consultations au centre du diabète doivent être limitées ou reportées autant que possible, afin de prévenir la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* au sein de l'établissement. L'évaluation du risque cardiovasculaire sera envisagée chez les patients atteints de diabète, des conseils seront donnés et on prescrira si nécessaire des antihypertenseurs, des hypolipémiants et des antiagrégants plaquettaires afin de réduire le taux de mortalité et la morbidité cardiovasculaires précoce et à long terme. L'aspirine et les statines seront envisagées à un stade précoce chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Il convient de recommander aux patients d'adopter une bonne hygiène de vie.

6.2 Quels sont les objectifs et les principes de la prise en charge du diabète ?

La prise en charge du diabète cherche à réduire les complications à court et long terme comme les maladies cardiovasculaires, les troubles oculaires et les amputations du pied. Cette prise en charge repose principalement sur des conseils d'hygiène de vie (alimentation, perte de poids, activité physique, désaccoutumance au tabac, éviter l'abus d'alcool), un traitement hypoglycémiant, des mesures visant à réduire le risque de maladies cardiovasculaires et les complications associées (antihypertenseurs, hypolipémiants et antiagrégants plaquettaires si indiqués), et la prise en charge des complications particulières comme le pied diabétique et les troubles oculaires.

6.3 Ces objectifs et principes s'appliquent-ils à la prise en charge des personnes atteintes à la fois de diabète et de tuberculose ?

Chez les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose, la priorité est de traiter la tuberculose tout en contrôlant la glycémie. Le diabète, et plus particulièrement lorsqu'il est mal contrôlé, est associé à des résultats défavorables du traitement antituberculeux. Certaines données suggèrent qu'un meilleur contrôle de la glycémie permet d'obtenir de meilleurs résultats du traitement antituberculeux. Il a également été montré qu'une mauvaise hygiène de vie (par exemple le tabagisme) peut accroître le risque de mortalité de manière significative.

Certains facteurs seront pris en compte pour ces patients:

- L'inflammation associée à la tuberculose peut être à l'origine d'une « hyperglycémie induite par le stress » transitoire, qui peut être importante mais qui s'améliore habituellement sous traitement antituberculeux. En cas de glycémie élevée, un traitement sera prescrit afin de garantir un résultat optimal du traitement antituberculeux.
- La priorité est donnée à la bonne instauration du traitement antituberculeux et à l'optimisation du contrôle glycémique.

- Le traitement concomitant du diabète et de la tuberculose est associé à un plus grand nombre de comprimés à prendre, à une toxicité avec des effets indésirables communs et à des interactions médicamenteuses.
- Il n'est pas recommandé d'orienter les patients tuberculeux vers un centre de prise en charge du diabète aux phases initiales du traitement antituberculeux en raison du risque de transmission de *M. tuberculosis* au personnel soignant ou aux autres patients du centre. Les patients atteints de tuberculose pharmaco-sensible ne sont généralement plus contagieux après deux semaines d'un traitement efficace et ne le sont presque plus du tout après deux mois. Ce délai peut être plus long pour les patients atteints de TB-MR ou de TB-RR. Des consultations régulières avec un diabétologue peuvent être requises en cas de glycémie élevée.

6.4 À quel professionnel de santé la prise en charge du diabète revient-elle pour les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose ?

Patients atteints de diabète suivis au centre du diabète chez qui un diagnostic de tuberculose a été établi

La prise en charge et le traitement du diabète se font au centre du diabète. Toutefois, afin de limiter le risque éventuel de transmission de *M. tuberculosis*, il convient d'éviter toute consultation au centre du diabète au cours des deux premières semaines voire même, si possible, des deux premiers mois du traitement antituberculeux. Ces consultations peuvent se faire à distance et les médicaments seront remis en prenant le moins de risque possible.

Patients diagnostiqués tuberculeux dans un centre antituberculeux et déjà connus comme diabétiques

Au cours des deux premiers mois du traitement antituberculeux, la prise en charge du diabète pourra être effectuée par le personnel du centre antituberculeux, de préférence conjointement avec le diabétologue. Après ces deux mois, la prise en charge et le traitement du diabète pourront se faire au centre du diabète.

Patients atteints de tuberculose pris en charge au centre antituberculeux et chez qui un diagnostic de diabète est découvert (nouveau cas)

La prise en charge initiale du diabète se fera de préférence au centre antituberculeux. Pour les patients symptomatiques atteints d'une forme grave de diabète non contrôlé, l'avis du diabétologue sera sollicité mais le transfert des soins au centre du diabète sera de préférence reporté, tout du moins pendant les deux premières semaines, période après laquelle le risque de contagion est minime. La formation et l'expertise du personnel, la disponibilité en traitements antidiabétiques et en glucomètres, l'accès à un laboratoire disposant des ressources nécessaires au dosage de la glycémie orienteront le type de prise en charge du diabète à mettre en place au centre antituberculeux.

6.5 Quelle est la valeur cible du contrôle glycémique chez un patient atteint à la fois de diabète et de tuberculose et quelle surveillance adopter ?

Valeurs cibles du contrôle glycémique sous traitement antituberculeux

La valeur cible acceptée dans le cadre du contrôle glycémique des patients atteints de diabète est un taux d'HbA1c <7 % (53 mmol/mol). Ce taux peut être difficile à atteindre sous traitement antituberculeux, tout particulièrement au cours des deux premiers mois lorsque la tuberculose peut provoquer une hyperglycémie induite par le stress, ainsi qu'en cas de diabète grave ou de longue date et lorsque les ressources sont limitées. Les avantages, les risques éventuels et le coût des efforts supplémentaires mis en place dans le cadre d'un contrôle glycémique plus strict visant à atteindre les taux cibles sont actuellement méconnus. Les données sont encore moins nombreuses pour les taux cibles de la glycémie à jeun. Toutefois, certaines données provenant de situations autres suggèrent qu'un contrôle glycémique adéquat est important en cas de glycémie à jeun ou de taux d'HbA1c élevé(e) chez les patients présentant une hyperglycémie induite par le stress.

Les présentes recommandations préconisent d'essayer d'obtenir un taux cible stable d'HbA1c <8 % ou une glycémie à jeun <10 mmol/l (180 mg/dl) sous traitement antituberculeux (se référer au **Tableau 6.1**), conformément aux taux cibles relatifs à la prise en charge du diabète chez les patients atteints de comorbidités significatives.

Tableau 6.1 :Taux cibles du contrôle glycémique sous traitement antituberculeux

<i>Dosage</i>	<i>Taux cibles</i>
Glycémie (capillaire) à jeun	<10 mmol/l (<180 mg/dl)
HbA1c	<8 %

Surveillance de la glycémie sous traitement antituberculeux

Sous traitement antituberculeux, il est préférable de surveiller la glycémie à jeun. Le dosage de l'HbA1c est possible mais il n'est généralement pas renouvelé dans les deux à trois mois suivant l'instauration du traitement antidiabétique. La fréquence de la surveillance dépend de la gravité du diabète. En cas de diabète léger (par ex. taux d'HbA1c initial <8 %), le dosage de la glycémie ou de l'HbA1c peut être renouvelé après 3 mois. Pour les cas les plus graves (par ex. taux d'HbA1c >10 %), le dosage de la glycémie à jeun peut être réalisé plus régulièrement, par exemple toutes les semaines ou toutes les deux semaines, jusqu'à obtention d'un taux correct. Si le dosage de la glycémie à jeun ne peut être réalisé car le patient s'est rendu au centre sans être à jeun, un dosage de la glycémie post-prandiale est alors possible avec une glycémie cible <11,1 mmol/l (<200 mg/dl). En cas d'administration d'insuline, le patient prendra lui-même en charge le contrôle de sa glycémie.

6.6 Quels sont les agents hypoglycémisants à utiliser chez les patients atteints de tuberculose ?

L'expérience documentée en matière de traitement du diabète chez les patients atteints de tuberculose se limite principalement à trois types de médicaments : metformine, dérivés des sulfonylurées et insuline. Ces trois types de médicaments sont aussi les plus accessibles. Nous en donnons une description ci-après.

Les antidiabétiques plus récents comme les traitements à base d'incrétine (agonistes du récepteur du GLP-1 et inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) et les inhibiteurs de SGLT2, ne sont habituellement pas disponibles dans les pays dotés de ressources limitées et ne seront donc pas évoqués dans ce guide.

Les caractéristiques essentielles de ces trois médicaments sont détaillées dans le **Tableau 6.2**.

Tableau 6.2 : Hypoglycémiant couramment utilisés dans la prise en charge du diabète chez les patients atteints de tuberculose

<i>Caractéristiques</i>	<i>Metformine</i>	<i>Dérivés des sulfonylurées</i>	<i>Insuline</i>
Choix du médicament	Premier choix	Adjuvants À utiliser en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine	À utiliser si les taux cibles d'HbA1c ou de la glycémie à jeun ne peuvent pas être atteints ou en cas d'hyperglycémie symptomatique
Risque d'hypoglycémie	Non	Oui	Oui
Dose initiale (x1/jour = une fois par jour ; x2/jour = deux fois par jour)	500 mg x1/jour ou x2/jour, dose maximale 2 000 mg/jour	Gliclazide 40–80 mg x1/jour Glibenclamide 2,5–5 mg x1/jour Glimépiride 1–2 mg x1/jour Glipizide 5 mg x1/jour	10 unités d'insuline basale par jour pour commencer
Interaction avec la rifampicine	Non pertinent sur le plan clinique	Oui, 30–80 % d'efficacité en moins avec la rifampicine	Aucune
Principaux effets indésirables	Gastro-intestinaux Acidose lactique	Hypoglycémie	Hypoglycémie
Utilisation en cas de troubles de la fonction rénale (DFG = débit de filtration glomérulaire)	Ajustement posologique si DFG estimé <45 ml/min Contre-indication si DFG estimé <30 ml/min*	Risque accru d'hypoglycémie Préférence pour le gliclazide	Peut être administrée sans aucun danger
Événements cardiovasculaires	Bénéfices reconnus	Neutre	Neutre

*Si la mesure du DFG estimé est impossible, l'administration de metformine est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles rénaux avérés sans l'accord du médecin traitant.

Metformine :

Il s'agit de l'hypoglycémiant de premier choix recommandé en cas de diabète de type 2, y compris chez les patients atteints de tuberculose. Les avantages qui lui sont associés sont les suivants : vaste expérience d'utilisation, très faible risque d'hypoglycémie, efficacité, faible coût, effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires, aucune interaction avec la rifampicine, bénéfice éventuel sur la tuberculose même. Ses deux inconvénients principaux sont des effets indésirables gastro-intestinaux et plus rarement le développement d'une acidose lactique qui peut être fatale si elle n'est pas diagnostiquée et traitée.

En cas de ressources limitées, il est difficile de diagnostiquer l'acidose lactique. Ce trouble doit donc faire l'objet d'une suspicion chez tout patient atteint de diabète et de tuberculose sous metformine dont l'état se détériore au cours du traitement antituberculeux. La dose initiale de 500 mg x1/jour ou x2/jour peut être augmentée à 1 000 mg x2/jour ou à 500 mg x2/jour pour les patients dont la clairance rénale (DFG estimé) est inférieure à 50 ml/min.

Dérivés des sulfonylurées :

Ce sont des agents hypoglycémiant de second choix qui peuvent être utilisés en « traitement adjuvant » de la metformine en cas d'inefficacité d'une monothérapie par metformine ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine. Les dérivés des sulfonylurées les plus fréquemment utilisés sont le gliclazide, le glibenclamide, le glimépiride et le glipizide. Les deux inconvénients principaux sont : a) risque d'hypoglycémie et b) interactions fortes avec la rifampicine qui varient grandement d'un individu à un autre mais qui entraînent une perte d'efficacité de 30 % à 80 %.

Insuline :

Il s'agit du troisième choix de traitement, sauf pour les patients hospitalisés ou ceux qui étaient déjà sous insulinothérapie avant le diagnostic de tuberculose. L'insuline est indiquée en cas d'hyperglycémie grave (par exemple, taux d'HbA1c >10 % ou glycémie à jeun >15 mmol/l [>270 mg/dl]) ou si les taux cibles du contrôle glycémique ne peuvent être atteints sous metformine et autres médicaments par voie orale. En milieu doté des ressources nécessaires, l'administration d'insuline est habituellement associée au contrôle de la glycémie par le patient lui-même à l'aide d'un glucomètre.

6.7 Quelles mesures prendre pour les patients chez qui un diagnostic de tuberculose est établi au centre du diabète ?

Les étapes suivantes doivent être respectées :

- Le patient sera adressé au centre antituberculeux pour l'instauration du traitement antituberculeux. L'administration de ce traitement et la surveillance du patient seront réalisées dans ce centre antituberculeux jusqu'à la fin du traitement.
- Toute consultation au centre du diabète sera évitée pendant la phase intensive du traitement antituberculeux (deux premiers mois). En cas de contrôle difficile du diabète, il convient de solliciter l'avis du personnel du centre du diabète sans pour autant y envoyer le patient. Si le patient doit impérativement se rendre au centre du diabète pendant la phase intensive du traitement antituberculeux, il faudra qu'il porte un masque chirurgical.
- Avant d'envoyer le patient au centre antituberculeux :
 - Mesurer la glycémie (HbA1c ou glycémie à jeun) et envisager d'intensifier le traitement antidiabétique (par exemple, augmentation des doses) au moment du diagnostic de tuberculose.
 - Si le patient est sous metformine, continuer le traitement. Si le patient est sous tout autre hypoglycémiant oral, envisager un changement de traitement pour lui prescrire de la metformine, puisque cette dernière n'entraîne aucune interaction avec la rifampicine.
 - Donner des conseils au patient pour qu'il modifie ses habitudes alimentaires.
 - Si non encore prescrite, de l'aspirine sera administrée aux patients atteints de maladies cardiovasculaires avérées ou ayant des antécédents de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC).
 - Veiller à ce que le patient comprenne bien que la tuberculose est une maladie curable et lui expliquer les mesures visant à contrôler et prévenir l'infection.

6.8 Quelles mesures prendre pour les patients atteints de tuberculose chez qui un diagnostic nouveau de diabète est établi au centre antituberculeux ou qui sont déjà sous traitement antidiabétique ?

Les étapes suivantes doivent être respectées :

- Contrôle de la glycémie par dosage de l'HbA1c ou de la glycémie à jeun. Ce dosage sera si possible réalisé au centre antituberculeux. Si le dosage doit être réalisé au centre du diabète ou dans un centre généraliste, il est préférable de le reporter après un minimum de deux semaines voire de deux mois de traitement antituberculeux. Les conseils à donner aux patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqué ou à ceux déjà sous traitement antidiabétique sont détaillés dans le **Tableau 6.3**.
- Prendre note du statut de fumeur ou de non-fumeur du patient et accompagner les patients fumeurs dans la désaccoutumance au tabac.
- Déceler tout antécédent de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, maladies artérielles périphériques). En présence d'antécédents, instaurer / continuer le traitement par aspirine à faibles doses (75–150 mg une fois par jour).
- Après 8 semaines (à la fin de la phase intensive initiale du traitement antituberculeux pour une tuberculose pharmaco-sensible), mesurer la tension artérielle et instaurer / augmenter les doses du traitement antihypertenseur en cas de pression systolique ≥ 140 mmHg et/ou de pression diastolique ≥ 90 mmHg (en raison d'interactions éventuelles avec la rifampicine).
- Après 8 semaines (à la fin de la phase intensive initiale du traitement antituberculeux pour une tuberculose pharmaco-sensible), instaurer / continuer le traitement par statine si le patient est âgé >40 ans ou s'il présente une maladie cardiovasculaire.

Tableau 6.3 : Contrôle de l'HbA1c ou de la glycémie à l'instauration du traitement antituberculeux

<i>Dosage de l'HbA1c ou de la glycémie à jeun à l'instauration du traitement antituberculeux</i>	<i>Patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqué</i>	<i>Patients déjà sous traitement antidiabétique</i>
Taux d'HbA1c <8 % ou glycémie à jeun <10,0 mmol/l (180 mg/dl)	Aucune autre mesure immédiate requise ; nouveau dosage de la glycémie à 2 mois puis de nouveau à la fin du traitement antituberculeux	Aucune autre mesure requise ; le patient continue de recevoir son traitement antidiabétique habituel
Taux d'HbA1c ≥ 8 mais inférieur à 10 % ou glycémie à jeun ≥ 10 mmol/l (180 mg/dl) mais inférieure à 15 mmol/l (270 mg/dl)	Commencer un traitement par metformine 500 mg une fois par jour, réévaluer deux semaines plus tard et augmenter la dose à 500 mg deux fois par jour ou adresser le patient à un spécialiste en l'absence d'amélioration du contrôle glycémique	Intensifier le traitement hypoglycémiant et réévaluer une à deux semaines plus tard
Taux d'HbA1c ≥ 10 % ou glycémie à jeun ≥ 15 mmol/l (270 mg/dl)	Commencer un traitement par metformine 500 mg deux fois par jour, et demander l'avis d'un spécialiste	Demander l'avis d'un spécialiste et envisager d'hospitaliser le patient pour un meilleur contrôle glycémique

6.9 Comment prévenir et/ou contrôler une hypoglycémie ?

Les patients sous sulfonylurées ou insuline sont à risque d'hypoglycémie. Ces patients et leur famille doivent être informés des risques et symptômes de l'hypoglycémie. Il est déconseillé aux patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose de jeuner en période de Ramadan en raison du risque accru d'hypoglycémie ou de détérioration du contrôle glycémique.

En cas d'hypoglycémie grave avec glycémie plasmatique $<2,6$ mmol/l (50 mg/dl), il convient de boire de l'eau sucrée ou de consommer des aliments riches en glucose (biscuits ou morceaux de sucre). Si le patient est inconscient, il convient de lui administrer 20-50 ml de solution glucosée à 50 % par voie intraveineuse dans les 1 à 3 minutes suivant la perte de connaissance, si possible. Après résolution des symptômes, la glycémie sera de nouveau vérifiée.

6.10 Comment le risque cardiovasculaire est-il évalué et pris en charge ?

Les maladies cardiovasculaires artérioscléreuses, dont l'infarctus du myocarde, l'AVC et les maladies artérielles périphériques, représentent les principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes diabétiques. Il est donc important d'évaluer et de prendre en charge le risque cardiovasculaire chez ces patients. L'évaluation du risque cardiovasculaire repose sur quatre mesures possibles :

- Conseils relatifs à l'hygiène de vie (perte de poids, activité physique, désaccoutumance au tabac, réduction de la consommation d'alcool)
- Traitement antihypertenseur
- Traitement hypolipémiant (statines)
- Traitement par antiagrégant plaquettaire (aspirine)

Les objectifs, les interventions requises et les facteurs à prendre en compte chez les patients diabétiques atteints de tuberculose sont détaillés dans le **Tableau 6.4**.

Tableau 6.4: Risque de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose

<i>Risque cardiovasculaire</i>	<i>Objectif</i>	<i>Interventions</i>	<i>Facteurs à prendre en compte chez les patients atteints de tuberculose</i>
Tabagisme	Désaccoutumance au tabac	Aide à la désaccoutumance au tabac	Pertinent pour la réussite du traitement antituberculeux
Obésité	Indice de masse corporelle >23 (patients asiatiques) ou >25 (autres patients) kg/m ²	Accompagnement et conseils (alimentation, activité physique)	Prise de poids fréquente (environ 10 %) suite à l'instauration du traitement antituberculeux
Consommation excessive d'alcool	Éviter toute consommation d'alcool sous traitement antituberculeux	Accompagnement et conseils	Risque de troubles hépatiques associé à la prise d'antituberculeux
Hypertension	<140/90 mmHg	Traitement antihypertenseur	La rifampicine diminue l'efficacité de certains antihypertenseurs (inhibiteurs calciques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) Aucune interaction avec le thiazide (diurétique)
Hyperlipidémie	LDL <2,6 mmol/l (100 mg/dl)	Statines : - pour les patients >40 ans - pour les patients avec antécédents de maladies cardiovasculaires	La rifampicine diminue l'efficacité de la plupart des statines
Maladie cardiovasculaire avérée (antécédents d'infarctus du myocarde, AVC, maladie artérielle périphérique)	Prophylaxie secondaire	Aspirine 80–100 mg par jour Statine (simvastatine 20–40 mg par jour ou pravastatine 40–80 mg par jour)	Risque d'hémorragies avec hémoptysie

6.11 Le risque cardiovasculaire doit-il être évalué et pris en charge au cours du traitement antituberculeux chez les patients atteints de diabète nouvellement diagnostiqué ?

- **Au moment du diagnostic de tuberculose**, l'instauration du traitement antituberculeux et le contrôle de la glycémie priment sur l'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire. Ainsi, au moment du diagnostic, les seules préoccupations sont l'administration d'aspirine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires avérées et l'accompagnement et les conseils aux patients en matière de désaccoutumance au tabac et de réduction de la consommation d'alcool.
- **Une fois la phase intensive initiale du traitement antituberculeux terminée (8 semaines)**, il convient d'aider les patients à modifier leur hygiène de vie et un traitement antihypertenseur ou un traitement par statine peut être administré tel qu'indiqué (**Tableau 6.4**).
- **Une fois le traitement antituberculeux terminé**, il convient d'informer les patients de la nécessité de poursuivre les soins relatifs au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Les patients doivent aussi être envoyés à un centre du diabète ou à un autre centre de soins plus généraliste pour la poursuite du suivi et du traitement. Les patients atteints à la fois de tuberculose et de diabète sont à plus grand risque de rechute de tuberculose. Des instructions leur seront fournies en cas de nouvelle apparition de symptômes tels que toux, fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids, pour qu'ils consultent sans attendre.

6.12 Comment prendre en charge le diabète en cas de tuberculose associée à une infection par le VIH ?

Certains points méritent une attention particulière en matière de prise en charge des patients tuberculeux séropositifs et diabétiques (se référer au **Tableau 6.5**). Le risque d'interactions médicamenteuses est encore plus élevé chez ces patients et les profils de toxicité et les effets indésirables peuvent être communs aux médicaments contre le VIH, la tuberculose et le diabète.

Tableau 6.5: Attention particulière en cas de prise en charge concomitante d'une infection par le VIH, d'un diabète et d'une tuberculose

<i>Problème</i>	<i>Attention particulière</i>	<i>Action</i>
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) associé à la tuberculose	Des corticoïdes peuvent être administrés en cas d'IRIS, ce qui peut accroître l'hyperglycémie	Surveiller la glycémie et administrer un traitement hypoglycémiant en cas d'indication
Interactions médicamenteuses	De nombreux antirétroviraux ont un impact négatif sur le métabolisme des agents hypoglycémiants, des statines, des agents antihypertenseurs et des antiagrégants plaquettaires La rifampicine accélère le métabolisme de la plupart des antirétroviraux Le dolutégravir diminue le métabolisme de la metformine	Demander l'avis d'un spécialiste quant aux interactions médicamenteuses entre les différents antirétroviraux (www.hiv-druginteractions.org) Privilégier le raltégravir / dolutégravir (double dose) ou l'éfavirenz (dose standard) ; éviter les inhibiteurs de la protéase Réduire la dose de metformine de 50 %

6.13 Quelles mesures doivent être prises à la fin du traitement antituberculeux ?

Le patient sera tenu informé des points suivants à la fin du traitement antituberculeux :

- nécessité de continuer le traitement et la surveillance du diabète
- risque accru et prise en charge des maladies cardiovasculaires
- risque accru de rechute de la tuberculose et conduite à tenir en cas de nouvelle apparition de toux, fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids.

Il convient de faire le maximum pour que le patient soit adressé dans un centre approprié afin de poursuivre la prise en charge du diabète.

7 Prise en charge de la tuberculose chez les patients atteints de diabète

7.1 Résumé

Les schémas thérapeutiques standards recommandés en cas de tuberculose pharmaco-sensible ou pharmaco-résistante restent les mêmes que le patient soit ou non atteint de diabète puisqu'aucune donnée n'a pour l'heure démontré l'efficacité d'une approche alternative. La posologie est journalière, indépendamment de la phase de traitement (initiale ou de continuation). Lorsqu'une personne diabétique est diagnostiquée tuberculeuse, que ce soit dans un centre antituberculeux ou dans un centre du diabète, le traitement sera toujours administré, supervisé et surveillé au centre antituberculeux où les médicaments sont disponibles et où les professionnels de santé sont formés à la prise en charge de la maladie et aux soins à prodiguer. Le diabète étant associé à un risque accru de tuberculose pharmaco-résistante et à de moins bons résultats sous traitement antituberculeux, la résistance sera recherchée au moment de l'instauration du traitement (par Xpert MTB/RIF) ainsi qu'en cas d'échec thérapeutique ou de rechute après la fin du traitement.

7.2 Quels sont les objectifs et les principes du traitement de la tuberculose ?

Les objectifs du traitement antituberculeux chez un patient diabétique ou non diabétique sont les suivants :

- Guérir le patient et améliorer sa qualité de vie et sa productivité
- Prévenir le décès du patient et les séquelles
- Prévenir toute rechute de la maladie
- Réduire le risque de transmission de *Mycobacterium tuberculosis*
- Prévenir le développement et la transmission de résistance aux antituberculeux

7.3 Tuberculose pharmaco-sensible

Cette forme de tuberculose est sensible aux principaux médicaments de première ligne. Près de 95 % des patients atteints de tuberculose présentent cette forme de la maladie.

Quels sont les principaux antituberculeux de première ligne et quels principes régissent leur utilisation ?

Il existe quatre antituberculeux de première ligne principaux (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol). L'isoniazide dispose de la plus forte activité bactéricide et permet d'éliminer une grande quantité de bacilles au cours des premiers jours de chimiothérapie. La rifampicine dispose également d'une bonne action bactéricide. Avec ces deux médicaments puissants, la plupart des patients tuberculeux ne sont plus contagieux après deux semaines de traitement. La rifampicine est également active contre les bacilles semi-latents. Il s'agit donc d'un bon agent stérilisant qui est efficace dans la prévention des rechutes. Le pyrazinamide est un autre agent de stérilisation essentiel qui élimine les bacilles protégés par le milieu acide à l'intérieur des cellules et des macrophages. Cet agent est très efficace les deux premiers mois du traitement mais son bénéfice est limité au-delà de cette période. Il n'est donc pas utilisé après la phase initiale de traitement. L'éthambutol est principalement utilisé afin de prévenir l'émergence de résistances aux trois autres antituberculeux de première ligne.

Le traitement de la tuberculose se compose toujours d'une *phase intensive*, au cours de laquelle les bacilles en pleine croissance et les bacilles semi-latents sont éliminés, et d'une *phase de continuation* au cours de laquelle les bacilles restants sont éliminés. Les quatre antituberculeux de première ligne principaux (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) sont utilisés lors de la phase intensive. En début de phase d'entretien, le nombre de bacilles est faible et le risque de sélection de mutants résistants est également faible ; seuls la rifampicine et l'isoniazide sont donc utilisés.

Quel est le traitement standard des patients diabétiques atteints de tuberculose pharmaco-sensible et comment est-il administré ?

Patients atteints de tuberculose nouvellement diagnostiquée : le schéma thérapeutique de six mois à base de rifampicine (2RHZE/4RH) est recommandé pour le traitement des patients atteints de tuberculose pharmaco-sensible ou présumée pharmaco-sensible nouvellement diagnostiquée. La phase intensive initiale de deux mois repose sur l'administration d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthambutol. La phase d'entretien de quatre mois repose sur l'administration de deux de ces antituberculeux uniquement, généralement l'isoniazide et la rifampicine, de préférence sous observation directe.

Patients atteints de tuberculose préalablement traitée : selon le profil de susceptibilité aux antituberculeux (qui doit être établi pour tout patient), le schéma thérapeutique standard de six mois à base de rifampicine (2RHZE/4RH) peut être renouvelé en l'absence de documentation de résistance.

Patients atteints d'autres formes de tuberculose : certains experts recommandent un traitement de 9 à 12 mois en cas de méningite tuberculeuse, au vu du risque élevé de handicap et de mortalité. Ces derniers recommandent également un traitement de 9 mois en cas de tuberculose ostéoarticulaire en raison des difficultés liées à l'évaluation de la réponse thérapeutique. Un traitement adjuvant par corticoïdes est recommandé en cas de méningite tuberculeuse et de péricardite tuberculeuse. Un contrôle plus fréquent de la glycémie est alors nécessaire en raison des effets néfastes des stéroïdes sur le métabolisme du glucose.

Tuberculose associée à une infection par le VIH : les mêmes schémas thérapeutiques s'appliquent, mais certains experts recommandent un traitement de 9 à 12 mois. Un contrôle plus fréquent de la glycémie est nécessaire en cas d'administration d'un traitement adjuvant par corticoïdes afin de prévenir ou de prendre en charge un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) associé à la tuberculose chez les patients atteints de diabète.

Posologies : Les médicaments principaux et les posologies recommandées en fonction du poids du patient sont détaillés dans le **Tableau 7.1**.

Tableau 7.1 : Posologies recommandées pour les antituberculeux de première ligne chez l'adulte atteint de diabète

<i>Médicaments</i>	<i>Abréviations</i>	<i>Posologies journalières recommandées</i>	
		<i>Posologie (extrêmes) en mg/kg</i>	<i>Maximum</i>
Isoniazide	H	5 (4–6)	300
Rifampicine	R	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	Z	25 (20–30)	-
Ethambutol	E	15 (15–20)	-

Certains programmes nationaux de lutte contre la tuberculose recommandent pourtant une administration trois fois par semaine lors de la phase de continuation, mais cela entraîne un risque de résistance acquise à la rifampicine que les patients soient ou non atteints de diabète. **Les doses doivent donc être administrées QUOTIDIENNEMENT tant à la phase intensive qu'à la phase de continuation.**

Standardisation des posologies par catégories de poids et par associations à dose fixe :

Pour faciliter l'approvisionnement, la distribution et l'administration des traitements aux patients, la posologie quotidienne est habituellement standardisée en fonction de trois catégories de poids (30–39 kg, 40–55 kg et plus de 55 kg).

L'administration d'associations à dose fixe est préférée aux préparations séparées car cela permet de limiter le développement des résistances, les erreurs de prescription sont moins fréquentes et l'observance thérapeutique en est améliorée. **Le Tableau 7.2** détaille l'administration du traitement par associations à dose fixe en fonction des catégories de poids.

Tableau 7.2 : Nombre de comprimés de l'association à dose fixe à donner quotidiennement aux adultes atteints de tuberculose pharmaco-sensible par catégorie de poids et contenu des comprimés

<i>Mois de traitement</i>	<i>Médicaments</i>	<i>Nombre de comprimés de l'association à dose fixe à prendre quotidiennement</i>		
		<i>30–39 kg</i>	<i>40–55 kg</i>	<i>>55 kg</i>
1 – 2 Phase intensive	RHZE (R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg, E 275 mg) Comprimés combinés	2	3	4
3 – 6 Phase de continuation	RH (R 150 mg, H 75 mg) Comprimés combinés	2	3	4

H = isoniazide ; R = rifampicine ; Z = pyrazinamide ; E = éthambutol

Kits de traitement destinés au patient : certains programmes nationaux de lutte contre la tuberculose ont recours aux kits patients. Chaque kit contient l'intégralité des doses pour un cycle complet de traitement pour un patient. Le patient est ainsi rassuré puisqu'il sait que ses médicaments seront disponibles pendant toute la durée de son traitement. Les professionnels de santé ont ainsi accès à tous les médicaments nécessaires, aux doses et quantités nécessaires, dans une seule et même boîte.

Supervision du traitement et administration du traitement directement observé (TDO) :

À l'instauration du traitement, il convient d'expliquer aux patients ce qu'est la tuberculose et de les sensibiliser à l'observance thérapeutique. Les médicaments administrés lors de la phase intensive initiale et de la phase de continuation, en association à dose fixe, doivent être dispensés selon la technique du traitement directement observé (TDO) : une personne sera présente lorsque le patient prend ses médicaments.

Le TDO relève de la responsabilité de volontaires / professionnels de santé qualifiés plutôt que d'un membre de la famille. Lorsqu'un système de communication vidéo est disponible et peut être mis en place entre un professionnel de santé et le patient, une stratégie de traitement observé par vidéo peut remplacer la stratégie TDO.

Remarque : les nouveaux patients sont des cas présumés de tuberculose pharmacosensible, à deux exceptions près :

- a) en cas de forte prévalence de résistance à l'isoniazide chez les nouveaux patients (donnée issue d'enquêtes de prévalence des résistances aux antituberculeux). Dans ce cas, le RHE est une alternative acceptable au RH lors de la phase d'entretien.
- b) après contact avéré avec un patient dont la tuberculose est pharmacorésistante. Le profil de résistance de ces patients est très probablement similaire à celui du patient index. Les tests de sensibilité aux antituberculeux doivent être réalisés avant l'instauration du traitement et le schéma thérapeutique initialement prescrit au patient s'appuiera sur les résultats des tests du patient index jusqu'à ce que les résultats de ses propres tests soient disponibles.

Où sont traités les patients diabétiques atteints de tuberculose ?

Les patients diabétiques atteints de tuberculose feront l'objet d'une prise en charge exclusive au centre antituberculeux au minimum pendant les deux premières semaines du traitement antituberculeux, voire jusqu'à la fin de la phase intensive initiale. Les patients éviteront, autant que possible, de se rendre au centre du diabète pendant cette période et les soins relatifs au diabète seront pris en charge par le personnel du centre antituberculeux. En cas d'hyperglycémie difficile à contrôler, un diabétologue se rendra au centre antituberculeux afin d'examiner le patient. La phase de continuation du traitement antituberculeux sera surveillée et entièrement effectuée au centre antituberculeux. Le patient n'étant à ce stade plus contagieux, la prise en charge du diabète peut être effectuée au centre du diabète.

Quelle surveillance pour les patients atteints de diabète traités pour une tuberculose pharmaco-sensible ?

Un système fonctionnel d'évaluation et de surveillance, qui s'appuie sur un enregistrement et une notification méticuleux des cas, est essentiel afin d'évaluer l'efficacité du traitement antituberculeux et la bonne conduite du programme de lutte antituberculeuse.

Le poids du patient sera vérifié tous les mois. Il est recommandé d'ajuster les doses en cas de variation du poids.

Il convient d'identifier rapidement et de prendre en charge les effets indésirables du traitement comme il se doit. Pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement (microscopie ou culture ou test moléculaire positif), la recherche de BAAR par microscopie des frottis d'expectorations est réalisée à la fin des mois de traitement 2, 5 et 6. Pour les autres formes de tuberculose, une surveillance clinique permet habituellement d'évaluer la réponse au traitement. Associée à un gaspillage des ressources, une radiographie pulmonaire régulière n'est pas nécessaire pour surveiller la réponse au traitement même si cet examen peut être utile à la fin des six mois de traitement.

Surveillance et signalement des effets indésirables :

La plupart des patients atteints de tuberculose ne connaissent aucun effet indésirable significatif sous traitement antituberculeux. Cependant, certains en développent et ils doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. Une surveillance par des examens de laboratoire réguliers n'est pas nécessaire. Les professionnels de santé apprendront aux patients à reconnaître les symptômes et/ou signes et les inciteront à signaler tout effet indésirable.

Les principaux effets indésirables des quatre antituberculeux de première ligne sont détaillés dans le **Tableau 7.3**. Certains peuvent être aggravés par un diabète ou par la prise d'antidiabétiques (voir ci-dessous).

Tableau 7.3 : Principaux effets indésirables des quatre antituberculeux essentiels, lien avec le diabète et suggestion de prise en charge

<i>Médicaments</i>	<i>Effets indésirables</i>	<i>Facteurs à prendre en compte en cas de diabète</i>	<i>Prise en charge</i>
Isoniazide	Neuropathie périphérique Hépatite	Aggravation possible en cas de diabète	Administration de pyridoxine Interrompre tous les traitements en cours
Rifampicine	Troubles gastro-intestinaux Hépatite Urines rouges	Aggravation possible sous metformine	Traitement symptomatique Interrompre tous les traitements en cours Rassurer le patient
Pyrazinamide	Arthralgie Hépatite	Une arthralgie et une toxicité hépatique peuvent être plus fréquentes en cas de diabète	Aspirine ou AINS Interrompre tous les traitements en cours
Ethambutol	Névrite optique	Aggravation possible en cas de rétinopathie diabétique	Interrompre tous les traitements en cours

AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens

Contrôle des expectorations par examen microscopique des frottis chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire nouvellement diagnostiquée :

Le diabète est un facteur de risque connu de retard de conversion des frottis d'expectorations à 2 mois ou à 5–6 mois. Cela peut-être dû aux raisons suivantes : i) la maladie en elle-même est associée à une certaine immunosuppression ; ii) mauvaise observance du traitement ; iii) mauvaise absorption des médicaments, par exemple en raison de vomissements ; iv) doses des antituberculeux inférieures aux recommandations ; v) guérison lente car le patient présente d'importantes lésions cavitaires et une charge bactérienne initiale élevée ; et vi) le patient peut avoir une tuberculose résistante aux antituberculeux de première ligne. D'autres raisons non liées au diabète peuvent jouer un rôle comme des antituberculeux de mauvaise qualité et la présence de bactéries non viables qui restent visibles à l'examen microscopique.

Microscopie positive à 2 mois :

Mesures à prendre :

Les professionnels de santé du programme de lutte contre la tuberculose vérifieront d'abord si des tests de sensibilité ont été réalisés en début de prise en charge par un test de diagnostic rapide, comme Xpert MTB/RIF ou LPA.

Si un test de sensibilité aux antituberculeux a été effectué et qu'un diagnostic de tuberculose pharmaco-sensible a été posé, il convient d'évaluer avec minutie l'accompagnement dont bénéficie le patient et la supervision mise en place. En cas d'accompagnement et de supervision sous-optimaux, des mesures seront prises pour y remédier. Le schéma thérapeutique de la phase d'entretien est prescrit (RH) mais l'examen microscopique des frottis d'expectorations sera renouvelé à 3 mois. En cas d'examen microscopique des frottis d'expectorations toujours positif à 3 mois, une culture des expectorations et un test de sensibilité aux antituberculeux seront demandés. L'objectif est ici de détecter une résistance aux antituberculeux sans attendre le cinquième mois pour modifier le traitement du patient afin de lui prescrire un traitement efficace.

Si aucun test de sensibilité aux antituberculeux n'a été effectué en début de prise en charge, un test Xpert MTB/RIF ou LPA sera demandé afin de déterminer s'il s'agit d'une TB-RR ou d'une TB-MR. En cas de TB-RR ou de TB-MR, le traitement du patient sera changé afin de recevoir celui adapté à une TB-MR. En cas d'absence de données confirmant une TB-RR ou une TB-MR, il convient de poursuivre la prise en charge telle que définie ci-dessus.

Microscopie positive à 5 ou 6 mois :

En cas de microscopie positive aux mois 5 ou 6, le patient est en échec thérapeutique.

Mesures à prendre :

Un échantillon d'expectorations est prélevé à des fins de culture et de test de sensibilité, la fiche de traitement est clôturée (résultat du traitement = échec thérapeutique) et une nouvelle fiche de traitement est ouverte (avec enregistrement du patient en tant que « patient traité après échec thérapeutique »). Une TB-MR peut être confirmée ou infirmée rapidement par tests moléculaires rapides (LPA ou Xpert MTB/RIF). Les résultats de ce tests de sensibilité peuvent ainsi orienter le choix du prochain schéma thérapeutique.

Enregistrement et notification des résultats du traitement standardisé en cas de tuberculose pharmaco-sensible

À la fin du cycle de traitement de chaque patient, les résultats du traitement seront notés sur la fiche de traitement ainsi que dans le registre des cas de tuberculose selon des définitions standards (se référer au **Tableau 7.4**). Si le patient est jugé guéri ou si l'on considère que son traitement a été terminé, il s'agit d'un succès thérapeutique et le patient est de nouveau adressé au centre du diabète pour la poursuite de ces soins.

Tableau 7.4 : Définitions des résultats thérapeutiques pour les patients atteints de tuberculose pharmaco-sensible

<i>Résultat</i>	<i>Définition</i>
Guérison	Patient atteint de tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement dont l'examen de crachats est négatif au frottis ou à la culture au cours du dernier mois de traitement et au moins à une autre occasion précédente.
Traitement terminé	Patient qui a terminé son traitement sans évidence d'échec MAIS dont on ne dispose pas du résultat des examens de crachats (frottis ou culture) du dernier mois de traitement et d'au moins à une occasion précédente soit parce que les tests n'ont pas été faits, soit que les résultats ne sont pas disponibles.
Échec thérapeutique	Patient dont l'examen de crachat (frottis ou culture) est positif à cinq mois ou plus tard au cours du traitement.
Décès	Patient décédé après son diagnostic de tuberculose et avant la fin théorique de son traitement, quelle que soit la cause.
Perdu de vue	Patient qui n'a pas commencé son traitement ou qui ne l'a pas pris pendant deux mois consécutifs ou plus.
Non évalué	Patient à qui aucun résultat thérapeutique n'a été attribué. Cette catégorie comprend les patients transférés à un autre centre pour y poursuivre leur chimiothérapie et ceux dont les résultats de traitement ne sont pas connus de l'unité chargée de la notification.
Succès thérapeutique	Somme des patients <i>guéris</i> et des patients <i>ayant terminé leur traitement</i>

Les patients chez qui une souche de tuberculose RR a été identifiée recevront un traitement de deuxième ligne. Afin de mesurer les résultats thérapeutiques, ces patients sont exclus de la cohorte principale des cas de tuberculose (cf. ci-dessous) et ils sont intégrés dans l'analyse de la cohorte concernée par le traitement antituberculeux de deuxième ligne. Si un traitement de deuxième ligne est impossible, le patient reste dans la cohorte principale et un des résultats thérapeutiques du **Tableau 7.4** lui est assigné.

Dans le cadre des programmes de lutte contre la tuberculose, le groupe de patients diagnostiqués et enregistrés au cours d'une période de temps spécifique (habituellement trois mois) est appelé « cohorte trimestrielle ». Les résultats thérapeutiques sont évalués dans cette cohorte, généralement trois mois après avoir estimé que le dernier patient a terminé le traitement. Cette analyse de cohorte des résultats thérapeutiques est un outil essentiel qui permet d'évaluer l'efficacité du programme aux niveaux périphérique, départemental, régional et national.

Ce type d'évaluation des programmes est particulièrement important pour les patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose car il permet d'évaluer en routine si les résultats sont plus défavorables chez les personnes atteintes de ces deux maladies et si ce résultat défavorable est dû à un décès, à un échec thérapeutique ou à une tout autre raison.

Certaines considérations particulières s'appliquent-elles à la prise en charge des patients diabétiques atteints de tuberculose pharmaco-sensible ?

Des incertitudes subsistent quant aux meilleures stratégies de traitement de la tuberculose chez les patients atteints de ces deux maladies. Les problèmes principaux sont évoqués dans le **Tableau 7.5**.

Tableau 7.5 : Considérations relatives au traitement et à la prise en charge des patients atteints à la fois de diabète et de tuberculose

<i>Problèmes</i>	<i>Interventions</i>	<i>Considérations</i>
Durée du traitement antituberculeux	Actuellement 6 mois pour tout nouveau cas de tuberculose pharmacosensible : rifampicine et isoniazide pendant six mois associés au pyrazinamide et à l'éthambutol les deux premiers mois	L'augmentation des taux d'échecs thérapeutiques et des cas de rechute de la tuberculose laisse penser qu'un traitement prolongé peut être nécessaire : ce point doit être évalué dans des essais cliniques Les raisons de ces taux accrus d'échecs thérapeutiques et de rechutes / récurrences de la tuberculose sont inconnues et peuvent comprendre : une tuberculose plus étendue, une altération de la réponse immunitaire due au diabète, des concentrations réduites en antituberculeux. Ces raisons doivent être évaluées
Interactions médicamenteuses entraînant une diminution des concentrations médicamenteuses dans le cadre du traitement du diabète	La rifampicine accélère le métabolisme hépatique de tous les dérivés des sulfonylurées administrés par voie orale. Les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont donc réduites et les ajustements posologiques difficiles Très peu de données sont disponibles sur les interactions de la rifampicine avec les nouvelles classes d'antidiabétiques	La rifampicine n'a aucun effet sur l'insuline et la metformine ; ces dernières doivent donc être sérieusement envisagées en cas d'administration requise d'antidiabétiques Les doses du traitement antituberculeux devront être ajustées en fonction des variations du poids du patient

<i>Problèmes</i>	<i>Interventions</i>	<i>Considérations</i>
Toxicité médicamenteuse	Isoniazide et diabète Ethambutol et diabète Metformine et antituberculeux	Neuropathie périphérique induite par l'isoniazide et le diabète. Administrer un traitement adjuvant par pyridoxine en début de traitement pour contrer les effets de l'isoniazide Troubles oculaires induits par l'éthambutol et rétinopathie induite par le diabète Toxicité gastro-intestinale de la metformine et des antituberculeux. À de rares occasions, la metformine peut provoquer une acidose lactique qui doit donc être envisagée et diagnostiquée si l'état du patient atteint de tuberculose se détériore sous traitement. Il faut alors arrêter la metformine
Observance du traitement	L'observance peut être compromise par les symptômes des deux maladies, par le grand nombre de comprimés à prendre ou par les effets indésirables des médicaments	Sensibilisation du patient, utilisation d'associations à dose fixe pour le traitement antituberculeux, traitement directement observé
Administration de corticoïdes	Un traitement adjuvant par corticoïdes en cas de méningite tuberculeuse, de péricardite tuberculeuse ou d'IRIS chez les patients tuberculeux séropositifs peut provoquer une hyperglycémie ou aggraver une hyperglycémie déjà existante	Surveillance plus régulière de la glycémie avec ajustement en conséquence

7.4 Tuberculose pharmaco-résistante

Comment la tuberculose pharmaco-résistante est-elle traitée chez les patients atteints de diabète ?

Nous renvoyons le lecteur au « Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante » récemment publié de L'Union et à celui de l'OMS sur la prise en charge de la TB-MR (et TB-UR). Les médicaments et concepts clés sont brièvement décrits ci-dessous. Les principes directeurs de la prise en charge des tuberculoses pharmaco-résistantes, définis dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, s'appliquent aux patients atteints de TB-MR et de TB-UR, puisque l'avis d'experts est ici requis. Le traitement de la TB-MR et de la TB-UR est actuellement le même que le patient soit ou non atteint de diabète.

Les conseils de l'OMS portant sur l'extension ou la diminution de la durée des schémas thérapeutiques et sur le regroupement des médicaments de deuxième ligne en cas de TB-MR ont été modifiés en août 2018. Des lignes directrices exhaustives seront publiées d'ici peu.

Schémas thérapeutiques de plus longue durée pour la TB-MR :

Les antituberculeux ont été regroupés au sein de trois catégories et classés selon les dernières données disponibles d'efficacité et d'innocuité (**Tableau 7.6**). Les schémas thérapeutiques longs sont habituellement de 18 à 20 mois et peuvent être standardisés ou individualisés. Ces schémas comprennent généralement au moins cinq médicaments à l'efficacité avérée. Il convient de prioriser les médicaments du groupe A, ensuite ceux du groupe B, puis ceux du groupe C afin de compléter les schémas thérapeutiques et lorsque les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés.

Il convient de noter que la kanamycine et la capréomycine ne sont plus recommandées et que l'administration de médicaments injectables est généralement déconseillée.

Tableau 7.6: Médicaments recommandés pour le traitement de la TB-MR

<i>Groupe</i>	<i>Nom du médicament</i>	<i>Abréviations</i>
Groupe A: Comprend les trois médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être administrés)	Lévofloxacine OU	Lfx
	Moxifloxacine	Mfx
	Bédaquiline	Bdq
	Linézolide	Lzd
Groupe B: Ajouter les deux médicaments (sauf s'ils ne peuvent pas être administrés)	Clofazamine	Cfz
	Cyclosérine OU	Cs
	Térizidone	Trd
Groupe C: À ajouter pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être administrés	Ethambutol	E
	Délamanide	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipénème-cilastatine OU	Ipm-Cln
	Méropénème	Mpm
	Amikacine	Am
	(OU Streptomycine)	(S)
	Ethionamide OU	Eto
	Prothionamide	Pto
Acide 4-aminosalicylique	PAS	

Schémas thérapeutiques de courte durée pour la TB-MR :

Pour les patients atteints de TB-MR n'ayant reçu aucun médicament de deuxième ligne et chez qui une résistance aux fluoroquinolones et aux médicaments injectables de deuxième ligne a été exclue ou considérée hautement improbable, **un schéma thérapeutique de courte durée (9 à 12 mois)** sera prescrit à la place du schéma thérapeutique conventionnel de longue durée. La composition du schéma thérapeutique est la suivante en l'absence de données suffisantes pour remplacer l'injectable par la bédaquiline ou un autre médicament oral :

Phase intensive de 4 à 6 mois : Am-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-E-H_{forte} dose

Phase d'entretien de 5 mois : Mfx-Cfz-Z-E

En général :

Les patients atteints de TB-MR relèvent si possible d'une prise en charge ambulatoire axée sur le patient et non d'une prise en charge hospitalière. Pour les TB-MR/TB-RR nous recommandons de tester la sensibilité des bacilles aux médicaments de deuxième ligne en utilisant le test LPA (lorsque c'est possible) car cela aidera à identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement court.

Comment s'organise la surveillance du traitement de la TB-MR/TB-RR ?

En général : une surveillance étroite est essentielle pendant toute la durée du traitement. Le patient sera pesé chaque mois. L'examen des frottis d'expectorations et la mise en culture des expectorations seront réalisés chaque mois jusqu'à la conversion des frottis et des cultures. Une conversion est définie par deux microscopies et cultures négatives consécutives, réalisés à au moins 30 jours d'intervalle. Après conversion, l'examen des frottis d'expectorations sera réalisé tous les mois et la mise en culture des expectorations tous les trimestres jusqu'à l'obtention d'un succès thérapeutique.

Effets indésirables : les antituberculeux de deuxième ligne sont associés à un nombre plus important d'effets indésirables que les antituberculeux de première ligne.

Une prise en charge et une surveillance actives de l'innocuité des antituberculeux (aDSM) sont donc essentielles chez tous ces patients car les effets indésirables peuvent être pris en charge, même en cas de ressources limitées, s'ils sont identifiés à un stade précoce. La présence d'un diabète ou la prise d'antidiabétiques peut aggraver certains de ces effets indésirables. Par exemple, les aminoglycosides peuvent être plus toxiques en cas de diabète. Les neuropathies sont plus fréquemment rapportées sous linézolide et les fluoroquinolones peuvent être associées à une toxicité accrue en cas de diabète. Pour de plus amples informations, il convient de se référer aux recommandations nationales sur la TB-MR et au « Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante » de L'Union.

Enregistrement et notification des résultats thérapeutiques standardisés en cas de TB-MR :

Les définitions standardisées des résultats de traitement sont présentées dans le **Tableau 7.7**.

Les résultats thérapeutiques sont évalués par cohortes trimestrielles, de la même manière que pour la tuberculose pharmaco-sensible. L'analyse a généralement lieu trois mois après avoir estimé que le dernier patient a terminé le traitement.

Tableau 7.7: Définitions des résultats thérapeutiques pour les patients atteints de TB-RR/TB-MR/TB-UR

<i>Résultat thérapeutique</i>	<i>Définition pour les patients traités avec un régime long (OMS 2013)</i>	<i>Définition pour les patients traités avec un régime court (L'Union 2018)</i>
Guérison	Le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec ET on a trois cultures négatives ou plus réalisées à au moins 30 jours d'intervalle après la phase intensive.	Traitement terminé sans preuve d'échec et 2 cultures consécutives à au moins 30 jours d'intervalle dont la dernière durant la phase de continuation sont négatives.
Traitement terminé	Le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, MAIS rien n'indique qu'après la phase intensive trois cultures négatives ou plus ont été documentées à au moins 30 jours d'intervalle.	Traitement terminé sans preuve d'échec mais aucune preuve indiquant que 2 cultures consécutives prises à au moins 30 jours d'intervalle dont la dernière durant la phase de continuation sont négatives.
Échec thérapeutique	Il a été mis fin au traitement ou un changement permanent de schéma thérapeutique est nécessaire afin de modifier au moins deux antituberculeux, en raison : a) d'une absence de conversion (deux cultures consécutives produisant des résultats négatifs) avant la fin de la phase intensive, ou b) d'une réversion bactériologique survenant durant la phase d'entretien (deux cultures consécutives produisant des résultats positifs) qui suit la conversion au statut négatif obtenue durant la phase initiale, ou	- Patient qui a une culture positive après ≥ 6 mois de traitement (sauf pour une culture positive isolée, qui est une culture précédée de ≥ 1 et suivie de ≥ 2 cultures négatives) ou, - Patient qui, après une conversion initiale, a une réversion après ≥ 6 mois de traitement avec deux cultures consécutives positives, prises à au moins 30 jours d'intervalle ou, - Patient qui a 2 frottis positifs consécutifs avec un degré $\geq 2+$ après ≥ 6 mois et sans amélioration de l'état clinique (dans des contextes où l'accès à la culture est problématique) ou,

<i>Résultat thérapeutique</i>	<i>Définition pour les patients traités avec un régime long (OMS 2013)</i>	<i>Définition pour les patients traités avec un régime court (L'Union 2018)</i>
Échec thérapeutique	c) de signes d'acquisition d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième ligne, ou d) de réactions indésirables.	- Preuve d'une résistance acquise supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux injectables de deuxième intention ou, - Traitement arrêté ou nécessité d'un changement de régime permanent d'au moins deux médicaments antituberculeux en raison de réactions indésirables aux médicaments*. * L'ajout de deux médicaments sera considéré comme un échec tandis que leur retrait du régime ne le sera pas.
Décès	Le patient meurt pour une raison quelconque au cours du traitement.	Patient qui décède avant la fin de son traitement, quelle qu'en soit la raison.
Perdu de vue	Patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus.	Patient qui a interrompu son traitement pendant plus de 2 mois consécutifs.
Non évalué	Patient à qui aucun résultat thérapeutique n'a été assigné. Cette catégorie comprend les cas transférés à une autre unité de traitement et ceux dont les résultats ne sont pas connus de l'unité chargée de la notification.	Patient pour lequel aucun résultat de traitement n'est attribué (cela inclut les patients « transférés » vers une autre unité de traitement et dont le résultat de traitement est inconnu).
Succès thérapeutique	Somme des patients <i>guéris</i> et des patients <i>ayant terminé leur traitement</i> .	Somme des patients <i>guéris</i> et des patients <i>ayant terminé leur traitement</i> .

8 Enregistrement, notification et analyse de cohorte

8.1 Résumé

L'enregistrement et la notification de cas ainsi que l'analyse des cohortes trimestrielles seront réalisés au niveau des centres à l'aide des fiches de traitement et registres et, si disponibles, des systèmes électroniques d'enregistrement des 2 maladies. Les deux indicateurs clés à documenter sont le nombre (%) de personnes testées et le nombre (%) de cas diagnostiqués pour chaque maladie.

8.2 Quelle est la procédure actuelle en matière d'enregistrement, de notification et d'analyse de cohorte pour les patients faisant l'objet d'un dépistage bidirectionnel de la tuberculose et du diabète ?

Dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose :

La pierre angulaire d'un programme fonctionnel de lutte contre la tuberculose est un système standardisé d'évaluation et de surveillance permettant de déclarer de manière trimestrielle 1) le nombre de patients enregistrés pour commencer un traitement antituberculeux selon le type et la catégorie de tuberculose, et 2) l'issue thérapeutique des patients enregistrés 12 mois auparavant. Il a donc été assez simple d'intégrer à ce système les fonctionnalités d'évaluation et de surveillance du diabète chez les tuberculeux, de manière assez similaire à ce qui est fait actuellement pour les indicateurs liés au VIH et aux antirétroviraux.

Dépistage de la tuberculose chez les personnes atteintes de diabète :

L'enregistrement des résultats du dépistage de la tuberculose chez les personnes atteintes de diabète est bien plus compliqué car il n'existe aucun système standardisé d'enregistrement des cas ni de système de notification des cohortes pour les patients atteints de maladies non transmissibles.

8.3 Comment effectuer l'enregistrement et la notification de cas pour les patients atteints de tuberculose faisant l'objet d'un dépistage du diabète ?

Enregistrement :

Pour chaque patient tuberculeux enregistré, les données suivantes minimums devront être recueillies :

- A-t-on cherché à dépister un diabète ?
- Un diagnostic de diabète a-t-il été établi ?

Ces données peuvent être notées sur la fiche de traitement ainsi que dans le registre des cas de tuberculose. La **Figure 1** et la **Figure 2** en Annexes montrent comment ces données ont été intégrées aux fiches de traitement et registres des cas de tuberculose en Inde à la suite d'une décision gouvernementale (2012) visant à dépister le diabète chez tous les patients tuberculeux.

Notification et analyse de cohorte :

Les données suivantes peuvent être intégrées au rapport trimestriel de déclaration des cas :

- nombre de cas de tuberculose enregistrés au cours du trimestre
- parmi eux, nombre de patients ayant fait l'objet d'une recherche de diabète
- parmi ceux-là, nombre de patients chez qui un diagnostic de diabète a été établi

Un exemple est donné dans le **Tableau 8.1**.

Tableau 8.1: Rapport de cohorte trimestriel des patients atteints de tuberculose ayant fait l'objet d'une recherche de diabète

<i>Critères évalués au cours du trimestre</i>	<i>Nombre</i>
Nombre de patients tuberculeux enregistrés	
Nombre de patients ayant fait l'objet d'une recherche de diabète ^a	
Nombre de patients chez qui un diagnostic de diabète a été établi ^b	

^a Le nombre de patients ayant fait l'objet d'une recherche de diabète comprend

- i) ceux qui sont déjà connus comme diabétiques et
- ii) ceux ayant subi un test sanguin pour chercher un diabète.

^b Le nombre de patients diabétiques comprend

- i) tous ceux dont le diabète est déjà connu et
- ii) tous les nouveaux cas de diabète dépistés au centre antituberculeux au cours du trimestre.

8.4 Comment effectuer l'enregistrement et la notification de cas pour les patients atteints de diabète faisant l'objet d'un test de dépistage de la tuberculose ?

Nouveaux patients enregistrés au centre du diabète et faisant l'objet d'une recherche active de tuberculose

Enregistrement :

Un dépistage proactif de la tuberculose est recommandé pour tout nouveau patient atteint de diabète résidant dans un pays à forte prévalence de tuberculose. Pour chaque nouveau cas de diabète enregistré, le personnel du centre du diabète enregistrera les données suivantes :

- des signes de tuberculose ont-ils été mis en évidence (cas présumé de tuberculose) ?
- un diagnostic de tuberculose a-t-il été établi (cas diagnostiqué de tuberculose) ?

Ces données pourraient être enregistrées dans le dossier du patient, la fiche de traitement, le registre des cas de diabète ou le registre électronique s'il y en a un dans le centre.

Notification et analyse de cohorte :

Le centre du diabète pourrait effectuer la notification des nouveaux cas tous les trimestres en précisant les informations suivantes :

- nombre de nouveaux cas de diabète au cours du trimestre
- parmi eux, nombre de patients présentant des signes évocateurs de tuberculose (nombre de cas présumés de tuberculose)
- nombre de patients chez qui un diagnostic de tuberculose a été établi (nombre de cas de tuberculose diagnostiqués)

Un exemple est donné dans le **Tableau 8.2**.

Tableau 8.2: Rapport de cohorte trimestriel des patients atteints de diabète ayant fait l'objet d'un dépistage de la tuberculose

<i>Critères évalués au cours du trimestre</i>	<i>Nombre</i>
Nombre de nouveaux patients diabétiques	
Nombre de diabétiques présentant des signes évocateurs de tuberculose (tuberculose présumée) ^a	
Nombre de diabétiques chez qui un diagnostic de tuberculose a été établi (tuberculose diagnostiquée) ^b	

^a Le nombre de diabétiques ayant fait l'objet d'un dépistage pour recherche de tuberculose comprend tous ceux chez qui un interrogatoire indiquant des signes cliniques évoquant la tuberculose ont été référés au centre antituberculeux par le personnel du centre du diabète ou par un autre centre dans le trimestre.

^b Le nombre de diabétiques chez qui un diagnostic de tuberculose a été établi comprend tous ceux référés au centre antituberculeux par le centre du diabète ou par un autre centre au cours du trimestre en question.

Personnes déjà prises en charge pour un diabète et faisant l'objet d'une recherche passive de tuberculose :

Il suffit de prendre note du nombre de patients diabétiques en traitement chez qui une tuberculose a été recherchée et pour qui un diagnostic de tuberculose a été établi au cours du trimestre en question.

9 Lutte contre l'infection tuberculeuse et prévention des transmissions dans les centres de prise en charge du diabète

9.1 Résumé

Les principes généraux de prévention des infections nosocomiales recommandés pour tout type d'établissement de santé s'appliquent aux centres du diabète. Les procédures standards de lutte contre les infections véhiculées par voie aérienne doivent être appliquées afin de prévenir la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux autres patients diabétiques et aux professionnels de santé exerçant dans le centre. Ces procédures reposent sur des mesures d'ordre administratif et environnemental et sur des mesures de protection individuelle.

9.2 Quel est l'objectif de la lutte contre l'infection tuberculeuse et de la prévention des transmissions par voie aérienne au centre du diabète ?

La lutte contre l'infection tuberculeuse au centre du diabète a pour objectif de prévenir la transmission de *M. tuberculosis* par projection de gouttelettes d'un patient diabétique atteint de tuberculose aux autres patients diabétiques, aux professionnels de santé, aux membres de sa famille, aux visiteurs ou à toute autre personne se rendant dans le centre.

9.3 Qu'est-ce que la transmission par voie aérienne et comment la prévenir ?

M. tuberculosis se transmet par le biais de particules respiratoires infectieuses (de moins de 5 µm de diamètre) qui sont propagées dans l'air par le patient contagieux lorsqu'il tousse, éternue, parle, crache et chante. Ces particules infectieuses peuvent rester en suspension dans l'air pendant de longues heures. Une seule toux peut expulser 3 000 particules infectieuses. Les bacilles de *M. tuberculosis* contenus dans les particules infectieuses sont détruits par les rayons solaires directs en cinq minutes mais peuvent survivre dans l'air pendant de longues heures si la pièce est sombre et n'est pas correctement ventilée. Les pièces sombres et mal ventilées favorisent la suspension des particules infectieuses dans l'air, qui peuvent ainsi être inhalées par d'autres personnes. Ces particules infectieuses contournent les mécanismes de défense des bronches et pénètrent dans les alvéoles terminales des poumons où elles se multiplient et où l'infection se développe. La transmission de *M. tuberculosis* d'un patient tuberculeux à d'autres personnes du centre de soins est appelée « transmission nosocomiale par voie aérienne ». Il est possible de prévenir ou de contenir la transmission par voie aérienne en appliquant les mesures de contrôle suivantes : mesures d'ordre administratif, mesures d'ordre environnemental et mesures de protection individuelle.

9.4 *M. tuberculosis* peut-il être transmis par voie aérienne au centre du diabète ?

Nous ne disposons pas encore des données nécessaires pour répondre à cette question ; il s'agit donc d'un domaine de recherche clé. Toutefois, il est fort probable que cette transmission ait lieu. Par exemple, il a été rapporté qu'au Mexique 20 % des patients diabétiques atteints de tuberculose récidivante ont été de nouveau infectés par une souche différente de *M. tuberculosis* plutôt que de connaître une rechute due à la réactivation d'une souche de *M. tuberculosis* inadéquatement traitée. Il se peut donc que cette récurrence soit due à un contact malencontreux avec des patients atteints de tuberculose non diagnostiquée au centre du diabète ou ailleurs. Une évaluation rapide de 10 centres de prise en charge du diabète en Chine a identifié des mesures de lutte contre le risque contagieux non adaptées, suggérant que ces centres peuvent être des lieux d'exposition à *M. tuberculosis*.

9.5 Quelles sont les mesures d'ordre administratif ?

Les mesures d'ordre administratif visent à réduire l'exposition des patients diabétiques et des professionnels de santé des centres du diabète à *M. tuberculosis*. Ces mesures comprennent les pratiques professionnelles et de gestion suivantes :

- 1 Développer un plan de lutte contre le risque infectieux et désigner une personne qui sera responsable du suivi de la mise en œuvre de ces mesures. Les établissements de grande taille doivent avoir un comité de lutte contre les infections afin d'assurer la coordination de ces mesures.
- 2 Les professionnels de santé doivent être formés à la lutte contre la transmission des infections par voie aérienne et doivent pleinement comprendre leur rôle dans la mise en œuvre des mesures de lutte contre les risques de contagion. Ce point est particulièrement important dans les centres où il existe un réel risque de transmission de *M. tuberculosis*, comme les services hospitaliers, les centres spécialisés dans la prise en charge de la tuberculose et du diabète.
- 3 Veiller à ce que tous les patients se rendant dans l'établissement, y compris les patients diabétiques, soient sensibilisés aux bonnes pratiques à respecter en cas de toux. Ce point est particulièrement important. Il leur sera demandé de se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir ou un papier lorsqu'ils toussent ou éternuent et de tourner la tête dans la direction opposée aux autres patients et/ou professionnels de santé. Si des masques chirurgicaux sont disponibles, il convient d'en donner aux patients présentant une toux.
- 4 Identifier rapidement les patients diabétiques présentant une toux et les isoler dans une salle d'attente distincte des autres patients. Ces patients sont prioritaires pour un prélèvement d'échantillons d'expectorations afin d'effectuer les examens nécessaires pour réduire autant que possible le temps passé dans le centre de soins ambulatoires et instaurer rapidement un traitement approprié.
- 5 Promouvoir une prise en charge ambulatoire aussi souvent que possible, notamment en centres de soins secondaires et tertiaires en autorisant une sortie précoce de l'hôpital ou en essayant d'éviter d'hospitaliser ces patients. Lorsqu'une hospitalisation ne peut être évitée, les patients présentant une toux seront isolés en chambre individuelle. Si l'isolement de ces patients est impossible, il convient de respecter les bonnes pratiques en cas de toux et de bien ventiler la pièce (voir ci-dessous).

6 Il convient d'être vigilant quant à une possibilité de tuberculose et de veiller à ce que les personnes diabétiques présentant une toux depuis 2 à 3 semaines soient adressées au centre antituberculeux pour examens. Toute personne diabétique diagnostiquée tuberculeuse sera mise prioritairement au traitement de la tuberculose pour la rendre rapidement non contagieuse.

7 Nous recommandons (faible niveau de preuves) la prise en charge des patients diabétiques par le centre antituberculeux au minimum pendant les deux premières semaines du traitement antituberculeux, voire jusqu'à la fin de la phase intensive initiale. Les patients ne seront envoyés au centre du diabète qu'après ce délai.

9.6 Quelles sont les mesures d'ordre environnemental ?

Les mesures d'ordre environnemental se réfèrent aux mesures adoptées pour améliorer la ventilation des pièces de manière naturelle ou mécanique ainsi qu'aux dispositifs à rayonnement ultraviolet germicide (DRUG) dans les établissements de santé, y compris les centres du diabète.

Ventilation : la ventilation naturelle ou mécanique permet de faire rentrer de l'air frais dans la pièce et de le faire circuler dans tout l'établissement. Cela permet d'éliminer ou de diluer l'air contaminé par les particules infectieuses contenant *M. tuberculosis*. Dans les centres de soins dotés de ressources limitées, le moyen le plus simple et le moins onéreux pour faire circuler l'air reste la ventilation naturelle en ouvrant les fenêtres ou les Velux, ou bien un système de ventilation mixte associant ventilation naturelle et mécanique. En périodes de froid, il n'est pas forcément possible d'ouvrir les fenêtres. Les principaux obstacles à une bonne ventilation naturelle ne sont pourtant pas liés au climat mais à la sensibilisation des personnes. Les professionnels de santé ont longtemps pensé que le diabète était une maladie non transmissible pour laquelle aucune mesure de lutte contre les infections, similaires à celles appliquées au centre antituberculeux, n'était nécessaire. Même en été, la plupart des fenêtres des centres du diabète restent fermées pour des raisons de respect de l'intimité des patients ou de sécurité, ou en raison de la climatisation. Le responsable désigné doit donc veiller à ce que les fenêtres restent ouvertes pendant les horaires d'ouverture du centre.

Les systèmes de ventilation mécanique généralement utilisés sont des ventilateurs pour fenêtres ou autres ventilateurs d'extraction. Ils permettent de diriger le flux d'air, de diluer et d'éliminer l'air ou de générer une pression négative dans les chambres d'isolement. En cas d'utilisation de ventilateurs pour fenêtres, il est impératif de diriger le flux d'air du professionnel de santé vers le patient puis vers l'extérieur et non l'inverse, c'est-à-dire du patient au professionnel de santé puis vers l'extérieur.

Dispositifs à rayonnement ultraviolet germicide : cette méthode est parfois utilisée dans les centres antituberculeux et autres établissements dotés des ressources nécessaires. Ce dispositif permet de nettoyer l'air en tuant les bacilles de *M. tuberculosis* contenus dans les particules infectieuses. Il convient d'envisager ce dispositif au centre du diabète s'il est difficile de bien ventiler les pièces. Le dispositif DRUG doit être placé non loin du plafond pour créer une zone de désinfection dans la partie supérieure de la pièce. Ce dispositif convient à la plupart des climats mais son efficacité est réduite en cas d'humidité de plus de 70 %. Puisque la concentration en particules infectieuses susceptibles de contenir *M. tuberculosis* est moins élevée dans les centres du diabète que dans ceux de la tuberculose, un DRUG peut être utilisé de nuit pour éviter d'exposer les personnes diabétiques et le personnel du centre au rayonnement ultraviolet. En cas d'utilisation d'un tel dispositif, le responsable du centre du diabète ou de l'hôpital désignera un responsable de l'entretien de l'appareil.

9.7 Quelles sont les mesures de protection individuelle ?

Les mesures de protection individuelle ont pour objectif de prévenir l'inhalation d'aérosols respiratoires infectieux. Lorsque les mesures d'ordre environnemental et administratif ne permettent pas de protéger les professionnels de santé et les personnes diabétiques d'une exposition à *M. tuberculosis*, les mesures de protection individuelle représentent la troisième ligne de défense.

Équipements de protection individuelle : il s'agit généralement d'un masque chirurgical ou d'un appareil de protection respiratoire filtrant les particules. Le masque chirurgical est en papier et doit être porté par les personnes diabétiques chez qui une tuberculose est présumée ou a été diagnostiquée afin de « couvrir leur toux », c'est-à-dire afin de prévenir la propagation de particules infectieuses dans l'air. Les masques chirurgicaux sont peu onéreux mais les personnes les portant peuvent faire l'objet d'une stigmatisation. Les masques chirurgicaux ne sont d'aucune utilité aux personnes ayant été exposées à une toux et ne protègent pas leur utilisateur d'une inhalation d'aérosols respiratoires infectieux.

Les appareils de protection respiratoire filtrant les particules (comme les masques qui satisfont aux normes N95) sont largement utilisés par le personnel de santé pour prévenir l'inhalation d'aérosols respiratoires infectieux. Ces masques coûtent chers, doivent être correctement portés et ajustés afin d'être efficaces et sont inconfortables par temps chauds et humides. Leur utilisation est probablement inutile au centre du diabète.

Traitement antituberculeux préventif : en cas de contact entre le personnel de santé ou une personne diabétique et un patient contagieux atteint de tuberculose au centre du diabète, la question d'un traitement antituberculeux préventif se pose. Il est dans ce cas important de déterminer si le patient index présente une tuberculose pharmaco-sensible ou pharmaco-résistante. Il convient de solliciter l'aide du programme national de lutte contre la tuberculose.

10 Activités collaboratives pour la prise en charge de la tuberculose et du diabète

10.1 Résumé

Les mêmes types de mécanismes de collaboration mis en œuvre pour la prise en charge du VIH et de la tuberculose seront développés pour la prise en charge du diabète et de la tuberculose. Une offre de services coordonnée et intégrée, axée sur le patient, contribue au concept d'« *un patient – un professionnel de santé – un système de santé – deux maladies (ou plus)* ». L'étape décisive consiste à créer des organismes de collaboration entre le diabète et la tuberculose, notamment au niveau national, dont les acteurs ont pour responsabilité de développer un plan national, de coordonner sa mise en œuvre et son suivi. Ce plan national inclut le développement de lignes directrices et d'outils nationaux, la mise en commun des ressources, la mise en place de procédures de suivi, d'évaluation et de recherche opérationnelle, la promotion et la formation avant et au cours des activités, la communication et la mobilisation sociale.

10.2 Pourquoi mettre en place une collaboration ?

La collaboration efficace mise en œuvre entre les programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH au cours des 20 à 30 dernières années a permis d'éviter la duplication inutile des structures de prestation de services et de promouvoir une utilisation optimale et coordonnée des ressources limitées des services de santé. Ainsi, la prise en charge et les résultats thérapeutiques des patients dépistés et traités pour une tuberculose associée à une infection par le VIH se sont considérablement améliorés dans les pays concernés. L'objectif d'une collaboration entre centres de soins du diabète et de la tuberculose s'appuie sur cette expérience et reprend les éléments clés de la prise en charge de la tuberculose et du diabète. Ces éléments pourraient aussi être appliqués à d'autres facteurs de risque de tuberculose, comme par exemple le tabagisme, la dénutrition, la dépendance à l'alcool, la toxicomanie et la présence de comorbidités associées.

10.3 Quels sont les objectifs des activités de prise en charge collaboratives ?

L'objectif global des activités de prise en charge collaboratives de la tuberculose et du diabète est de réduire le poids sanitaire de la tuberculose chez les personnes diabétiques ainsi que le poids sanitaire du diabète chez les tuberculeux. Les objectifs particuliers de ces activités de prise en charge sont les suivants :

- Aborder les problèmes de *prévention primaire des deux maladies* en s'attaquant aux facteurs de risque sous-jacents et aux déterminants sociaux.
- Garantir un *diagnostic précoce du diabète* chez les patients atteints de tuberculose et un *diagnostic de la tuberculose* chez ceux atteints de diabète.
- *Améliorer les résultats thérapeutiques* de ces deux maladies en instaurant un traitement antituberculeux et un traitement antidiabétique chez les personnes atteintes des deux maladies.
- *Renforcer la surveillance* de la tuberculose et du diabète, et y inclure l'analyse de cohorte des résultats thérapeutiques.
- Faire en sorte que les services de santé soient « plus sûrs » au travers d'une *prévention efficace des infections et de mesures de contrôle de la tuberculose* (ainsi que pour d'autres pathogènes transmis par voie aérienne).
- *Renforcer les systèmes de santé* par la formation, la supervision constructive, le recueil, l'analyse et l'utilisation des données de routine sur la tuberculose et le diabète à tous les niveaux, la bonne gestion logistique des consommables et médicaments essentiels et la recherche opérationnelle.

10.4 Comment mettre en œuvre cette collaboration ?

Les mécanismes de collaboration sont détaillés dans le cadre collaboratif de l'OMS et de L'Union pour la prise en charge du diabète et de la tuberculose.

Les gouvernements nationaux doivent assumer un rôle pilote et afficher la volonté politique nécessaire à la mobilisation de ressources suffisantes destinées aux activités de collaboration. Le financement de ce cadre collaboratif doit provenir principalement des gouvernements nationaux et répondre à un plan stratégique national. Une aide internationale est possible en cas de besoins.

La première étape clé est la création d'un organisme de coordination visant à assurer la bonne collaboration entre les programmes existants. Puisque ces programmes englobent aussi bien les maladies transmissibles que les maladies non transmissibles, cet organisme de coordination envisagera également de collaborer avec des programmes axés sur la prise en charge d'autres comorbidités comme le VIH, les maladies respiratoires et la malnutrition. S'il existe déjà un organisme de coordination (par exemple pour le VIH-tuberculose), la coordination des activités pour le diabète et la tuberculose sera incorporée à son mandat. Une coordination commune sera établie aux niveaux national, provincial, régional, départemental et/ou local (en fonction de facteurs spécifiques à chaque pays) et chaque acteur concerné doit être représenté.

10.5 Quelles sont les responsabilités de ces organismes de collaboration communs ?

L'un des principaux objectifs de cette coordination est le développement d'un plan commun pour les activités relatives au diabète et à la tuberculose, formulé dans les plans stratégiques nationaux de la tuberculose et des maladies non transmissibles. **L'organisme national de coordination commune** assumera la responsabilité de l'ébauche du *plan national commun*, qui inclura les points suivants :

- **développement de lignes directrices nationales et d'outils** pour le dépistage bidirectionnel de la tuberculose et du diabète, ainsi que pour la prise en charge et le traitement des patients atteints à la fois de tuberculose et de diabète. Les lignes directrices génériques du présent document pour la prise en charge et le contrôle du diabète et de la tuberculose peuvent servir de base à l'élaboration de documents spécifiques à chaque pays et à chaque contexte. Elles doivent être exhaustives et aborder les questions de gouvernance, d'établissement de normes et de processus du contrôle qualité. Les recommandations spécifiques à chaque pays tiendront compte a) des partenariats public-privé, b) des mécanismes d'orientation et de transfert des patients entre les centres de prise en charge de la tuberculose et du diabète, et c) de la prestation de soins de longue durée pour les personnes diabétiques après traitement antituberculeux.

- **mobilisation des ressources** axée sur une gestion efficace de la chaîne logistique afin de garantir un approvisionnement ininterrompu en consommables diagnostiques et en médicaments pour les patients atteints des deux maladies – gratuits au point de dispense – (soit par le biais des financements alloués au programme soit par le régime d’assurance maladie).
- **surveillance et évaluation** des activités collaboratives pour le diabète et la tuberculose.
- **promotion des activités de recherche opérationnelle** pour obtenir des données locales afin de savoir ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas, ainsi que pour tester de nouvelles idées afin de mieux façonner les services au niveau communautaire.
- **formation avant et au cours des activités** avec développement du matériel de formation. Il convient d’élaborer des plans afin d’incorporer les éléments de cette formation dans les programmes des écoles de médecine (médecins, infirmiers et paramédicaux) ainsi que dans les programmes de formation continue et de développement professionnel.
- **promotion, communication et mobilisation sociale communes** répondant aux besoins des patients et des communautés en matière de soins cliniques et de prévention du diabète et de la tuberculose. Les données de base relatives à la tuberculose et au diabète seront aussi incorporées aux initiatives communautaires de soins.

Les organismes de coordination aux niveaux provincial, régional, départemental et/ou local veilleront à la bonne diffusion du plan national et des lignes directrices nationales aux personnes responsables de leur mise en œuvre et aux acteurs pertinents. Ils contribueront également à la mise en œuvre, à la supervision et à la surveillance des activités collaboratives sur le terrain pour le diabète et la tuberculose.

10.6 Comment démarrer les activités communes de prise en charge du diabète-tuberculose ?

L'expérience acquise au cours des 10 dernières années a révélé qu'il était plus facile de commencer par mettre en place les services de dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose. Le dépistage de la tuberculose chez les patients diabétiques est plus difficile et peut être mis en œuvre à un stade ultérieur.

Mise en œuvre du dépistage du diabète chez les tuberculeux en centres de soins

Les directeurs de programme et les responsables de la mise en œuvre décideront tout d'abord à quel niveau du service de prise en charge le dépistage du diabète chez les tuberculeux aura lieu, et si le dépistage du diabète se fera au centre de prise en charge antituberculeuse ou dans un autre service. Ces décisions seront prises en fonction du type de tests diagnostiques du diabète utilisés (hémoglobine glyquée [HbA1c] ou glycémie aléatoire / glycémie à jeun). Les directeurs de programme et les responsables de la mise en œuvre doivent également veiller à la bonne formation des professionnels de santé, à l'approvisionnement du stock de consommables pour le dosage de la glycémie et à la disponibilité des fiches de traitement et registres pour l'enregistrement et la notification des activités et des résultats. Certains indicateurs clés et données seront recueillis au niveau de chaque centre afin d'évaluer la faisabilité de l'approche diagnostique et d'obtenir suffisamment de données sur la prévalence du diabète. À la fin de chaque trimestre, il convient de passer en revue les données, d'évaluer les progrès accomplis et de prendre des mesures correctives si besoin. Les paramètres détaillés dans le **Tableau 10.1** peuvent être utilisés afin de superviser le projet pilote et d'évaluer le fonctionnement de chaque étape. Les centres de prise en charge pourront aussi prendre note de la gravité du diabète, et ces données pourront par exemple être stratifiées en fonction des patients ayant un taux d'HbA1c $\geq 6,5\%$ et $<8,0\%$; $\geq 8,0\%$ et $<10,0\%$; $\geq 10,0\%$ ou une glycémie à jeun équivalente.

Tableau 10.1 : Rapport de cohorte trimestriel du dépistage du diabète chez les patients atteints de tuberculose

<i>Nom de l'unité de soins :</i>			<i>Année :</i>			<i>Trimestre :</i>		
<i>Code</i>	<i>Paramètres évalués</i>					<i>Nombre</i>		
A	Nombre de patients tuberculeux enregistrés							
B	Nombre de patients diabétiques déjà connu							
C	Nombre de patients pour lesquels le diagnostic de diabète n'est pas connu au moment du dépistage (A-B)							
D	Parmi « C », nombre de patients dépistés par dosage aléatoire de la glycémie							
E	Parmi « D », nombre avec glycémie aléatoire $\geq 6,1$ mmol/l (≥ 110 mg/dl)							
F	Parmi « E », nombre dépistés par dosage de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c							
G	Parmi « F », nombre de nouveaux cas de diabète diagnostiqués avec glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) OU avec taux d'HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol)							
H	Nombre total de cas de diabète (B + G)							
I	Parmi « H », nombre de cas adressés pour prise en charge du diabète							
J	Parmi « I », nombre de cas réellement pris en charge pour leur diabète							

Garantir la poursuite des soins du diabète pour les patients ayant terminé un traitement antituberculeux

Il est souvent difficile d'adresser les patients à un autre service **de manière efficace et dans les meilleurs délais**. Le nombre de services publics de prise en charge du diabète est souvent limité. En l'absence de diabétologues, les professionnels de santé d'autres spécialités sont chargés de prendre en charge les patients diabétiques. Un transfert ou partage des tâches peut aussi être appliqué et le recours au personnel paramédical ou aux infirmiers spécialisés dans la prise en charge du diabète peut être envisagé. Il convient de renforcer les mécanismes garantissant et évaluant le bon fonctionnement du processus d'orientation et de transfert des patients entre les centres de prise en charge de la tuberculose et ceux du diabète / des maladies non transmissibles ainsi que les mécanismes permettant de retrouver les patients ne s'étant pas rendus, dans les temps convenus, au centre auquel ils avaient été adressés. Les volontaires en milieu communautaire peuvent jouer un rôle dans le renforcement du processus d'orientation et de transfert des patients.

Mise en œuvre du dépistage de la tuberculose chez les patients diabétiques en centres de soins

La prise en charge du diabète est rarement faite au premier échelon des soins primaires. Elle a plutôt lieu dans les centres de soins secondaires ou tertiaires. Lorsqu'il a été convenu de rechercher la tuberculose chez un patient diabétique, les directeurs de programme et les responsables de leur mise en œuvre s'assureront que les professionnels de santé ont été correctement formés, qu'un processus d'orientation et de transfert du patient a été mis en place pour les examens et les tests diagnostiques de la tuberculose et qu'un processus d'enregistrement et de notification des activités et des résultats est également présent.

Le dépistage respectera les recommandations données aux Chapitres 1 et 5. Le **Tableau 10.2** fournit un modèle pour la notification trimestrielle de ces paramètres dans le cadre des études pilotes évaluant le dépistage, les examens et les tests diagnostiques. Davantage de données sur le type de tuberculose (confirmation bactériologique ou clinique) peuvent aussi être recueillies.

Tableau 10.2 : Rapport de cohorte trimestriel du dépistage de la tuberculose chez les patients diabétiques

<i>Nom de l'unité de soins :</i>	<i>Année :</i>	<i>Trimestre :</i>
<i>Paramètres évalués</i>		<i>Nombre</i>
<i>Nouveaux cas de diabète :</i>		
Nouveaux cas de diabète enregistrés au cours du trimestre		
Nouveaux cas de diabète ayant fait l'objet d'un dépistage de la tuberculose		
Nouveaux cas de diabète identifiés comme « cas présumés de tuberculose »		
Nouveaux cas de diabète adressés pour recherche de tuberculose		
Nouveaux cas de diabète diagnostiqués et enregistrés comme « cas de tuberculose »		
<i>Patients atteints de diabète préalablement diagnostiqué :</i>		
Patients atteints de diabète préalablement diagnostiqué vus au cours du trimestre		
Patients atteints de diabète préalablement diagnostiqué chez qui une « tuberculose » a été diagnostiquée et enregistrée		
<i>Nombre total de cas de diabète chez qui une tuberculose a été diagnostiquée et enregistrée :</i>		

10.7 Comment effectuer la surveillance et l'évaluation des activités collaboratives ?

Les processus de surveillance et d'évaluation permettent d'évaluer de manière régulière la qualité, l'efficacité, l'ampleur et la prestation des activités. Une fois que les activités collaboratives ont été lancées, il faudra décider du passage à l'échelle, du niveau de détails nécessaire pour la surveillance et l'évaluation aux niveaux national et autres, de la fréquence de la notification (par exemple, tous les trimestres) et de l'organisme à qui envoyer les rapports. Les cadres relatifs à l'enregistrement et à la notification sont évoqués et présentés au Chapitre 8.

11 Références complémentaires

11.1 Documents utiles (par ordre chronologique)

World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Summary of Technical Report and Recommendations. Geneva, Switzerland: WHO 2006.

World Health Organization. Treatment of Tuberculosis Guidelines, Fourth Edition. Geneva, Switzerland. WHO 2009. WHO/HTM/TB/2009.420.

World Health Organization and The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. Geneva, Switzerland: WHO, 2011. WHO/HTM/TB/2011.15.

World Health Organization. 2011 Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: WHO 2011. HO/NMH/CHP/CPM/11.1.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. Geneva, Switzerland. WHO 2016, WHO/HTM/TB/2016.04.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland. WHO 2017. WHO/HTM/TB/2017.23.

World Health Organization. Traitement de la tuberculose. Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient. Mise à jour 2017. Genève, Suisse. WHO, 2017. WHO/HTM/TB/2017.05.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition, 2017.

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40 (Supplement 1): S11-S24.

World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). August 2018. WHO/CDS/TB/2018.18.

Piubello A, Ait-Khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo RA, Fujiwara PI, Heldal E, Koura KG, Monedero I, Roggi A, Schwoebel V, Souleymane B, Trébucq A, Van Deun A. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris, France: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2018.

11.2 Articles et publications scientifiques utiles (par ordre chronologique)

Jeon CY & Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine* 2008; 5: e152.

Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 81.

Lin Y, Li L, Mi F, et al. Screening of patients with diabetes mellitus for tuberculosis in China. *Trop Med Int Health* 2012; 17: 1302–1308.

Li L, Lin Y, Mi F, et al. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus. *Trop Med Int Health* 2012; 17: 1294–1301.

India Diabetes Mellitus-Tuberculosis Study Group. Screening of patients with diabetes mellitus for tuberculosis in India. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 646–654.

India Tuberculosis-Diabetes Study Group. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 636–645.

Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Diabetes and tuberculosis 1: Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 730–739.

Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 740–753.

Lin Y, Harries AD. Tuberculosis infection control measures in diabetes clinics in China: a rapid assessment of 10 hospitals. *Trop Med Int Health* 2015; 20: 1196–1200.

Harries AD, Kumar AMV, Satyanarayana S, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 879–886.

Lo H-Y, Yang S-L, Lin H-H, et al. Does enhanced diabetes management reduce the risk and improve the outcomes of tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 376–382.

Liu Q, Li W, Xue M, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2017; 7: 1090.

Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley J, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12: e0187967.

Koesoemadinata RC, Kranzer K, Livia R, et al. Computer-assisted chest radiography reading for tuberculosis screening in people living with diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1088–1094.

Harries AD, Lin Y, Kumar AMV, Satyanarayana S, Zachariah R, Dlodlo RA. How can integrated care and research assist in achieving the SDG targets for diabetes, tuberculosis and HIV/AIDS? *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22: 1117–1126.

Annexes

À PROPOS DE L'UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE ET LES MALADIES RESPIRATOIRES

L'Union est une organisation scientifique d'envergure internationale qui a pour mission d'améliorer la santé des populations pauvres. Pour ce faire, nous menons des travaux de recherche scientifique, nous collaborons avec les pouvoirs publics et d'autres organismes pour améliorer la santé des populations partout dans le monde et nous déployons des projets directement sur le terrain. L'Union se compose d'un réseau international de membres qui contribuent à faire progresser notre mission, ainsi que d'un institut scientifique qui met en œuvre des projets de santé publique au sein des pays. Depuis près d'un siècle, L'Union fait figure de chef de file dans la lutte contre certaines des principales causes de mortalité à travers le monde, notamment la tuberculose, les maladies respiratoires et le tabagisme.