

République Tunisienne
Ministère de la Santé
Direction des Soins de Santé de Base
Programme National de Lutte contre la Tuberculose



Guide de Prise en Charge de la
Tuberculose Résistante En Tunisie

2013

**Le guide national de prise en charge de la tuberculose résistante en Tunisie
a été rédigé par :**

- **Pr Fatma Tritar**
- **Dr Raja Hattiti**
- **Dr Dhikrayet Gamara**

Avec la collaboration de :

- **Pr Ali Ben Kheder**
- **Pr Hind Bouacha**
- **Pr Leila Slim**
- **Dr Rachid Fourati**

EDITORIAL

Un devoir de résistance et un besoin de solidarité

Nous avons tous pensé et à juste titre que l'avènement des drogues et l'introduction de nouveaux schémas thérapeutiques raccourcis allaient sonner le glas de la maladie bacillaire. Ce ne fut malheureusement pas le cas car cette affection appelée à raison « épouse de l'humanité » est arrivée à renaître de ses cendres et de revenir encore plus forte sur la scène publique !

Le SIDA, la négligence de certains gouvernements, l'existence de programmes nationaux de lutte contre la tuberculose inefficaces n'ont fait que remonter de façon frappante les taux d'incidence. Le décalage entre le « bien écrit » de l'OMS et le « Mal Appliqué » à l'échelle internationale en est pour beaucoup.

Les flux migratoires, la misère, la pauvreté, la promiscuité, l'inaccessibilité au diagnostic et au traitement n'ont fait qu'aggraver cette mauvaise situation.

Alors que l'on se débat pour maîtriser ce fléau, une autre préoccupation plus sérieuse, plus grave va jeter de l'huile sur le feu.

En effet, les premiers cas de résistances apparaissent par unités, dizaines, milliers et aujourd'hui par centaines de milliers. Cette nouvelle forme de la maladie, appelée aujourd'hui « MDR » ou « XDR », menace sérieusement l'humanité.

Le bacille tuberculeux trouve encore une fois une nouvelle parade pour survivre. D'autant plus que nous sommes de ce côté réellement peu armés.

Notre pipeline thérapeutique du futur n'étant pas très réconfortant, c'est un devoir de résistance qui nous a appelé dans un élan de solidarité universelle à nous réorganiser sur le plan stratégique pour barrer la route à cet ennemi redoutable.

Ce guide que vous tenez entre les mains et que nous vous invitons à lire représente un parmi les pas nécessaire à la lutte contre ce fléau.

Pr Ali Ben Kheder

Président de la commission nationale
de lutte contre la tuberculose

Table des matières

Editorial	5
Introduction	9
 Chapitre 1 : Facteurs favorisant la TB-MR	 9
Chapitre 2 : Epidémiologie de la TB-MR	11
Chapitre 3 : Définitions des cas et des résultats du traitement	14
Chapitre 4 : Stratégies de dépistage	23
Chapitre 5 : Diagnostic de la TB-MR	28
Chapitre 6 : Stratégie de traitement de la TB-MR	34
Chapitre 7 : Conception des schémas thérapeutiques	41
Chapitre 8 : Souches monorésistantes et polyrésistantes	47
Chapitre 9 : Médicaments d'appoint et traitements adjuvants	49
Chapitre 10 : Effets indésirables des médicaments	52
Chapitre 11 : Cas particuliers	58
Chapitre 12 : Infection à VIH et TB pharmaco-résistante	68
Chapitre 13 : TB-MR en milieu carcéral	77
Chapitre 14 : Suivi et évaluation du résultat du traitement de la TB-MR	79
Chapitre 15 : Échecs du traitement contre la TB-MR	81
Chapitre 16 : Prise en charge des contacts des patients atteints de TB-MR ...	84
Chapitre 17 : Prévention de la TB-MR	88
Chapitre 18 : Prise en charge communautaire	94
 Références bibliographiques	 100
Abréviations et Acronymes	104

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch ou BK). Elle représente dans le monde, la deuxième grande cause de mortalité parmi les maladies infectieuses chez l'adulte après le VIH/SIDA (1). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il y a eu en 2011, 8,7 millions de nouveaux cas de tuberculose (dont 13 % sont co-infectés par le VIH) et 1,4 million de personnes décédées de cette maladie, dont près d'un million sont séronégatives pour le VIH et 430 000 sont séropositives. La Région Africaine de l'OMS compte le nombre de décès le plus important (1,2).

L'émergence de la résistance aux médicaments antituberculeux dans un grand nombre de pays est devenue un problème majeur de santé publique et constitue un obstacle au contrôle efficace de la tuberculose. La tuberculose multi-résistante (TB-MR), qui résulte le plus souvent d'une mauvaise observance du traitement, est une forme particulièrement dangereuse de tuberculose résistante car elle est due à des bacilles résistants à au moins l'isoniazide et la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs les plus efficaces (3,4).

Le traitement de la TB-MR est considéré aujourd'hui comme une composante essentielle des standards internationaux pour les soins de la tuberculose, et est en voie d'être intégré dans la stratégie DOTS de lutte antituberculeuse. Cependant, contrairement aux programmes DOTS, le traitement de la TB-MR est complexe et onéreux et requiert des compétences et des ressources considérables (5,6).

Ce guide s'adresse aux médecins qui sont amenés à prendre en charge des patients atteints de TB-MR ; il se fonde sur les principes directeurs qui sous-tendent le cadre élargi de la stratégie DOTS.

Chapitre 1 : Facteurs favorisant la TB-MR

Les médicaments antituberculeux sont une arme à double tranchant : ils éliminent les organismes tuberculeux, mais entraînent aussi la sélection de micro-organismes naturellement résistants. Un des exemples les plus graves de ce phénomène dans le

domaine de la santé publique est l'émergence dans le monde de la TB-MR (*MDR-TB en anglais*).

L'apparition d'une forme de tuberculose ultrarésistante (TB-UR ; *XDR-TB en anglais*), définie comme une TB-MR avec en plus, une résistance du MT à toutes les fluoroquinolones et à au moins un des trois agents injectables de deuxième ligne (kanamycine, amikacine, ou capréomycine), a encore aggravé cette menace (7,8).

1.1. Apparition de la TB-MR

La pharmaco-résistance de la tuberculose résulte de la sélection de mutants résistants dans la population bactérienne, suite à l'élimination des bacilles pharmaco-sensibles par les médicaments antituberculeux.

Le problème est fortement favorisé par des traitements inadéquats, comme une monothérapie directe ou indirecte, c'est-à-dire la prise d'un seul antituberculeux ou de plusieurs médicaments à des concentrations trop faibles ou encore un traitement irrégulier. Les bacilles pharmaco-sensibles sont rapidement éliminés et les mutants résistants peuvent ensuite se multiplier.

Mycobacterium tuberculosis a la capacité de muter de façon spontanée, lente mais continue, pour donner naissance à des mutants résistants. Ce phénomène naturel est déterminé par la génétique et varie d'un médicament à l'autre. La probabilité d'une résistance spontanée à un médicament antituberculeux de première ligne est la suivante :

- Isoniazide : 1 sur 10^6 divisions cellulaires
- Rifampicine : 1 sur 10^9 divisions cellulaires
- Streptomycine : 1 sur 10^6 divisions cellulaires
- Éthambutol : 1 sur 10^5 divisions cellulaires
- Pyrazinamide : 1 sur 10^5 divisions cellulaires

En principe, il n'existe aucun lien entre la localisation chromosomique de la résistance aux différents médicaments. Par conséquent, la multi-résistance spontanée est extrêmement rare. Par exemple, la probabilité qu'une mutation aboutisse à une résistance à l'isoniazide est de 10^{-6} , tandis qu'elle est de 10^{-9} pour la rifampicine. La probabilité d'une résistance spontanée à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine est donc le produit des deux probabilités, soit 10^{-15} (67). Comme la probabilité de la présence de mutants naturellement résistants est très

faible, une forte charge bactérienne (par exemple dans les cavernes pulmonaires $\approx 10^9$) est nécessaire pour que des souches de TB-MR apparaissent (67).

1.2. TB-MR primaire et secondaire

L'apparition d'une tuberculose pharmaco-résistante est souvent le résultat d'une monothérapie, c'est-à-dire que le soignant n'a pas prescrit au moins deux médicaments auxquels le bacille de Koch est sensible ou que le patient n'a pas suivi correctement le traitement prescrit du fait d'une intolérance médicamenteuse (telle que par exemple des troubles digestifs) ou tout simplement par manque d'information du malade ou encore d'un défaut d'approvisionnement des médicaments, tous ces éléments vont aboutir à la sélection de souches résistantes, c'est la résistance secondaire ou acquise.

Quant à la résistance primaire, elle est due à une contamination directe par un patient porteur de TB-MR qui n'a pas été diagnostiqué et traité rapidement.

Les conséquences de la TB-MR vont être, dans tous les cas, graves et lourdes pour le malade et pour la société car cette forme de tuberculose nécessite un traitement long, coûteux et souvent très mal toléré. Le taux de guérison varie de 60 à 75 % pour la TB-MR (9,10), alors que pour la TB-UR, les résultats restent médiocres avec un taux de guérison de 30 à 40% et une mortalité élevée de 20 à 40 % pouvant même atteindre 70 à 90 % chez les personnes présentant une co-infection par le virus HIV (11,12).

Enfin la tuberculose résistante représente un danger pour l'environnement car il y a risque de dissémination des bacilles résistants (13,14).

Chapitre 2 : Epidémiologie de la tuberculose multi-résistante

L'émergence de la résistance aux médicaments antituberculeux dans un grand nombre de pays est devenue un problème majeur de santé publique et constitue un obstacle au contrôle efficace de la tuberculose.

La stratégie DOTS, lancée par l'OMS sur la période de 1994-1995 ainsi que le Green light committee (GLC) à partir de 2000, restent l'approche représentant le meilleur rapport coût/efficacité pour dépister et guérir les cas et pour prévenir l'apparition et la propagation d'une TB pharmaco-résistante (67).

Cependant, l'augmentation des tuberculoses pharmaco-résistantes en particulier les multi-résistantes est un phénomène réel, inquiétant et une préoccupation dans de nombreux pays (6,9).

En Tunisie, Le Programme National de lutte contre la tuberculose (PNLT) est confronté à ce problème depuis les années 1990. C'est ainsi que le PNLt a intégré la lutte contre la tuberculose multi-résistante dans ses activités prioritaires et a obtenu l'approbation du GLC en 2004 pour l'acquisition des médicaments de deuxième ligne (15,16).

A partir de 2008 le comité technique de lutte contre la tuberculose a mis en place un sous-comité de suivi de la prise en charge des cas de TB MR.

En 2008, le service de pneumologie Pavillon C de l'Hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana et le service de pneumologie de l'Hôpital de Menzel Bourguiba ont été désignés comme centres référents de prise en charge de la TB MR en Tunisie.

En 2009 des recommandations et un programme de contrôle de la TB-MR ont été mis en place. La lutte contre la TB MR revêt ainsi une importance considérable, à travers la détection précoce et la prise en charge efficace des cas.

De ce fait, en 2012, le laboratoire de microbiologie de l'hôpital A.Mami de pneumologie, laboratoire national de référence (LNR) des mycobactéries, et le laboratoire de bactériologie de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax ont été renforcés par des techniques de diagnostic rapide à savoir la culture sur milieu liquide et les tests moléculaires (Gene Xpert).

2.1. Ampleur du problème de la TB-MR dans le monde

- L'épidémiologie de la TB-MR est compliquée par le fait que la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, contrairement à ce qui se passe pour de nombreuses autres maladies infectieuses, ne provoque de maladie que chez une minorité de patients infectés mais peut être réactivée durant toute la vie après l'infection.

L'incidence de la TB-MR varie considérablement d'une population et d'une région à une autre. La plupart de ces différences peut être attribuée à la variation sous-jacente de la prévalence de l'infection.

L'OMS et l'Union Internationale de lutte contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICMR) ont ainsi lancé en 1994 le projet mondial sur la surveillance de la résistance aux

médicaments (3), dans le but de déterminer le degré de résistance aux antituberculeux de première ligne (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol) dans des populations représentatives à l'échelon national.

En même temps, un réseau de laboratoires supranationaux de référence (LSR) a été créé pour fournir une garantie de la qualité grâce à la validation des données sur la pharmacosensibilité.

En 2007, l'enquête mondiale a couvert 116 pays, et les isolats de plus de 250 000 patients ont été analysés entre 1994 et 2007 (3). Quarante-sept pays ont participé à plus d'une enquête, ce qui a permis de dégager des tendances de la résistance aux médicaments. Cette enquête a montré que le tiers des cas de TB-MR présentaient une résistance aux quatre médicaments de première ligne testés (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol). Chez les nouveaux patients, la prévalence moyenne de la TB-MR est de 2,9% alors que chez les patients déjà traités elle s'élève à 15,3% (3). En 2011, L'OMS estime qu'il y a dans le monde, 630 000 cas de TB-MR, soit 5,3% du total des cas prévalents (1,2).

C'est l'Asie qui est la plus durement touchée par l'épidémie. Plus de 50% des cas de TB-MR dans le monde concernent la Chine, l'Inde et la Fédération de Russie.

En 2008, la TB-MR était responsable de près de 150 000 décès. En Afrique, l'estimation porte sur environ 69 000 cas, dont la très grande majorité serait méconnue (17,18).

Cependant, la plupart des cas de TB-MR restent non détectés et non traités à cause des capacités insuffisantes des laboratoires pour la culture de *M tuberculosis* et les tests de sensibilité aux médicaments, ainsi que l'accès limité aux médicaments de seconde ligne avec un traitement long, toxique et coûteux (19,20).

Enfin la tuberculose ultra-résistante a été signalée sur six continents dans au moins 37 pays et représente jusqu'à 10 % de toutes les souches de TB-MR (7, 9, 11).

- **La fréquence de la co-infection TB-MR et HIV** est méconnue puisque le dépistage du VIH n'est pratiqué que pour seulement 34% des cas confirmés de TB dans le monde (12,14).
- **La fréquence de TB-MR chez les enfants** est aussi méconnue et souvent non déclarée.

Selon le projet mondial sur la surveillance de la résistance aux médicaments anti-tuberculeux (1994 et 2011), la TB-MR peut affecter des personnes de tout âge, mais on ignore si les enfants sont plus ou moins susceptibles que les adultes d'avoir une TB-MR.

Sur les 85 pays disposant de données provenant d'enquêtes nationales ou des systèmes de surveillance, 35 ont signalé au moins un cas de TB-MR chez les enfants âgés de moins de 15

ans pendant la période 2000-2011. Aucun pays n'a signalé de cas de TB-MR chez les enfants pendant la période 1994-1999. L'analyse a concerné un total de 316 976 patients atteints de TB avec 6070 enfants âgés de moins de 15 ans (2% de toutes les personnes testées). Dans cinq pays, les enfants âgés de moins de 15 ans étaient significativement plus susceptibles d'avoir une TB-MR que les enfants âgés de 15 ans ou plus (Allemagne, Namibie, Afrique du Sud, Royaume-Uni et États-Unis). Un risque élevé de TB-MR chez les enfants était noté plus particulièrement en Namibie et en Afrique du Sud, les deux pays d'Afrique à forte prévalence du VIH. En Australie, une faible association positive entre la TB-MR et l'âge inférieur à 15 ans était documentée. Dans les 29 pays restants, aucune association entre la TB-MR et l'âge n'a pu être établie (21, 22, 23).

2.2. Épidémiologie de la tuberculose multi-résistante en Tunisie :

Selon une étude effectuée en 2002 sur la résistance des médicaments antituberculeux dans le grand district de Tunis, la prévalence de la TB-MR est de 1,14% parmi les nouveaux cas et de 12% parmi les cas de retraitement (24). Une enquête nationale récente effectuée en 2011-2012 a pu estimer les taux de résistance aux antituberculeux, la prévalence de la multi-résistance est de 0.8% [0.22% -2.09%] chez les nouveaux cas et de 11.9% [4.98% - 18.83%] chez les cas retraités (25).

De 2006 à 2012, 108 cas de TB-MR ont été enregistrés avec 22 patients (20,37%) qui sont décédés, 50 patients (46,29%) sont déclarés guéris et 30 patients (27,77%) sont sous traitement de seconde ligne. Quatre cas de TB-UR sont recensés : 2 patients sont encore sous traitement, 1 patiente opérée (lobectomie) et est déclarée guérie et 1 patient est décédé.

Durant l'année 2012, 15 nouveaux cas de tuberculose multi-résistante ont été notifiés et confirmés par le Laboratoire National de Référence de l'Hôpital Abderrahmane Mami de l'Ariana et 30 cas sont sous traitement de seconde ligne.

Chapitre 3: Définitions des cas et des résultats du traitement

Les définitions des cas de TB-MR (26) sont utilisées aux fins suivantes :

- Permettre l'enregistrement correct des patients et la notification des cas
- Faciliter la répartition des cas dans les catégories de traitement appropriées

- Faciliter l'évaluation des cas en fonction du foyer de la maladie, des résultats des examens bactériologiques et des antécédents de traitement
- Evaluer la performance du programme de lutte contre la TB-MR par des analyses de cohorte.

3.1. Définition des Cas :

3.1.1. Tuberculose présumée :

la TB présumée se réfère à un patient qui présente des symptômes ou des signes évocateurs de tuberculose (*précédemment classé « suspect de tuberculose »*).

3.1.2. Cas de tuberculose confirmé bactériologiquement :

Cas de TB dont l'échantillon biologique est positif par examen microscopique des frottis, la culture ou par les méthodes de diagnostic rapide approuvées par l'OMS (Ex : Xpert MTB/RIF). Tous ces cas doivent être notifiés, indépendamment du fait qu'ils soient traités ou non.

3.1.3. Cas de tuberculose diagnostiqué cliniquement :

Cas de tuberculose qui ne remplit pas les critères de confirmation bactériologique, et diagnostiqué comme TB active par un médecin clinicien qui a décidé d'administrer au patient un traitement anti-tuberculeux complet.

Cette définition inclut les cas diagnostiqués sur la base des anomalies radiologiques ou histologiques évocatrices et les cas de tuberculose extra-pulmonaire (TEP) sans confirmation par le laboratoire.

Les cas diagnostiqués cliniquement par la suite avérés bactériologiquement positif (avant ou après le début du traitement) doivent être reclassés comme bactériologiquement confirmés.

Les cas de tuberculose confirmés bactériologiquement ou diagnostiqués cliniquement sont également classés en fonction :

- Du site anatomique de la maladie
- Des antécédents de traitement
- De la résistance aux médicaments
- Et du Statut VIH

3.1.4. Classification basée sur le site anatomique de la maladie

En général, les schémas thérapeutiques préconisés pour les formes pharmaco-résistantes de la TB sont similaires, quel que soit le siège de la maladie. La définition du siège est surtout importante pour l'enregistrement et la notification.

- **Tuberculose pulmonaire (TBP)** : La TBP se réfère à un cas de TB confirmé bactériologiquement ou cliniquement diagnostiqué qui touche le parenchyme pulmonaire ou l'arbre trachéo-bronchique. La tuberculose miliaire est classée comme TBP. Les adénopathies tuberculeuses intrathoraciques (médiastinales et/ou hilaires) ou l'épanchement pleural d'origine tuberculeuse, sans anomalies radiologiques des poumons, constituent des cas de TBP.

Un patient atteint de TBP et de TEP doit être classé comme un cas de TBP.

- **Tuberculose extrapulmonaire (TBEP)** : Forme de tuberculose touchant des organes autres que les poumons, par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, les voies génito-urinaires, la peau, les articulations et les os ou les méninges. La définition d'un cas de TB extra-pulmonaire ayant plusieurs sièges touchés dépend du siège où la maladie s'exprime sous la forme la plus sévère.

3.1.5. Classification basée sur l'historique du traitement antérieur de la tuberculose (groupe d'enregistrement du patient)

La classification basée sur les antécédents de traitement de la tuberculose se concentre uniquement sur les antécédents de traitement antérieur et est indépendante de la confirmation bactériologique et du site de la maladie.

Les patients doivent être inclus dans un groupe d'enregistrement en fonction de leurs antécédents de traitement. Ceci est utile dans l'évaluation du risque de la TB-MR.

Étant donné que les tests de sensibilité (DST) visent certains groupes à risque de TB-MR, les antécédents de traitement doivent être évalués au moment de la collecte des échantillons d'expectorations, qui vont servir en définitive à confirmer la TB-MR en utilisant les cultures et l'antibiogramme.

- **Nouveau patient** : patient n'ayant reçu aucun traitement antituberculeux ou dont le traitement a duré moins d'un mois.

- **Patient déjà traité** : patient qui a reçu 1 mois ou plus de médicaments anti- tuberculeux dans le passé. Il est en outre classé en fonction de l'issue du traitement le plus récent :
 - **Rechute** : patient déjà traité pour tuberculose, déclaré guéri ou traitement achevé à la fin du traitement le plus récent, et actuellement diagnostiqué avec un épisode récurrent de TB (soit une véritable rechute ou un nouvel épisode de TB causé par une réinfection).
 - **Traitement après échec** : patient déjà traité pour TB et dont le traitement s'est soldé par un échec à la fin du traitement le plus récent.
 - **Perdu de vue** : patient déjà traité pour TB et déclaré perdu de vue à la fin du traitement le plus récent (*auparavant connu « patient défaillant »*).
 - **Autres patients précédemment traités** : patients déjà traités pour TB mais dont le résultat après leur plus récent traitement est inconnu ou non documenté.
- **Patients avec des antécédents de traitement antituberculeux inconnus** : ce sont les patients qui ne rentrent dans aucune des catégories énumérées ci-dessus.

3.1.6. Classification basée sur la résistance aux médicaments

Les cas de tuberculose sont classés dans des catégories basées sur des tests de sensibilité aux médicaments (DST) pratiqués sur des isolats cliniques confirmés comme *M. tuberculosis* :

- **Monorésistance** : résistance à un seul médicament anti-TB de première ligne seulement.
- **Polyrésistance** : résistance à plus d'un médicament antituberculeux de première ligne autre que l'isoniazide et la rifampicine
- **Multirésistance** : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine
- **Ultrarésistance** : résistance à une fluoroquinolone et à au moins une des trois drogues injectables de seconde ligne (kanamycine, amikacine, ou capréomycine) en plus de la multi-résistance.
- **Résistance à la rifampicine** : résistance à la rifampicine détectée par les méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance à d'autres médicaments anti-TB. Il inclut toute résistance à la rifampicine, à savoir monorésistance, multirésistance, polyrésistance ou ultrarésistance.

Ces catégories ne s'excluent pas mutuellement. Lors de l'énumération de la TB résistante à la rifampicine (TB-RR), par exemple, la tuberculose multirésistante (TB-MR) et la tuberculose ultrarésistante (TB-UR) sont également incluses.

***La TB extrêmement résistante** (TB-ER, TDR-TB ou XXDR-TB en anglais), définie par une résistance à tous les médicaments antituberculeux de première et de seconde ligne, est de description récente (27,28,29,30,67) et n'est pas citée dans les nouvelles définitions de l'OMS.

3.1.7. Classification basée sur le statut VIH

- **Patients HIV positifs** : patients atteints de tuberculose (confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement) qui ont déjà une sérologie HIV positive et documentée ou qui ont un test HIV positif réalisé au moment du diagnostic de la tuberculose.
- **Patients tuberculeux HIV négatifs** : patients atteints de tuberculose (confirmée bactériologiquement ou diagnostiquée cliniquement) avec un test de dépistage HIV, effectué au moment du diagnostic de la tuberculose, qui est négatif.
Tout patient atteint de tuberculose HIV négatif et qui s'est avéré par la suite séropositif devrait être reclassé en patients tuberculeux HIV positif.
- **Patients tuberculeux avec statut HIV Inconnu** : patient n'ayant pas de résultat documenté du test HIV. Si le statut HIV du patient est déterminé par la suite, il devrait être reclassé selon le résultat du test VIH.

3.2. Définitions des résultats du traitement

Les nouvelles définitions des résultats du traitement font une distinction claire entre deux types de patients :

- Patients traités pour tuberculose sensible aux médicaments
- Patients traités pour tuberculose résistante aux médicaments en utilisant un traitement de deuxième ligne (défini comme la chimiothérapie d'association pour la TB résistante aux médicaments qui comprend les médicaments autres que ceux du groupe 1. Les deux groupes sont exclusifs et s'annulent mutuellement. Tout patient diagnostiqué tuberculose pharmacorésistante et mis sous traitement de deuxième ligne est retiré de la cohorte des résultats de TB sensible aux médicaments. Cela signifie que la gestion du registre standard de la tuberculose et du registre des traitements antituberculeux de seconde ligne doit être coordonnée pour assurer une bonne comptabilité des résultats du traitement.

3.2.1. Résultats du traitement pour les patients atteints de tuberculose (excluant les patients traités pour TB-RR ou TB-MR)

Tous les cas de tuberculose diagnostiqués cliniquement et confirmés bactériologiquement (sauf ceux avec une TB-RR ou TB-MR traités par des médicaments de deuxième ligne) devraient être classés selon les définitions suivantes :

- **Guéri** : patient atteint de TB pulmonaire bactériologiquement confirmée au début du traitement qui était frottis ou culture négative durant le dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant.
- **Traitement terminé** : patient atteint de TB qui a terminé le traitement sans preuve de l'échec, mais sans preuve bactériologique documentée
- **Echec du traitement** : patient atteint de TB dont le frottis ou la culture sont positifs à 5 mois ou plus de traitement.
- **Décédé** : patient atteint de TB qui décède, quelle que soit la raison, avant de commencer le traitement ou en cours de traitement.
- **Perdu de vue** : patient atteint de TB qui n'a pas commencé le traitement ou dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus.
- **Non évalué** : patient atteint de TB pour lequel aucun résultat du traitement n'est attribué. Cela inclut les cas "transférés" à une autre unité de traitement ainsi que les cas pour lesquels le résultat du traitement est inconnu à l'unité d'exploitation.
- **Succès du traitement** : le taux de succès du traitement est calculé par la somme du taux de patients classés guéris et celui des patients dont le traitement est achevé (Tableau n°1).

Les patients chez lesquels une souche résistante est isolée et diagnostiqués par la suite comme ayant une TB-RR ou une TB-MR à n'importe quel moment du traitement doivent être mis sous médicaments de deuxième ligne. Ces cas sont exclus de la cohorte principale de la tuberculose dans le calcul de traitement des résultats et sont inclus uniquement dans l'analyse de cohorte de traitement antituberculeux de seconde ligne. Si le traitement avec les médicaments de deuxième ligne n'est pas possible, le patient est maintenu dans la cohorte principale de TB.

Tableau n°1 : Résultats du traitement pour les patients atteints de tuberculose (excluant les patients traités pour TB-RR ou TB-MR)	
Résultat	Définition
Guéri	Patient atteint de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée au début du traitement qui était frottis ou culture négative durant le dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant.
Traitement terminé	Patient atteint de tuberculose qui a terminé le traitement sans preuve de l'échec, mais sans preuve bactériologique documentée.
Echec du traitement	Patient atteint de tuberculose dont le frottis ou la culture sont positifs à 5 mois ou plus de traitement.
Décédé	Patient atteint de tuberculose qui décède, quelle que soit la raison, avant de commencer ou en cours de traitement.
Perdu de vue	Patient atteint de tuberculose qui n'a pas commencé le traitement ou dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus.
Non évalué	Patient atteint de TB pour lequel aucun résultat du traitement est attribué. Cela inclut les cas "transférés" à une autre unité de traitement ainsi que les cas pour lesquels le résultat du traitement est inconnu à l'unité d'exploitation.
Succès du traitement	Somme de l'ensemble des patients classés guéris et des patients dont le traitement est achevé.

3.2.2. Résultats du traitement pour les patients porteurs de TB-RR/TB-MR/TB-UR et traités par des médicaments de deuxième ligne

- **Guéri : Traitement complet** tel que recommandé par le programme national sans preuve de l'échec et trois ou plusieurs cultures consécutives prises au moins à 30 jours d'intervalle qui sont négatives après la phase intensive.

Si une culture seulement est notifiée comme positive au cours de cette période et qu'on n'observe aucune preuve concomitante de détérioration clinique, le patient peut encore être considéré comme guéri, sous réserve que cette culture positive soit suivie de trois cultures négatives consécutives au minimum, réalisées sur des échantillons prélevés à des intervalles de 30 jours au moins.

- **Traitement achevé : Traitement complet** tel que recommandé par le programme

national sans preuve de l'échec, mais il manque les résultats bactériologiques c'est-à-dire trois ou plusieurs cultures consécutives prises au moins à 30 jours d'intervalle négatives après la phase intensive.

- **Echec du traitement** : traitement arrêté ou nécessité d'un changement du régime permanent d'au moins deux médicaments antituberculeux en raison de:
 - L'absence de conversion bactériologique à la fin de la phase intensive, ou
 - Une inversion (repositivation) bactériologique dans la phase de continuation après conversion bactériologique (négativation), ou
 - Une preuve supplémentaire de la résistance acquise aux fluoroquinolones ou à des médicaments injectables de deuxième ligne, ou
 - Des effets indésirables des médicaments
 - **Décès** : Patient décédé, quelle que soit la cause du décès, au cours du traitement.
 - **Perdu de vue** : patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus. *(Cette catégorie était auparavant connue comme « défaillant »)*
 - **Non évalué** : patient pour qui aucun résultat du traitement n'est attribué. (Cela inclut les cas "transférés" à une autre unité de traitement et dont l'issue du traitement est inconnue)
 - **Succès du traitement** : le taux de succès du traitement est calculé par la somme du taux de patients classés guéris et celui des patients dont le traitement est achevé.
- * *En cas d'échec du traitement*, l'absence de conversion avant la fin de la phase intensive implique qu'il n'y a pas eu de négativation durant la durée maximale de la phase intensive appliquée par le programme. Si aucune durée maximale n'est définie, un seuil de 8 mois est proposé. Pour les régimes sans distinction claire entre les phases intensive et d'entretien, un seuil de 8 mois après le début du traitement est suggéré afin de pouvoir appliquer les critères de guérison, de traitement terminé et d'échec du traitement.
- ** *Les termes «conversion» et «inversion» de la culture utilisée sont définis comme suit:*
- *Conversion (négativation)*: la culture est considérée comme négative lorsque deux cultures consécutives, prises au moins à 30 jours d'intervalle, se sont révélées négatives. Dans un tel cas, la date du prélèvement de la première culture négative est utilisée comme la date de conversion.
 - *Inversion (repositivation)*: la repositivation de la culture est définie par deux cultures consécutives, prises au moins à 30 jours d'intervalle, positives, après une conversion (négativation) initiale. Pour les besoins de la définition de l'échec du traitement, l'inversion

(repositivation) de la culture est considéré uniquement durant la phase d'entretien ou de continuation (Tableau n°2).

Tableau n°2 : Résultats du traitement pour les patients porteurs de TB-RR/TB-MR/TB-UR et traités par des médicaments de deuxième ligne	
Résultat	Définition
Guéri	Traitement complet tel que recommandé par le programme national sans preuve de l'échec et trois ou plusieurs cultures consécutives prises au moins 30 jours d'intervalle qui sont négatives après la phase intensive. Si une culture seulement est notifiée comme positive au cours de cette période et qu'on n'observe aucune preuve concomitante de détérioration clinique, le patient peut encore être considéré comme guéri, sous réserve que cette culture positive soit suivie de trois cultures négatives consécutives au minimum, réalisées sur des échantillons prélevés à intervalles de 30 jours au moins. *
Traitement terminé	Traitement complet tel que recommandé par le programme national sans preuve de l'échec, mais il manque les résultats bactériologiques c'est-à-dire trois ou plusieurs cultures consécutives prises au moins 30 jours d'intervalle négatives après la phase intensive. *
Echec du traitement	Traitement arrêté ou nécessité d'un changement du régime permanent d'au moins deux médicaments antituberculeux en raison de: - L'absence de conversion ** bactériologique (négativation) à la fin de la phase intensive*, ou - Une inversion** bactériologique (repositivation) dans la phase de continuation après conversion ** bactériologique (négativation), ou - Une preuve supplémentaire de la résistance acquise aux fluoroquinolones ou à des médicaments injectables de deuxième ligne, ou - Des effets indésirables des médicaments
Décédé	Patient décédé, quelle que soit la cause du décès, au cours du traitement.
Perdu de vue	Patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus.
Non évalué	Patient pour qui aucun résultat du traitement n'est attribué. (Cela inclut les cas "transférés" à une autre unité de traitement et dont l'issue du traitement est inconnue).
Succès du traitement	Somme de l'ensemble des patients classés guéris et des patients dont le traitement est achevé.

Chapitre 4 : Stratégie de dépistage des tuberculoses pharmacorésistantes

Les stratégies de dépistage s'efforcent d'identifier les patients et d'instaurer dans un délai le plus court possible les traitements appropriés dans les cas de TB pharmacorésistante.

L'identification en temps utile et l'instauration rapide du traitement s'opposent à la propagation de la maladie à d'autres personnes, au renforcement de la résistance acquise et à une évolution de l'état du patient vers une détérioration définitive de la fonction pulmonaire. Le diagnostic de la tuberculose résistante est basé sur les données des tests de sensibilité mais il faut savoir suspecter la résistance afin d'isoler et traiter rapidement le patient tout en sachant que les symptômes de la TB résistante ne sont pas spécifiques et sont identiques à ceux de la TB à BK sensible.

Afin de diagnostiquer plus efficacement les personnes atteintes de TB-MR, l'OMS a établi une liste des groupes de patients potentiellement très exposés au risque de TB-MR. On définit ainsi les groupes à risque.

4.1. Groupes à risque de TB-MR :

4.1.1. Groupes à risque pour lesquels le test de sensibilité est indiqué:

- Personnes infectées par le VIH
- Personnes dont la radiographie du thorax montre des anomalies indiquant une tuberculose antérieure
- Personnes immunodéprimées (chimiothérapie, radiothérapie, corticoides, diabète, ulcère gastro-duodénal, insuffisance rénale,.....)
- Fumeurs
- Personnes en sous-poids (10% ou plus en dessous du poids idéal)
- Alcooliques et/ou toxicomanes
- Catégories sociales vulnérables, telles que les personnes vivant en milieu carcéral, les sans-abri ou les personnes vivant dans une extrême pauvreté
- Personnel soignant exposé
- Silicotiques

Il est à signaler que, selon le PNLT, il serait souhaitable de pratiquer un test de sensibilité devant tout cas de tuberculose bacillifère confirmé.

4.1.2. Groupes exposés au risque de tuberculose multi-résistante :

Les personnes qui appartiennent à l'une ou plusieurs de ces catégories devraient être considérées comme étant exposées au risque important de développer une TB-MR.

- Les échecs de traitement quel que soit le cas de figure
- Les rechutes et les interruptions de traitement, dont le frottis est positif, 2 mois/ 3 mois après la reprise du traitement
- Les contacts étroits de patients atteints de TB pharmaco-résistante qui contractent une TB active
- Les contacts symptomatiques et/ou ayant des anomalies radiologiques d'un cas de TB-MR connu
- Les personnes séropositives au VIH
- Les personnes exposées vivant dans des environnements à haute prévalence de TB-MR (prisons,...)
- Les personnes ayant reçu des médicaments antituberculeux de mauvaise qualité ou de qualité inconnue
- Les personnes recevant un traitement dans le cadre de programmes déficients (surtout s'ils ont été récemment et/ou sont souvent à court de médicaments)
- Tuberculeux ayant une diarrhée chronique due à une malabsorption ou à une accélération du transit (Tableau n°3).

4.1.3. Groupes exposés au risque de tuberculose ultra-résistante :

Les deux facteurs de risque de TB-UR les plus importants sont :

- l'échec d'un traitement antituberculeux comprenant des médicaments de deuxième ligne, parmi lesquels un agent injectable et une fluoroquinolone .
- Un contact étroit avec une personne atteinte de TB-UR confirmée ou une personne chez qui le traitement à l'aide d'un schéma thérapeutique utilisant des médicaments de deuxième ligne est en train d'échouer ou a échoué.

Tableau n°3 : Facteurs de risque de TB-MR	
Facteurs de risque de TB pharmacorésistante	Observations
Echec des schémas de retraitement et cas de TB chronique	Les cas de TB chronique sont définis comme des cas de TB présentant encore des frottis positifs à la fin du schéma thérapeutique de retraitement. C'est peut-être le groupe de patients qui compte la proportion la plus élevée de TB-MR (souvent plus de 80 %)
Exposition à un cas connu de TB -MR	La plupart des études ont montré que les contacts étroits des patients atteints de TB-MR présentaient des taux élevés de TB-MR.
Echec de traitement de courte durée	Situation des patients qui, bien que traités, continuent à présenter des frottis positifs après cinq mois ou plus d'administration du traitement. Tous les patients chez lesquels un schéma thérapeutique a échoué ne sont pas atteints d'une TB-MR et la proportion de cas de cette forme de TB peut dépendre de nombreux facteurs, dont l'utilisation ou non de rifampicine pendant la phase d'entretien et l'application ou non de la stratégie DOTS sur l'ensemble du traitement.
Echec d'un traitement antituberculeux administré dans le secteur privé	Les schémas thérapeutiques antituberculeux appliqués par le secteur privé peuvent être très variables. Il est crucial de disposer d'un historique détaillé des médicaments pris. Si l'isoniazide et la rifampicine ont déjà été tous deux utilisés, les risques de TB-MR peuvent être élevés. Des antituberculeux de deuxième intention pourraient avoir été utilisés, et il est important de le savoir avant de mettre au point le schéma thérapeutique de retraitement.
Patients dont les frottis restent positifs après 2 ou 3 mois de chimiothérapie courte	les patients dont les frottis sont encore positifs au 2ème ou 3ème mois présentent un risque de TB-MR
Rechute ou retour après une interruption ou un abandon sans échec thérapeutique récent	La plupart des cas de rechute ou de retour après abandon ne seraient pas atteints de TB pharmacorésistante. Néanmoins, certains antécédents peuvent orienter plus fortement vers un cas de TB pharmacorésistante éventuel (utilisation irrégulière d'antituberculeux ou des abandons précoces).
Exposition dans des établissements où sévissent des flambées de TB pharmacorésistante ou ayant des prévalences élevées de cette forme de tuberculose.	Les patients qui fréquentent souvent les centres d'accueil pour sans-abri, les prisonniers et le personnel des centres de santé, des laboratoires et des hôpitaux peuvent présenter des taux élevés de TB pharmaco-résistante.
Résidence dans des zones de forte prévalence de TB pharmacorésistante	Dans de nombreuses régions du monde, les taux de TB pharmacorésistante parmi les nouveaux cas de TB peuvent être suffisamment élevés pour justifier un dépistage systématique de la TB pharmacorésistante chez tous les

	nouveaux cas de tuberculose.
Antécédents d'utilisation d'antituberculeux de qualité médiocre ou Inconnue	Le pourcentage de TB pharmacorésistante attribuable à l'utilisation d'antituberculeux de qualité médiocre n'est pas connu, mais il est considéré comme important. Tous les médicaments utilisés doivent satisfaire aux normes de qualité de l'OMS.
Traitement dans le cadre de programmes fonctionnant médiocrement	Notamment ceux ayant subi de récentes ou de fréquentes ruptures de stock d'antituberculeux. Certains programmes utilisant ou non la stratégie DOTS ont un système de gestion et de distribution médiocre des médicaments.
Affections comorbides associées à une malabsorption ou à une diarrhée avec transit rapide	La malabsorption peut entraîner une baisse sélective des concentrations sériques de médicaments et peut se produire chez des patients VIH positifs ou VIH négatifs.
VIH dans certains environnements	Les résultats du projet mondial sur la surveillance de la résistance bactérienne durant la période 2002-2006 laissent envisager un lien entre le VIH et la TB-MR dans certaines parties du monde, et de nombreuses flambées de TB pharmacorésistante ont été signalées chez des patients infectés par le VIH. Ces données sont encore limitées et les facteurs spécifiques jouant un rôle dans ce lien n'ont pas encore été déterminés.

4.1.4. Cas particuliers :

- **Dépistage des cas chez les enfants :**

Les cas pédiatriques nécessitent une adaptation des critères diagnostiques et des indications du traitement du fait de la difficulté d'obtenir des échantillons d'expectorations exploitables par le laboratoire. Chez les enfants symptomatiques des explorations plus poussées, comme l'aspiration gastrique, l'expectoration induite et le lavage broncho-alvéolaire, peuvent alors être envisagées pour les examens directs, les cultures et les tests de sensibilité (23, 31).

- **Dépistage des cas chez les patients infectés par le VIH :**

Les cas d'infection par le VIH exigent particulièrement un ajustement des critères diagnostiques et des indications du traitement. Le diagnostic de TB chez les personnes infectées par le VIH est plus difficile et peut être confondu avec celui d'autres infections pulmonaires ou générales. Les personnes infectées par le VIH sont plus susceptibles d'avoir une TB à frottis négatif ou une TB extra-pulmonaire. L'OMS recommande de recourir à des algorithmes cliniques comprenant l'utilisation de radiographies pulmonaires et de cultures

pour améliorer la rentabilité du diagnostic de la TB chez les patients infectés par le VIH à frottis négatifs (31,32).

Le PNLT recommande de pratiquer une sérologie VIH pour tout cas présumé et confirmé de tuberculose.

Étant donné que la TB-MR est associée à des taux de mortalité très élevés chez ces patients, il est recommandé de pratiquer des cultures et des tests de sensibilité chez tous les patients infectés par le VIH et atteints de TB active. Les techniques de diagnostic rapide peuvent être très utiles chez ces patients pour repérer rapidement ceux qui sont atteints de TB -MR (31,32).

En cas de prévalence de la TB-UR, les patients séropositifs atteints de TB-MR devraient bénéficier des tests de dépistage de la TB-UR (tests de sensibilité de 2^{ème} ligne, détection de la résistance aux fluoroquinolones et aminosides).

- **Dépistage des cas de tuberculose à bacilles monorésistants ou polyrésistants :**

Les antibiogrammes pratiqués chez les personnes à risque pourront identifier, outre les cas de TB à bacilles multi-résistants, également ceux de TB à bacilles monorésistants et polyrésistants.

4.2. Stratégie de dépistage

4.2.1. Culture et test de sensibilité

Il convient de recueillir au moins deux échantillons d'expectoration à 24 heures d'intervalle au moins pour une mise en culture et la réalisation des tests de sensibilité. D'autres prélèvements peuvent être analysés en cas de tuberculose extra -pulmonaire (ganglions, liquide pleural, urines,...).

4.2.2. Utilisation des techniques de diagnostic rapide de la résistance

Les stratégies de dépistage des cas peuvent être considérablement améliorées avec les techniques de diagnostic rapide qui améliorent significativement la capacité à identifier plus tôt les cas de TB pharmacorésistante pouvant être isolés et commencer un traitement. La rifampicine est l'antituberculeux le plus puissant du schéma de première intention, et la résistance à la rifampicine est très souvent associée à une résistance à l'isoniazide. Un résultat positif de détection rapide de la résistance à la rifampicine est un indicateur d'un

cas très probable de TB-MR, tandis qu'un résultat négatif rend un diagnostic final de TB-MR hautement improbable.

L'OMS recommande actuellement d'utiliser les tests de détection rapide chez les cas présumés de TB-MR ou de tuberculose associée au VIH en particulier en cas de frottis négatif. Si le test révèle une TB-MR, il est recommandé de commencer le traitement jusqu'à ce que le résultat complet de l'antibiogramme soit disponible (32,33).

Chapitre 5 : Diagnostic de la tuberculose multi-résistante

Dans la majorité des cas, l'apparition de la TB-MR est insidieuse et se produit sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. La TB-MR peut également être associée à d'autres pathologies, comme l'infection par le VIH, l'alcoolisme, l'insuffisance rénale, le diabète, les maladies néoplasiques et la toxicomanie,...

Les signes et les symptômes de ces pathologies et de leurs complications peuvent facilement occulter ou modifier ceux liés à la TB-MR et entraîner d'importants retards ou des erreurs de diagnostic durables, en particulier chez les patients séropositifs.

5.1. Signes et symptômes de la TB-MR

***Les signes et symptômes évocateurs de TB-MR** sont les mêmes que pour la tuberculose pharmacosensible.

- **La toux** est le symptôme de TB-MR pulmonaire le plus courant. Au début de la maladie, la toux peut être sèche puis elle devient productive. Comme pour la tuberculose pharmacosensible, il s'agit d'une toux chronique qui dure plus de 2 à 3 semaines, contrairement aux infections respiratoires aiguës, où cette toux disparaît habituellement après une semaine ou deux.
- **Les douleurs thoraciques** sont courantes en cas de TB-MR pulmonaire active. Un pneumothorax spontané peut aussi se produire, causant souvent des douleurs thoraciques.
- **La dyspnée** se manifeste généralement à un stade avancé de TB-MR pulmonaire. Elle est causée par une fibrose pulmonaire grave ou la détérioration du tissu pulmonaire, ou par une bronchopneumonie tuberculeuse. La TB-MR peut être ainsi à l'origine d'une insuffisance respiratoire chronique grave.

- **L'hémoptysie** peut être un symptôme de TB-MR pulmonaire mais n'indique pas nécessairement un processus pathologique actif.
- **Les symptômes généraux** de la TB-MR comprennent la fièvre, les frissons, les sueurs nocturnes, l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement .
- la TB-MR peut provoquer des **manifestations indirectes** qui ne sont pas liées au foyer touché, notamment des anomalies hématologiques (les plus courantes sont l'hyperleucocytose et l'anémie), de l'hyponatrémie et des troubles psychologiques.

***La TB-MR extrapulmonaire** est plus difficile à diagnostiquer, du fait notamment qu'elle est beaucoup plus rare. De plus, la TB-MR extra-pulmonaire touche des foyers relativement inaccessibles et, en raison de la nature des foyers touchés, un plus petit nombre de bacilles peuvent causer des dégâts beaucoup plus importants.

5.2. Conduite du diagnostic de la TB-MR

Le diagnostic de la TB-MR repose sur une anamnèse complète, un examen physique complet et des analyses bactériologiques pour confirmer le diagnostic

5.2.1. Antécédents médicaux :

Il est important d'interroger les cas suspects de TB-MR au sujet de leurs antécédents de TB (exposition et maladie) et de traitement antituberculeux surtout s'il a été suivi de manière irrégulière ou interrompu.

Il est aussi important de rechercher d'autres antécédents médicaux tels qu'une infection par le VIH, un diabète, une maladie rénale, un cancer, un syndrome de malabsorption chronique, une corticothérapie au long cours, ou un autre traitement immunosuppresseur.

5.2.2. Examen physique

L'examen physique constitue un élément essentiel de l'évaluation de tout patient. Il peut fournir des informations précieuses sur l'état de santé général du patient et d'autres indications qui pourraient influencer sa prise en charge.

5.3. Diagnostic de la TB-MR au laboratoire

Un diagnostic définitif de TB pharmaco-résistante exige d'isoler *M. tuberculosis* en culture, de l'identifier et d'effectuer des tests de sensibilité.

Le seul moyen de confirmer le diagnostic de la TB-MR est de démontrer que l'isolat de *M. Tuberculosis* du patient suspect présente une résistance in vitro à l'isoniazide et à la rifampicine. Le diagnostic de la TB-MR se fait donc au laboratoire.

5.3.1. Microscopie

En raison de la forte teneur en lipides de la paroi des mycobactéries, des méthodes de coloration particulières sont nécessaires pour observer les bacilles au microscope. Les plus courantes sont la coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration à l'auramine. Lors de la mise en évidence par examen microscopique des bacilles acido-alccolo-résistants (BAAR), il est impossible de faire la distinction entre les organismes viables et ceux qui ne le sont pas, entre les souches de *M. tuberculosis* pharmaco-sensibles et pharmaco-résistantes ou entre les différentes espèces de mycobactéries.

En ce qui concerne les TB pharmaco-résistantes, les principaux usages de la microscopie se limitent donc à l'évaluation de la contagiosité initiale du patient.

5.3.2. Culture

La culture est un examen important dans la prise en charge des TB-MR, elle contribue au diagnostic positif de la TB en indentifiant *M.tuberculosis* et à la surveillance de l'évolution des malades sous traitement et aux décisions quant à la poursuite ou à l'arrêt de l'antibiothérapie. Elle doit être entreprise dans des laboratoires agréés.

Le transport rapide des échantillons au laboratoire est crucial, car tout retard entraînera une diminution de la viabilité des mycobactéries et une prolifération de la flore normale. Les échantillons doivent être conservés à +4°C si des retards sont prévus et durant le transport.

La qualité des prestations des laboratoires pratiquant les cultures est un élément essentiel : une décontamination trop rude ou insuffisante, un milieu de culture de qualité médiocre ou une température d'incubation inadaptée peuvent avoir des effets préjudiciables sur le rendement de la culture.

Les mycobactéries sont des organismes à croissance lente et les résultats des cultures pour la TB-MR peuvent ainsi prendre plusieurs semaines. Il existe divers milieux de culture: les milieux solides à base d'oeuf (ex : Löwenstein-Jensen, Coletsos), et les milieux liquides (ex : milieu de Middlebrook 7H9..). Il est indispensable d'ensemencer chaque prélèvement sur 3 milieux dont au moins un milieu liquide.

La sensibilité des milieux liquides est supérieure à celle des milieux solides et la détection de la croissance bactérienne est plus rapide; 1 à 2 semaines contre 3 à 4 semaines en moyenne pour *M.tuberculosis* selon que les prélèvements sont positifs ou négatifs à l'examen direct. Cependant avec les milieux liquides les contaminations des cultures sont plus fréquentes et l'identification morphologique des cultures basée sur l'aspect des colonies est impossible.

5.3.3. Identification de *M. tuberculosis*

Dans les pays où la prévalence de la TB est importante, la grande majorité des isolats mycobactériens appartiennent à l'espèce *M. tuberculosis*. La prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) varie d'un pays à l'autre et peut être plus élevée chez les patients déjà contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Devant ce risque, les MNT étant souvent résistantes à de nombreux anti-tuberculeux il convient de confirmer l'identification de *M. tuberculosis* devant tout cas de pharmaco-résistance avant la prescription d'un traitement de 2^{ème} ligne.

Les méthodes d'identification sont basées sur les délais de culture, l'aspect des colonies, les tests d'inhibition par le PNB (para-nitro-benzoate), la production de niacine et de nitrate réductase...

Ces tests sont actuellement de plus en plus remplacés par des tests antigéniques rapides utilisant l'immunochromatographie ou des méthodes moléculaires (hybridation, PCR) permettant l'identification des différentes espèces de *M.tuberculosis* ainsi que de la plupart des MNT impliquées en clinique humaine dans des délais courts (24-48H) avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

5.3.4. Test de sensibilité aux antituberculeux (DST)

Pour déterminer la sensibilité de la souche de *M.tuberculosis* aux anti-tuberculeux, il faut effectuer un test de sensibilité. Diverses méthodes peuvent être utilisées :

- **Méthode des proportions de Canetti (méthode de référence)**

Cette méthode permet de mesurer la proportion des bacilles capables de pousser sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) en présence d'un antibiotique à différentes concentrations ; concentrations fixées sur la base de corrélation clinicobiologique. La souche est déclarée résistante à un antibiotique si la proportion des colonies ayant poussé est plus élevée que la proportion attendue pour une souche sauvage et qu'elle est devenue supérieure ou égale à une proportion dite critique (1 à 10% selon l'antibiotique). Les résultats de l'antibiogramme sont obtenus après 3 à 6 semaines d'incubation soit en moyenne 2 à 3 mois après la mise en culture du prélèvement.

En général, sur le premier isolat de *M. tuberculosis* du patient (obtenu avant traitement) sont testés les antibiotiques de 1^{ère} ligne: l'isoniazide, la rifampicine, la streptomycine l'éthambutol et si la technique le permet le pyrazinamide.

Pour les souches multi-résistantes, la sensibilité aux antibiotiques de 2^{ème} ligne (amikacine, fluoroquinolone, éthionamide, cyclosérine, PAS) est évaluée. Ces tests sont obligatoirement réalisés dans des laboratoires spécialisés.

- **Test de sensibilité en milieu liquide**

La méthode est basée sur la comparaison des délais de croissance dans le milieu contenant l'antibiotique et dans le milieu témoin n'en contenant pas. Les résultats sont obtenus en 8 à 10 jours. La concordance avec la méthode des proportions est bonne pour l'isoniazide et la rifampicine (97-98%) et elle a l'avantage d'être automatisable.

- **Détection rapide de la résistance**

La détection rapide de la résistance de *M.tuberculosis* représente une des avancées majeures dans le diagnostic de la tuberculose devant la prévalence croissante de la TB-MR et l'apparition de formes ultrarésistantes.

Ces méthodes permettent de détecter des mutations au niveau des gènes impliqués dans la résistance aux principaux antituberculeux. Ces mutations peuvent être ainsi détectées après amplification du fragment d'ADN correspondant par différentes techniques.

En pratique la détection moléculaire de la résistance à la rifampicine est utilisée pour la recherche des souches multirésistantes, cette résistance étant généralement associée à celle de l'isoniazide dans de nombreux pays où la monorésistance à la rifampicine reste rare.

De plus cette détection repose sur l'étude d'un fragment du gène *rpoB* où sont localisées les mutations chez près de 95% des souches rifampicine résistantes.

Au contraire, la détection de la résistance à l'isoniazide implique plusieurs gènes et les techniques moléculaires ne permettent la caractérisation que de 60 à 70% de l'ensemble des mécanismes de résistance.

La détection moléculaire de la résistance au pyrazinamide (gène *pncA*) serait intéressante, compte tenu des difficultés rencontrées avec les tests conventionnels. Mais à ce jour, aucun test commercialisé n'existe.

Pour les souches multirésistantes (MDR), la détection génotypique de la résistance aux fluoroquinolones est possible (gène *gyrA* et *gyrB*).

Actuellement les tests commercialisés s'appuient sur deux approches distinctes associant l'identification de l'espèce *M.tuberculosis* complexe et la détermination de la résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide. La première approche utilise une technique d'amplification génique suivie d'une hybridation inverse (Line Probe Assay : Inno-LIPA RIF-TB de InnoGenetics, Genotype MTBDR plus de HainLifescience) et la seconde utilise le principe de la PCR (polymerase chain reaction) en temps réel (Gene Xpert MTB/RIF).

Ce dernier test « Gene Xpert MTB/RIF » est un test de diagnostic moléculaire entièrement automatisé. Il détecte simultanément le complexe *tuberculosis* et la résistance à la rifampicine et fournit des résultats précis en moins de deux heures permettant d'instaurer le même jour un traitement approprié au patient (34,35).

Ce test a des exigences minimales de bio-sécurité, une formation simple, et peut être hébergé dans des laboratoires périphériques (voire annexe).

A ce titre ce test est fortement recommandé par l'OMS comme test de diagnostic initial chez les patients suspects de TB-MR (36).

Les avantages des tests moléculaires de détection rapide des résistances aux antituberculeux sont :

- L'identification rapide de *M.tuberculosis* et sa différenciation des MNT
- La détection d'un certain nombre de résistances aux antituberculeux.
- L'identification précoce des patients recevant un schéma de première intention inadéquat.
- le dépistage rapide des patients à risque de TB-MR et l'arrêt précoce de la transmission de la TB-MR.

Toutefois, une confirmation de la TB-MR au moyen des antibiogrammes conventionnels est toujours considérée comme la norme de référence, et une capacité de laboratoire adéquate

pour assurer un diagnostic de qualité garantie de la TB-MR reste par conséquent une exigence fondamentale afin de pallier aux insuffisances des méthodes moléculaires et de permettre l'étude de la sensibilité aux autres anti-tuberculeux.

Des tests moléculaires pour la détection rapide de la TB-UR existent mais leur manque de sensibilité fait que le recours aux techniques conventionnelles reste systématique.

Chapitre 6 : Stratégies de traitement de la TB-MR

Tout patient chez lequel une TB Pharmaco-résistante est diagnostiquée doit être traité par des médicaments de réserve de deuxième ligne, qui sont nettement plus chers, moins efficaces et provoquent plus d'effets indésirables que les médicaments antituberculeux de première ligne.

6.1. Médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR

Les médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR sont regroupés en fonction de leur efficacité, de leur historique d'utilisation et de leur classe thérapeutique. Les antituberculeux sont traditionnellement répartis en médicaments de première et de seconde intentions ; l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine constituant les principaux antituberculeux de première intention. Les antituberculeux utilisés dans le traitement de la TB-MR peuvent être classés en cinq groupes. Le classement dans ces groupes s'effectue en fonction de la puissance du médicament, des preuves à l'appui de son efficacité et de l'expérience clinique (Tableau n°4).

- **Groupe 1 : Antituberculeux oraux de première ligne**

Si l'isoniazide et la rifampicine ne sont pas efficaces contre la TB-MR, le pyrazinamide et l'éthambutol sont à nouveau utilisés pour le traitement de deuxième ligne lorsqu'on estime que leur efficacité a pu être préservée. La résistance au pyrazinamide n'est ni facile à acquérir, ni facile à repérer par antibiogramme.

L'éthambutol est un agent bactériostatique efficace pour prévenir l'apparition d'une résistance à d'autres médicaments actifs. Pour les patients dont les souches sont résistantes à de faibles concentrations d'isoniazide mais sensibles à des concentrations plus élevées, l'utilisation d'isoniazide à forte dose peut présenter certains avantages (quand il est utilisé à

forte dose, l'isoniazide est considéré comme un médicament du groupe 5). Les rifamycines plus récentes, comme la rifabutine, doivent être considérées comme inefficaces si les résultats de l'antibiogramme indiquent une résistance à la rifampicine.

- **Groupe 2 : Antituberculeux injectables**

Il convient d'administrer un agent injectable du groupe 2 à tous les patients chez lesquels une pharmacosensibilité est confirmée ou suspectée. La kanamycine et l'amikacine sont des aminoglycosides et sont toutes deux considérées comme les agents injectables de premier choix, étant donné le taux élevé de résistance à la streptomycine parmi les cas de pharmacorésistance. De plus, ces deux agents ont un faible coût, affichent un degré d'ototoxicité moins élevé que la streptomycine et ont été largement utilisés pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante dans le monde entier. On considère que l'amikacine et la kanamycine sont très semblables et qu'elles présentent une fréquence élevée de résistance croisée. Si un isolat est résistant à la fois à la streptomycine et à la kanamycine, il convient d'utiliser la capréomycine. La viomycine est très semblable à la capréomycine, et ces agents présentent aussi une fréquence élevée de résistance croisée. La capréomycine et la viomycine sont des polypeptides cycliques dont la structure diffère de celle de la kanamycine et de l'amikacine et qui ne présentent pas de résistance croisée uniforme avec les aminoglycosides.

- **Groupe 3 : Fluoroquinolones**

Tous les patients devraient recevoir un médicament du groupe 3 si la souche est sensible ou si l'on pense que l'agent pourrait être efficace. La ciprofloxacine n'est plus recommandée. Actuellement, les fluoroquinolones les plus puissantes sont les suivantes : moxifloxacine > lévofloxacine > ofloxacine (37,38). Bien que l'ofloxacine soit souvent utilisée en raison de son coût, les fluoroquinolones de nouvelle génération (moxifloxacine et lévofloxacine) sont plus efficaces et ont des profils similaires en termes d'effets indésirables.

De plus, les fluoroquinolones de nouvelle génération peuvent avoir une certaine efficacité contre les souches résistantes à l'ofloxacine (39,40). Bien que la gatifloxacine ait une efficacité antituberculeuse semblable à celle de la moxifloxacine, elle est associée à des cas graves d'hypoglycémie et de diabète, et a été retirée du marché dans de nombreux pays (41). Les directives de l'OMS recommandent d'éviter de l'utiliser dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante.

En résumé, la moxifloxacin ou la lévofloxacin sont les fluoroquinolones à privilégier. Dans les zones où les ressources sont limitées, l'ofloxacin est un choix acceptable pour le traitement de la tuberculose pharmaco-résistante sensible à l'ofloxacin (2,31).

Une fluoroquinolone de nouvelle génération est recommandée pour le traitement de la TB-UR même si les analyses révèlent que la souche est résistante aux fluoroquinolones d'ancienne génération, bien que l'efficacité de cette stratégie ne soit pas étayée par des preuves suffisantes. Comme les données sur l'utilisation à long terme des fluoroquinolones sont limitées, il convient de se montrer vigilant dans le suivi (2,20).

- **Groupe 4 : antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième ligne**

L'éthionamide et le prothionamide sont tous deux de la famille des thioamides et ont un effet bactériostatique sur *M. tuberculosis*. La pharmacocinétique des deux préparations est très semblable, mais le prothionamide peut être mieux toléré. Ils présentent une résistance croisée complète et devraient donc être considérés comme un seul et même médicament. La térizidone est une combinaison de deux molécules de cyclosérine ; ces deux substances devraient donc être considérées comme un seul et même médicament. Au dosage habituel, la térizidone et la cyclosérine ont un effet bactériostatique. Les deux médicaments provoquent souvent des effets secondaires, mais la térizidone semble être mieux tolérée par certains patients. Les deux médicaments sont très toxiques pour le système nerveux central (la cyclosérine plus que la térizidone) et peuvent déclencher des crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques à des concentrations sériques élevées. Des troubles psychotiques et des pensées suicidaires ont été signalés même chez des patients qui recevaient des concentrations sériques appropriées. Il convient d'administrer de la pyridoxine (150mg) avec la térizidone ou la cyclosérine afin de prévenir la toxicité neurologique. Ce sont deux médicaments d'accompagnement efficaces pour prévenir la résistance à d'autres médicaments de deuxième ligne, car ils ne présentent pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux actifs.

L'acide para-aminosalicylique (PAS) est un agent bactériostatique utile pour prévenir la résistance à d'autres médicaments. Il provoque des effets indésirables gastro-intestinaux, mais les formules sous forme de capsule à enrobage gastro-résistant sont mieux tolérées. La nouvelle formule en granules est mieux absorbée que les comprimés, mais doit être prise avec du jus de fruit car un pH acide est nécessaire pour faciliter l'absorption.

- **Groupe 5 : antituberculeux dont l'efficacité n'est pas clairement établie**

Les médicaments du groupe 5 qui ont déjà été utilisés pour le traitement de la TB-MR comprennent la thioacétazone, la clofazimine, l'amoxicilline clavulanate, les macrolides (clarithromycine et azithromycine), le linézolide, l'imipénème/cilastatine et l'isoniazide à forte dose. La plupart de ces médicaments ont un coût élevé et nécessitent dans certains cas une administration intraveineuse. Cependant, on peut les utiliser dans les situations où il est impossible de constituer des schémas thérapeutiques appropriés avec les médicaments des groupes 1 à 4. Il est recommandé d'utiliser au moins deux médicaments de ce groupe étant donné les données limitées sur leur efficacité.

Bien que l'efficacité de la thioacétazone contre la tuberculose soit reconnue, ce médicament figure dans le groupe 5 car son rôle dans le traitement de la TB-MR n'est pas bien établi. La thioacétazone présente une résistance croisée avec certains autres agents antituberculeux et est, de manière générale, un médicament bactériostatique faible. La thioacétazone n'est pas recommandée chez les personnes séropositives en raison du risque important de réaction indésirable pouvant provoquer l'apparition du syndrome de Stevens-Johnson, voire la mort. La clofazimine, un médicament antilépreux, agit *in vitro* contre *M. tuberculosis*, mais son efficacité clinique n'a pas été démontrée. L'amoxicilline-clavulanate et les macrolides ont une concentration minimale inhibitrice élevée pour la plupart des souches de *M. tuberculosis* pour ce qui est des concentrations sériques tolérées mais encore une fois, leur efficacité clinique n'a pas été prouvée. Le linézolide a une forte incidence d'effets indésirables et est coûteux. L'imipénème-cilastatine est un agent injectable dont le prix est élevé et l'efficacité non établie. l'isoniazide à forte dose (16–20 mg/kg/jour) peut toujours être utilisée en présence de résistance aux faibles concentrations d'isoniazide, toutefois l'isoniazide n'est pas recommandée en présence de résistance aux doses élevées (> 1 % de bacilles résistants à 1 µg/ml d'isoniazide).

Aucun des médicaments du groupe 5 n'est recommandé pour un traitement de routine contre la TB-MR, car leur contribution à l'efficacité des polychimiothérapies n'est pas bien connue. Ils sont cependant utilisés à titre expérimental et en dernier recours chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel contre la TB-MR a échoué ou pour les cas avérés de TB-UR.

6.2. Nouveaux médicaments et perspectives d'avenir

Les nouveaux traitements actuellement à l'étude comprennent les aminoglycosides inhalés, les oxazolidinones (linézolide), les nitroimidazopyranes (PA -824) et l'inhalation d'interféron gamma. Les résultats de ces traitements (notamment le PA-824) semblent être très prometteurs (43), (67).

Tableau n°4 : Classification Des Agents Antituberculeux	
Groupe	Médicaments (abréviation)
GROUPE 1 Antituberculeux oraux de première ligne	Isoniazide (H) Rifampicine (R) Éthambutol (E) Pyrazinamide (Z)
GROUPE 2 Antituberculeux injectables	Streptomycine (S) Kanamycine (Km) Amikacine (Am) Capréomycine (Cm)
GROUPE 3 Fluoroquinolones	Ofloxacin (Ofx) Lévofoxacin (Lfx) Moxifloxacin (Mfx)
GROUPE 4 Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième ligne	Éthionamide (Eto) Prothionamide (Pto) Cyclosérine (Cs) Térizidone (Trd) Acide para-aminosalicylique (PAS)
GROUPE 5 Antituberculeux dont l'efficacité ou le rôle dans le traitement de la TB-MR n'est pas clair (l'OMS ne recommande pas leur utilisation systématique chez les patients atteints de TB-MR)	Clofazimine (Cfz) Amoxicilline / Clavulanate (Amx/Clv) Clarithromycine (Clr) Linézolide (Lzd) Thioacétazone (Thz) Imipenem / Cilastatine (Ipm/Cln) Isoniazide à forte dose (H à forte dose)*

* Une forte dose d'isoniazide est définie comme une dose de 16-20 mg/kg par jour.

6.3. Codes standard des médicaments et des schémas thérapeutiques

Il existe des codes standards pour désigner les schémas thérapeutiques utilisés contre la TB-MR. Chaque médicament antituberculeux possède une abréviation, qui figure dans le Tableau n°5.

Un schéma thérapeutique contre la TB pharmaco-résistante comprend deux phases :

la première phase est la période pendant laquelle l'agent injectable est utilisé et la seconde phase est celle qui suit l'arrêt de ce médicament.

Les chiffres figurant devant chaque phase indiquent la durée de cette phase en mois et correspondent à une durée minimum. Le ou les médicaments de remplacement sont indiqués par une ou des lettres entre parenthèses. Les médicaments appartenant aux groupes désignés par les chiffres les plus élevés figurent en premier dans la liste, suivis des autres médicaments par ordre d'activité décroissante.

Tableau n°5 : Désignations Abrégées des Antituberculeux		
Groupe description	Médicaments	Abréviation
1- Antituberculeux oraux de première intention	Isoniazide Rifampicine Ethambutol Pyrazinamide Rifabutine	H R E Z Rfb
2- Antituberculeux Injectables	Kanamycine Amikacine Capreomycine Streptomycine	Km A mk C m S
3- Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin	Lfx Mfx Ofx
4-Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième intention	Ethionamides Prothionamide Cycloserine Terizidone Acide para-aminosalicylique	Eto Pto Cs Trd PAS
5- Antituberculeux dont l'efficacité ou le rôle n'est pas clair dans le traitement de la tuberculose à bacilles multi résistants non recommandés par l'OMS pour une utilisation systématique chez les patients atteints de TB MR)	Clofazimine Linezolid Amoxicilline/clavulanate Thioacetazone Clarithromycine Imipenem	Cfz Lzd Amx/C Thz Cl lpm

6.4. Stratégies de traitement

Chaque pays devrait concevoir une stratégie appropriée de traitement de la TB-MR en fonction des données disponibles de surveillance de la pharmaco-résistance et de la fréquence de l'utilisation des antituberculeux dans le pays.

- **Traitement standardisé.** Les schémas thérapeutiques sont conçus en fonction des données de la surveillance de la pharmaco-résistance pour des populations de patients représentatives en l'absence de DST individuel. Tous les patients appartenant à un groupe ou à une catégorie définis reçoivent le même schéma thérapeutique. Les cas suspectés de TB-MR doivent être confirmés par des DST dès que possible.
- **Traitement empirique.** Le schéma thérapeutique de chaque patient est conçu individuellement sur la base des antécédents de traitement antituberculeux du patient et en s'aidant de données de la surveillance de la pharmaco-résistance pour la population de patients représentative. Généralement, ce traitement empirique est ajusté lors de la réception des résultats du DST du patient.
- **Traitement individualisé.** Chaque schéma thérapeutique est conçu d'après les antécédents de traitement antituberculeux du patient et des résultats de ses DST individuels. (Tableau n°6).

Tableau n°6 : Stratégies de traitement contre la TB-MR	
Traitement standardisé	Aucun antibiogramme effectué, ou seulement pour confirmer la TB-MR. Tous les patients d'un groupe ou d'une catégorie suivent le même traitement.
Traitement empirique	Aucun antibiogramme effectué, ou seulement pour confirmer la TB-MR. Chaque schéma standardisé est conçu individuellement, en fonction des antécédents de traitement du patient.
Traitement personnalisé	Schéma conçu pour chaque patient, en fonction des résultats de l'antibiogramme et des antécédents de traitement.
Traitement standard suivi d'un traitement personnalisé	Dans un premier temps, tous les patients d'un groupe reçoivent le même traitement. Celui-ci est ensuite adapté pour chaque patient après obtention des résultats de l'antibiogramme.
Traitement empirique suivi d'un traitement personnalisé	Chaque schéma est conçu individuellement en fonction des antécédents de traitement de chaque patient, puis adapté après obtention des résultats de l'antibiogramme.

Chapitre 7 : Conception des schémas thérapeutiques

7.1. Principes généraux

La conception de tout schéma thérapeutique obéit aux principes suivants :

- Les schémas thérapeutiques doivent être définis en fonction des antécédents de traitement médicamenteux du patient.
- Il convient de prendre en compte les médicaments et les schémas thérapeutiques couramment employés dans le pays et la prévalence de la résistance aux antituberculeux de première et de seconde intention.
- Les schémas thérapeutiques doivent utiliser au moins quatre médicaments dont l'efficacité est certaine ou quasi-certaine. Il est fréquent de débiter avec l'administration de plus de quatre médicaments si le profil de résistance n'est pas connu, si l'efficacité d'un ou plusieurs agents peut être mise en doute ou si le patient présente une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue.
- Dans la mesure du possible, le pyrazinamide, l'éthambutol et les fluoroquinolones doivent être administrés une fois par jour, car les concentrations sériques maximales atteintes dans le cadre d'une administration quotidienne peuvent être plus efficaces. Une posologie quotidienne est également autorisée pour d'autres antituberculeux de deuxième intention en fonction de la tolérance du patient. Néanmoins, la combinaison éthionamide/prothionamide, cyclosérine et PAS est habituellement administrée sous forme de doses fractionnées au cours de la journée afin de réduire les effets indésirables (2,19,42).
- La posologie doit être fixée en fonction du poids corporel (voire annexe).
- Un agent injectable (aminoglycoside ou capréomycine) est utilisé pendant un minimum de huit mois et pendant au moins quatre mois après la conversion de la culture (2,26).
- La durée minimale du traitement est de 20 mois après la conversion de la culture (2).
- Chaque dose est administrée selon la stratégie d'observation directe du traitement (DOT) pendant tout le traitement et est notée sur la fiche de traitement.
- Les tests de sensibilité, lorsqu'ils sont effectués par un laboratoire fiable, doivent servir de guide au traitement. Il convient cependant de relever qu'ils ne permettent pas de prédire avec une totale certitude l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament. Ceci est valable notamment pour l'éthambutol et les antituberculeux de deuxième ligne des groupes 4 et 5

pour lesquels la fiabilité et la valeur clinique des tests de sensibilité n'ont pas encore été pleinement déterminées.

S'il est jugé efficace, le pyrazinamide peut être utilisé sur la durée totale du traitement. Un grand nombre de patients atteints de TB pharmacorésistante présentent une inflammation pulmonaire chronique, ce qui crée théoriquement l'environnement acide dans lequel ce médicament est actif.

- Les effets indésirables des médicaments doivent être traités immédiatement et de façon adéquate afin de minimiser le risque d'interruptions du traitement et de prévenir la morbidité et la mortalité associées aux effets indésirables graves.
- Le dépistage précoce de la TB-MR et l'administration rapide du traitement sont des facteurs importants de réussite.

Le Tableau n°7 décrit les différentes étapes de l'élaboration d'un schéma thérapeutique contre la TB pharmaco-résistante.

7.2. Sélection des médicaments et conception des schémas

Pour concevoir un schéma standardisé qui traitera de façon adéquate la grande majorité des patients à l'aide de quatre médicaments efficaces, il est souvent nécessaire d'utiliser cinq ou six médicaments, de façon à couvrir tous les profils de résistance possibles. En général, un agent injectable et une fluoroquinolone constituent la base du schéma thérapeutique (2,19,42).

Si un schéma standardisé est utilisé, les programmes de lutte contre la TB pharmaco-résistante sont fortement encouragés à commander, dans certaines situations, d'autres médicaments qui ne sont pas inclus dans le schéma standardisé. Par exemple, un programme utilisant un schéma standardisé ne comprenant pas de PAS aura quand même besoin de PAS dans les situations suivantes : (i) patients qui ne tolèrent pas un des médicaments principaux; (ii) patientes enceintes atteintes de TB pharmaco-résistante qui ne peuvent prendre tous les médicaments du schéma standardisé; (iii) dans le cadre d'un « schéma de sauvetage » pour les patients n'ayant pas répondu au schéma standardisé. Le tableau n°7 décrit les différentes étapes de la conception d'un schéma thérapeutique destiné au traitement de la TB-MR.

Tableau n°7 : Conception d'un schéma thérapeutique contre la TB-MR		
Étape 1	Utiliser tout médicament disponible du groupe 1 (antituberculeux oraux de première ligne) : • Pyrazinamide • Ethambutol	Commencer avec tout antituberculeux de première ligne ayant une efficacité certaine ou pratiquement certaine. Si un agent de première ligne est associé à une forte probabilité de résistance, il ne doit pas être utilisé
Étape 2	Plus un agent du groupe 2 (antituberculeux injectables) • Kanamycine • ou Amikacine • Capréomycine	Ajouter un antituberculeux injectable en fonction du DST et des antécédents de traitement. Éviter la streptomycine, même si les DST semblent indiquer une sensibilité à cet agent, car les souches de TB pharmacorésistante y sont souvent résistantes et l'incidence d'ototoxicité est plus élevée.
Étape 3	Plus un agent du groupe 3 (fluoroquinolones) : • Lévofoxacine • Moxifloxacine • Ofloxacine	Ajouter une fluoroquinolone en fonction du DST et des antécédents de traitement. Dans les cas où on suspecte une résistance à l'ofloxacine ou une TB-UR, utiliser une fluoroquinolone de nouvelle génération, mais sans en faire un des quatre médicaments de base.
Étape 4	Choisir un ou plusieurs médicaments du groupe 4 (agents bactériostatiques oraux de deuxième ligne) : • Acide para-aminosalicylique • Cyclosérine (ou térazidone) • Ethionamide • ou prothionamide	Ajouter des médicaments du groupe 4 jusqu'à avoir au moins quatre médicaments susceptibles d'être efficaces. Baser le choix sur les antécédents de traitement, le profil d'effets indésirables et le coût. Les DST ne sont pas standardisés pour les médicaments de ce groupe.
Étape 5	Envisager d'utiliser les médicaments du groupe 5 (médicaments dont le rôle dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante n'est pas clair) : • Clofazimine, Linézolide, • Amox-clavula, Thioacétazone* • Imipenem/cilastatine • Isoniazide à forte dose • Clarithromycine	Envisager d'ajouter des médicaments du groupe 5 en consultation avec un expert de la TB-MR s'il n'y a pas encore quatre médicaments des groupes 1 à 4 susceptibles d'être efficaces. Si des médicaments de ce groupe sont nécessaires, il est recommandé d'en ajouter au moins deux. Les DST ne sont pas standardisés pour les médicaments de ce groupe.

* La thioacétazone est contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH en raison du risque élevé de réaction indésirable potentiellement mortelle.

7.2.1. Posologie des médicaments antituberculeux

La posologie des antituberculeux est établie en fonction du poids du patient (voir annexe). La plupart des médicaments doivent être instaurés à la dose complète, à l'exception de la cyclosérine, de l'éthionamide et du PAS, pour lesquels la dose peut être augmentée sur une période de deux semaines.

7.2.2. Administration de l'agent injectable (phase intensive)

Il est recommandé de fixer la durée de la phase d'administration de l'agent injectable (phase intensive) en fonction de la conversion des frottis et des cultures. Il faut poursuivre l'administration de l'agent injectable pendant au moins huit mois et pendant au moins quatre mois après la première conversion durable des frottis et des cultures. Chez les patients qui ont déjà reçu l'agent injectable sur une durée prolongée et pour lesquels le risque de toxicité augmente, un traitement intermittent est proposé (trois fois par semaine).

7.2.3. Durée du traitement

La durée recommandée pour le traitement dépend de la conversion des cultures. Le traitement d'entretien est poursuivi pendant un minimum de 18 mois après la conversion des cultures, soit une durée totale du traitement d'au minimum 22 mois et pouvant se prolonger jusqu'à 26 mois (2).

7.3. Conception d'une stratégie de traitement :

Le schéma thérapeutique recommandé par le PNLT est le suivant :

7.3.1. Nouveaux cas de TB-MR (80% des patients):

- Phase initiale :

Amikacine-Lévofloxacine-Cyclosérine-Ethionamide-Pyrazinamide (B6)

La durée est au minimum de 8 mois (minimum 2 cultures négatives après au moins 4 mois de traitement injectable). L'association de la vitamine B6 est indiquée pour prévenir les effets indésirables.

- **Phase d'entretien :**

Lévofoxacine-Cyclosérine-Ethionamide-Pyrazinamide (B6)

La durée de cette phase est calculée à partir de la date de conversion : le traitement d'entretien ne sera arrêté que 18 mois après cette conversion.

- **La durée totale du traitement sera donc au minimum de 22 mois (cas où la conversion se fait à 4 mois) mais pourra se prolonger jusqu'à 26 mois.**

Schéma thérapeutique de la TB-MR selon le PNLT (1) : Nouveaux cas de TB-MR

- 1- Phase initiale : 8 Amikacine-Lévofoxacine-Cyclosérine-Ethionamide-Pyrazinamide(B6)**
- 2- Phase d'entretien : 18 Lévofoxacine- Cyclosérine-Ethionamide-Pyrazinamide(B6)**

7.3.2. Cas de TB-MR déjà traités par des médicaments de seconde ligne ou si résistance et/ou exposition antérieure à l'injectable (pour des indications autres que la tuberculose).

Le PAS et la Capréomycine sont utilisés.

- **Phase initiale :**

Capréomycine-Lévofoxacine-Cyclosérine-Ethionamide-PAS-Pyrazinamide (B6).

La durée est au minimum de 8 mois (minimum 2 cultures négatives après au moins 4 mois de traitement injectable). L'association de la vitamine B6 est indiquée pour prévenir les effets secondaires.

- **Phase d'entretien :**

Lévofoxacine-Cyclosérine-Ethionamide-PAS-Pyrazinamide (B6).

La durée minimale est de 18 mois après la conversion

- **La durée totale du traitement sera donc au minimum de 22 mois (cas où la conversion se fait à 4 mois) mais pourra se prolonger jusqu'à 26 mois.**

Schéma thérapeutique de la TB-MR selon le PNLT (2) : Cas de TB-MR déjà traités par des médicaments de 2ème ligne ou si résistance et/ou exposition antérieure à l'injectable

- 1- Phase initiale : 8 Capréo-Lévofoxacine-Cyclosérine-Ethionamide-PAS-Pyrazinamide (B6)**
- 2- Phase d'entretien : 18 Lévofoxacine-Cyclosérine-Ethionamide-PAS-Pyrazinamide (B6)**

Il est important de suivre régulièrement les patients traités, les encourager et les motiver pour garantir l'observance du traitement qui reste plus toxique que le schéma standard et relève d'une prise en charge spécialisée et personnalisée.

Le Tableau n°8 résume les principes de la prise en charge d'un patient porteur de TB-MR

Tableau n°8 : Principes de la prise en charge d'un patient porteur de TB-MR
• Hospitaliser le patient en milieu spécialisé. • Isoler le patient. • les régimes adoptés sont basés sur l'historique des anti-tuberculeux déjà reçus par le patient. • Associer au moins 4 drogues (5 ou 6) non prescrites et/ou prescrites durant une courte période (<1mois). • Le schéma doit inclure au moins : le pyrazinamide, un agent injectable (kanamycine, amikacine ou capréomycine), une fluoroquinolone, l'éthionamide et la cyclosérine. • Nouveaux cas : 8 Am-Lfx-Cs-Eth-Z(B6) / 18 Lfx-Cs-Eth-Z(B6). • Si résistance et ou exposition à l'Injectable : 8 Cm-Lfx-Cs-Eth-PAS-Z(B6) / 18 Lfx-Cs-Eth-PAS-Z(B6) • Prise du traitement contrôlé (DOTS plus). • Fractionner le traitement dans la journée si nécessaire (vomissements, épigastralgies,...). • Prévention et traitement des effets secondaires.

7.4. Traitement de la TB-MR extra-pulmonaire

La stratégie de traitement est identique, que le patient présente une TB pharmaco-résistante pulmonaire ou extra-pulmonaire. Si ce patient présente des symptômes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central et s'il est infecté par des bacilles résistants, le schéma thérapeutique doit comprendre des médicaments pénétrant de manière adéquate dans le système nerveux central.

- La rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide, l'association protionamide/éthionamide et la cyclosérine présentent une bonne pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR).
- La kanamycine, l'amikacine et la capréomycine ne pénètrent dans le LCR qu'en présence d'une inflammation des méninges.
- Le PAS et l'éthambutol ont une pénétration médiocre, voire nulle.
- Les fluoroquinolones pénètrent de façon variable dans le LCR, les nouvelles fluoroquinolones (gatifloxacin, moxifloxacin) étant associées à une meilleure pénétration.

7.5. Traitement de la TB-UR

La TB-UR s'est avérée beaucoup plus difficile à traiter que la TB-MR et est extrêmement difficile à traiter chez les patients infectés par le VIH (12,44). Des rapports de cohortes de patients non-porteurs du VIH ont montré des taux de guérison de plus de 50 %. Cependant il n'existe aucun rapport sur le diagnostic rapide de la TB-UR et l'instauration d'un schéma thérapeutique adéquat chez des patients infectés par le VIH (10,11,14).

Le Tableau n°9 résume le consensus le plus récent sur la prise en charge de la TB-UR.

Tableau n°9 : Principes directeurs de la prise en charge des patients atteints de TB -UR

1. Utiliser tout antituberculeux du groupe 1 qui pourrait être efficace.
2. Utiliser un agent injectable (AI) auquel la souche est sensible et envisager une administration prolongée (12 mois ou, éventuellement, pendant tout le traitement). Si la souche est résistante à tous les agents injectables, il est recommandé d'utiliser un AI que le patient n'a jamais reçu au paravant.
3. Utiliser une fluoroquinolone de nouvelle génération telle que la moxifloxacine.
4. Utiliser tous les agents du groupe 4 qui n'ont pas été utilisés de façon prolongée dans un schéma antérieur ou tout agent susceptible d'être efficace.
5. Utiliser au moins deux agents du groupe 5.
6. Envisager un traitement par l'isoniazide à forte dose en cas de résistance avérée à l'isoniazide à faible dose.
7. Envisager une chirurgie d'appoint si la maladie est localisée.
8. Appliquer des mesures strictes de lutte anti-infectieuse.
9. Traiter l'infection VIH.
10. Assurer une surveillance étroite et un soutien complet pour favoriser l'observance.

En conclusion : La prise en charge de la TB pharmaco-résistante est complexe, et il est impossible de répondre à toutes les situations par une stratégie unique. Il faut tenir compte des facteurs épidémiologiques, financiers et opérationnels dans le choix de la stratégie à utiliser.

Chapitre 8 : Souches mono-résistantes et poly-résistantes

Le traitement des patients infectés par des souches mono-résistantes ou poly-résistantes par une chimiothérapie standardisée de courte durée est associé à un risque accru d'échec thérapeutique et de résistance acquise, notamment l'apparition d'une TB-MR.

Lorsqu'il est décidé de modifier une chimiothérapie standardisée de courte durée, il convient de choisir dès le départ le schéma thérapeutique le plus efficace de manière à ce que la probabilité de guérison soit maximale.

La conception des schémas thérapeutiques pour les cas de TB mono-résistante et de poly-résistante exige de l'expérience et idéalement une discussion par un comité d'experts qui se réunit périodiquement. Ce comité examine les antécédents de traitement, les profils de pharmacosensibilité et la possibilité que les souches de *M. tuberculosis* aient acquis une nouvelle résistance, puis il détermine le schéma thérapeutique à administrer.

Le Tableau n°10 présente des propositions de schémas thérapeutiques pour différents profils de résistance aux antituberculeux.

Tableau n°10 : Schémas thérapeutiques proposés en cas de TB monorésistante ou polyrésistante			
Profil de la pharmacorésistance	Schéma Thérapeutique proposé	Durée minimale du traitement	Observations
H (+/- S)	R, Z et E	6-9 mois	Une fluoroquinolone peut renforcer le schéma dans les cas de TB étendue.
H et Z	R, E et Fluoroquinolones	9-12 mois	Le traitement doit être appliqué plus longtemps aux patients atteints d'une TB étendue.
H et E	R, Z et Fluoroquinolones	9-12 mois	Le traitement doit être appliqué plus longtemps aux patients atteints d'une TB étendue.
R	H, E, Fluoroquinolones, + Z pendant au moins 2 mois	12-18 mois	Un AI pendant les 2 ou 3 premiers mois peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.
R et E (+/- S)	H, Z, Fluoroquinolones, + un AI pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois	Une cure plus longue (6 mois) de l'AI peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.
R et Z (+/- S)	H, E, Fluoroquinolones, + un AI pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois	Une cure plus longue (6 mois) de l'AI peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.
H, E, Z (+/- S)	R, Fluoroquinolones + un agent oral de seconde intention, plus un AI pendant au moins les 2-3 premiers mois	18 mois	Une cure plus longue (6 mois) de l'AI peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.

Chapitre 9 : Médicaments d'appoint et traitements adjuvants

Plusieurs médicaments d'appoint et traitements adjuvants sont utilisés pour réduire les effets indésirables et la morbidité, et pour améliorer l'issue des traitements de la TB -MR.

9.1. Médicaments d'appoints :

9.1.1. Corticoides :

Il a été démontré que l'administration adjuvante de corticoides aux patients atteints de TB pharmaco-résistante n'augmentait pas la mortalité et qu'elle pourrait s'avérer bénéfique dans les cas d'insuffisance respiratoire sévère et d'atteinte du système nerveux central ou du péricarde. La prednisone est utilisée, à la dose initiale de 1 mg/kg/j durant 15 à 30 jours, suivie d'une réduction progressive de la posologie de 10 mg par semaine.

Des corticoides injectables sont souvent utilisés en début de traitement lorsqu'une réponse plus rapide est nécessaire.

Les corticoides permettent aussi d'améliorer les symptômes des patients présentant une aggravation des troubles respiratoires obstructifs. Dans ces cas, on peut administrer de la prednisone (1mg/Kg) sur une à deux semaines en diminuant progressivement les doses par paliers de 5 à 10 mg/jour.

9.1.2. Pyridoxine

La pyridoxine est un médicament d'appoint administré avec la cyclosérine afin de prévenir les effets neurotoxiques. Elle doit être prise chaque jour à raison de 50 mg par 250 mg de cyclosérine. En cas d'effets indésirables associés à la cyclosérine, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 200 mg/jour.

9.1.3. Vitamines et compléments minéraux

Lorsque les patients présentent des carences, des vitamines (en particulier la vitamine A) et des compléments minéraux sont prescrits. Dans le cas d'administration des minéraux, la

prise doit s'effectuer au moins une heure avant ou après celle des fluoroquinolones, car le zinc, le fer et le calcium peuvent interférer avec l'absorption de ces médicaments.

9.1.4. Analgésiques

La tuberculose peut entraîner des douleurs chroniques, soit du fait de la localisation de la tuberculose (pleurale, osseuse,...), soit en raison d'effets indésirables associés aux médicaments (neuropathie, céphalées). Les céphalées sont un effet secondaire courant du traitement de la TB-MR. Il est important d'exclure les autres causes, comme la méningite, les migraines et les algies vasculaires de la face. La codéine, en association avec le paracétamol, soulage les douleurs modérées et aide aussi à lutter contre la toux. Au besoin, des analgésiques plus puissants peuvent être utilisés.

9.1.5. Oxygène

Il est possible d'utiliser de l'oxygène pour soulager la dyspnée. En général, il est indiqué chez les patients ayant une $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ ou une $\text{SatO}_2 < 89 \%$, et devrait être titré pour élever la SatO_2 à plus de 90 %. En général, l'oxygène est administré dans un premier temps par voie nasale à raison de 2 à 4 l/min. Si plus de 5 l/min sont nécessaires, l'oxygène devrait être administré à l'aide d'un masque. Certains patients pouvant présenter une hypoventilation alvéolaire avec rétention de CO_2 , il convient d'être attentif à ce problème lors du début du traitement ou lorsque l'apport de l'oxygène est accru. Les corticoïdes apportent aussi un soulagement considérable en cas d'insuffisance respiratoire.

9.1.6. Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs soulagent la dyspnée et permettent de calmer la toux. En raison de la forte prévalence des maladies pulmonaires résiduelles chez les cas de TB-MR, il convient de poursuivre l'administration de bronchodilatateurs après la fin du traitement de la TB-MR.

9.1.7. Soutien nutritionnel

La TB-MR peut entraîner une malnutrition, mais peut aussi être aggravée par un mauvais état nutritionnel. Il est en outre possible que les médicaments antituberculeux de deuxième ligne diminuent encore l'appétit, et qu'il soit d'autant plus difficile de maintenir une

nutrition adéquate. Le soutien nutritionnel peut consister dans la fourniture d'aliments de base et, dans la mesure du possible, devrait comprendre une source de protéines.

9.2. Chirurgie

Le traitement de la TB-MR repose d'abord et avant tout sur la chimiothérapie. Dans certains cas la chirurgie peut être indiquée (19,42,44).

- La résection chirurgicale est considérée dans tous les cas comme un complément de la chimiothérapie. Elle doit être prévue à un stade précoce de la maladie. Il faut que la maladie soit essentiellement unilatérale et que le patient présente une réserve cardio-pulmonaire adéquate. Les interventions chirurgicales les plus courantes sont la résection pulmonaire telle qu'une pneumonectomie ou une lobectomie (45,46).
- Dans l'idéal, l'opération chirurgicale devrait avoir lieu après la conversion des frottis et durant la phase initiale du traitement, généralement après deux à six mois, de manière à réduire la contamination bactérienne dans les tissus pulmonaires environnants.
- Si une conversion n'est pas possible, il convient d'administrer au moins trois mois de traitement avant d'envisager la chirurgie.
- Il faut pratiquer un bilan lésionnel par tomodontitométrie thoracique. La scintigraphie de perfusion est utile pour déterminer la quantité de poumon qui devra probablement être retirée. La spirométrie de base (VEMS et CVF) est indiquée si possible (en prenant les précautions nécessaires) pour évaluer la fonction respiratoire chez la majorité des patients. Pour que l'opération puisse être effectuée, le VEMS devrait être supérieur à 0,8 L/s.
- Il faut aussi pratiquer un bilan sanguin (hématocrite, ionogramme sanguin, électrophorèse des protéides, urée et créatinémie) et un électrocardiogramme chez les patients âgés de plus de 50 ans et chez les diabétiques. Ce dernier est utile pour exclure l'hypertension pulmonaire, qui constitue une contre-indication opératoire.
- L'échantillon réséqué devrait être envoyé au laboratoire pour des examens histologiques, des cultures et des tests de sensibilité. La mise en culture des expectorations devrait s'effectuer immédiatement après l'opération, puis chaque mois jusqu'à obtenir deux cultures négatives consécutives.
- Si les cultures d'expectoration du patient étaient négatives au moment de l'opération, le

traitement doit être poursuivi pendant au moins 18 mois après la conversion des cultures.

- Si les cultures étaient positives, le traitement devrait se poursuivre pendant 18 mois après la conversion postopératoire des cultures.

Chapitre 10 : Effets indésirables des médicaments

Presque tous les patients qui suivent un traitement contre la TB-MR signaleront des effets secondaires liés aux médicaments de deuxième ligne. Les effets indésirables sont souvent faciles à reconnaître et généralement, les patients vont les signaler spontanément. Néanmoins, il importe de disposer d'une méthode systématique d'interrogatoire, dans la mesure où certains patients sont parfois réticents à signaler des effets indésirables graves. D'autres peuvent concentrer leur attention sur un effet indésirable donné et oublier de parler au personnel soignant d'éventuels autres effets éventuels.

10.1. Effets indésirables les plus courants

Comme les patients atteints de TB-MR sont soumis à une polychimiothérapie, il est souvent difficile de déterminer quel médicament est à la source de l'effet indésirable, les interactions médicamenteuses pouvant elles aussi produire des effets secondaires. Certains d'entre eux disparaissent peu de temps après le début du traitement, alors que d'autres ont tendance à se manifester plus tard.

10.1.1. Effets secondaires cutanés

Les effets secondaires cutanés des médicaments, qui vont du prurit aux éruptions, voire dans les cas plus graves à la nécrose épidermique toxique (parfois accompagnés de fièvre) peuvent être dus à plusieurs agents. Ils sont beaucoup plus fréquents chez les patients séropositifs. Une réintroduction progressive des médicaments, sur une période d'une à deux semaines, s'avère souvent efficace

10.1.2. Symptômes gastro-intestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs et vomissements) sont courants, mais peuvent être des symptômes précurseurs d'hépatite. Un suivi médical attentif est donc

obligatoire. Ces symptômes peuvent généralement être traités en prenant les médicaments avec des repas pauvres en graisses ou avant de se coucher. Il est important de surveiller la réaction. Si les symptômes ne disparaissent pas, il faut suspecter une toxicité hépatique et effectuer les examens correspondants.

10.1.3. Troubles de l'audition ou de l'équilibre

Les troubles de l'audition ou de l'équilibre sont pratiquement toujours dus aux agents injectables. Il convient d'informer les patients déjà atteints de troubles cochléo-vestibulaires des risques potentiels et d'obtenir leur consentement éclairé avant d'administrer ces médicaments. Les patients qui se plaignent d'une perte de l'audition ou de troubles de l'équilibre devraient être examinés afin de déterminer si la posologie est adaptée à leur poids et à leur âge, puisque la toxicité augmente parallèlement avec ces deux facteurs.

10.1.4. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est une complication connue chez tous les patients recevant des médicaments injectables, qu'il s'agisse d'aminoglycosides ou de la capréomycine. Cet effet indésirable peut passer inaperçu au début du traitement et peut être fatal.

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de la créatinine au moins une fois par mois. En outre, les patients présentant des antécédents de néphropathie (y compris des comorbidités avec le VIH et le diabète), un âge avancé ou un symptôme rénal quelconque doivent être surveillés étroitement, notamment en début de traitement. Une estimation du taux de filtration glomérulaire peut contribuer à préciser davantage le risque de néphrotoxicité chez ces patients.

10.1.5. Troubles de la vision

Les troubles de la vision sont le plus souvent causés par l'éthambutol. Les tests d'acuité visuelle et de la vision des couleurs sont nécessaires. Chez les patients ayant des problèmes de vue autres que la myopie, l'hypermétropie ou la presbytie, l'éthambutol ne devrait être administré qu'en consultation avec un ophtalmologue, en évaluant soigneusement les risques et les avantages si la gamme de médicaments à disposition est limitée.

10.1.6. Symptômes neurologiques

Les systèmes nerveux périphérique et central peuvent être tous deux touchés par la toxicité des médicaments antituberculeux de deuxième ligne.

- **la neuropathie périphérique** est la manifestation la plus courante et se présente sous forme de paresthésie, notamment des fourmillements et des engourdissements commençant au niveau des pieds et gagnant la partie proximale. Ces symptômes peuvent s'accompagner de myalgies, de faiblesses et d'ataxies.

La neuropathie périphérique est généralement due à la cyclosérine et à la térizidone et se manifeste plus souvent chez les patients atteints de malnutrition ou d'alcoolisme. Elle peut être traitée efficacement à l'aide de pyridoxine.

- **La psychose toxique et les convulsions épileptiques** secondaires à la cyclosérine et à la térizidone sont peu fréquentes. La pyridoxine peut contribuer à prévenir ces effets. Mais si ces troubles sont déjà présents, il faut interrompre l'administration de la cyclosérine et la reprendre à une posologie moindre.

En outre, la cyclosérine étant excrétée par les reins, si des effets indésirables graves se manifestent, il faut vérifier la clairance de la créatinine. Une mauvaise clairance peut entraîner une concentration élevée de ce médicament dans le sang, provoquant les effets indésirables.

10.1.7. Douleurs ostéo-articulaires

Les arthralgies constituent un effet indésirable fréquent des médicaments, résultant de l'accumulation d'acide urique due au pyrazinamide. L'acide acétylsalicylique permet généralement de soulager ces symptômes. L'administration intermittente de pyrazinamide réduira aussi les effets de l'accumulation d'acide urique. L'allopurinol est quant à lui inefficace.

10.1.8. Perte d'électrolytes

La perte d'électrolytes est une complication connue des médicaments injectables (capréomycine le plus souvent). Il s'agit généralement d'un effet tardif qui se manifeste après plusieurs mois de traitement et est réversible une fois que l'administration de l'agent injectable est interrompue. La perte d'électrolytes passe souvent inaperçue au début du

traitement, c'est pour cela que le potassium sérique doit être contrôlé au moins une fois par mois chez les patients à haut risque et chez tous ceux prenant de la capréomycine.

10.1.9. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est un effet tardif provoqué par l'association du PAS et de l'éthionamide. Les symptômes peuvent être difficiles à déceler, ailleurs les effets toxiques du PAS et de l'éthionamide peuvent entraîner la formation de goitre. Il est donc recommandé de dépister l'hypothyroïdie par une mesure de la TSH sérique après 6 à 9 mois de traitement, puis tous les 6 mois ou plus tôt en cas d'apparition de symptômes. La dose de recharge thyroïdienne à pratiquer est fonction des taux sériques de la TSH. Dans les zones où les goitres associés à une carence en iode sont endémiques, un traitement à base d'iode est indiqué en plus d'une évaluation et du traitement de l'hypothyroïdie.

10.2. Surveillance des effets indésirables des médicaments

Une surveillance étroite du patient est indispensable pour garantir une détection rapide d'éventuels effets indésirables des médicaments antituberculeux de seconde intention. Le Tableau n°11 résume les éléments d'évaluation et la fréquence de surveillance des effets

Tableau n°11 : Surveillance pendant le traitement d'une TB pharmacorésistante	
Surveillance/Evaluation	Fréquence recommandée
Evaluation par un clinicien	Comme base de référence et au moins une fois par mois jusqu'à la conversion des cultures, puis tous les 2 à 3 mois
Frottis et cultures d'expectorations	Fréquence mensuelle pour les frottis et les cultures pendant tout le traitement injectable puis tous les 2 mois
Poids	Comme base de référence, puis une fois par mois
Radiographie pulmonaire	Comme base de référence, puis tous les six mois
Créatinine sérique	Comme base de référence, puis mensuellement si possible pendant l'administration d'un médicament injectable. A intervalles de 1 à 3 semaines chez les patients infectés par le VIH, les diabétiques et d'autres patients à risque élevé.
Potassium sérique	Mensuellement pendant l'administration du médicament injectable. A intervalles de 1 à 3 semaines chez les patients infectés par le VIH, les diabétiques et d'autres patients à risque élevé.
Thyréostimuline	Tous les 6 mois si le patient reçoit l'association éthionamide/

	protonamide ou du PAS ; et surveiller tous les mois la présence de signes/symptômes d'hypothyroïdie. La thyroïdostimuline suffit au test de dépistage de l'hypothyroïdie; il n'est pas nécessaire de mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes
Taux sériques d'enzymes hépatiques	Surveillance périodique (tous les 1 à 3 mois) chez les patients recevant du pyrazinamide sur des périodes prolongées ou chez les patients à risque d'hépatite ou présentant des symptômes de cette maladie. Pour les patients infectés par le VIH, effectuer une surveillance tous les mois
Dépistage du VIH	Comme base de référence et à refaire en cas d'indication clinique
Tests de grossesse	Comme base de référence pour les femmes en âge de procréer et à refaire en cas d'indication clinique
Hémoglobine et numération des globules blancs	Pour les patients infectés par le VIH sous TARV à base d'AZT, surveiller mensuellement au départ puis au besoin en fonction des symptômes
Lipase sérique	Indiqué si douleur abdominale pour écarter une pancréatite chez les patients sous linezolid, D4T.
Acidose lactique	Indiqué chez les patients sous linezolid ou TARV

10.3. Prise en charge des effets indésirables

La prise en charge rapide et intensive des effets indésirables est essentielle, sans quoi ils peuvent accroître le risque d'inobservance du traitement et provoquer une morbidité permanente voire le décès du patient.

Elle commence par l'éducation du patient avant le début du traitement. Le sujet tuberculeux doit être informé en détail sur les effets indésirables susceptibles de résulter du schéma thérapeutique prescrit et être encouragé à les signaler au personnel soignant.

10.3.1. Prise en charge des effets indésirables

La plupart des effets indésirables peuvent être traités. S'ils sont modérés et sans danger, la meilleure option est de poursuivre le schéma thérapeutique, avec l'aide de médicaments d'appoint si nécessaire. De nombreux effets indésirables disparaissent ou diminuent avec le temps. Il convient donc d'encourager les patients à les supporter jusqu'à ce qu'ils s'apaisent. Le soutien psychosocial est un élément important de la prise en charge des effets secondaires.

Le Tableau n°12 résume les indications et les médicaments couramment utilisés pour la prise

Tableau n°12 : Effets indésirables et Médicaments d'appoint couramment utilisés	
INDICATION	MÉDICAMENT
Nausées, vomissements, Troubles digestifs	Métoclopramide, diménhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine, subsalicylate de bismuth
Brûlures d'estomac, pyrosis, ulcère	H2-bloquants (ranitidine, cimetidine, famotidine,...) Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, ...) Eviter les antiacides, car ils peuvent réduire l'absorption des fluoroquinolones.
Candidose buccale (chez les patients non touchés par le SIDA)	Fluconazole, pastilles de clotrimazole
Diarrhée	Lopéramide
Dépression	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, sertraline), antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)
Anxiété sévère	Lorazépam, diazépam, clonazépam
Insomnie	Diménhydrinate
Psychose	Halopéridol, thiorazine, rispéridone (envisager l'administration de benzotrope ou de bupéridène pour prévenir les effets extrapyramidaux)
Convulsions	Phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital
Prophylaxie des complications neurologiques de la cyclosérine	Pyridoxine (vitamine B6)
Neuropathie périphérique	Amitriptyline
Symptômes vestibulaires	Meclozine, diménhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine
Douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, céphalées	Ibuprofène, paracétamol, codéine
Réactions cutanées, Irritation	Crème à l'hydrocortisone, calamine, lotion Caladryl
Réactions d'hypersensibilité systémique	Antihistaminiques (diphénhydramine, chlorphéniramine, diménhydrinate), corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone)
Bronchospasme	Agonistes des récepteurs bêta-adrenergiques par inhalation (salbutamol, terbutaline, albuterol,...), corticoïdes par inhalation (béclométhasone,...), par voie orale (prednisone), stéroïdes injectables (dexaméthasone, méthylprednisolone)
Hypothyroïdie	Lévothyroxine
Fuite électrolytique	Recharge potassique et magnésique

10.3.2. Réduction de la posologie des médicaments suspectés

Les effets indésirables de plusieurs médicaments antituberculeux de deuxième ligne dépendent fortement de la posologie utilisée. Si un patient ne supporte pas le schéma thérapeutique, la posologie du médicament suspecté peut être réduite jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent. Si le médicament en cause n'est pas connu, la dose de chaque médicament peut être tour à tour réduite jusqu'à ce que le responsable soit identifié. Si les effets indésirables ne disparaissent pas, il peut être nécessaire de réduire la posologie de plusieurs médicaments simultanément. Cependant, étant donné les marges thérapeutiques étroites des médicaments de deuxième ligne, une diminution de la dose risque de nuire à l'efficacité, si bien que tous les efforts doivent être consentis pour conserver une dose adéquate de médicament par rapport au poids corporel.

10.3.3. Élimination de médicaments du schéma thérapeutique

Si la réduction de la posologie n'atténue pas les effets indésirables, il peut être nécessaire d'éliminer un médicament du traitement, ou de le remplacer par un autre. Cette option ne devrait être employée qu'en dernier recours, car elle nuira à l'efficacité du schéma thérapeutique.

Chapitre 11 : Cas particuliers

Les problèmes de santé concomitants, ou les comorbidités, rendent souvent le traitement de la TB-MR encore plus difficile.

11.1. Contraception

La contraception est fortement recommandée pour toutes les femmes qui suivent un traitement de la TB-MR en raison des conséquences potentielles des effets indésirables fréquents et/ou graves des médicaments pour la mère et le fœtus.

- Il n'y a aucune contre-indication à prendre un contraceptif oral avec le traitement de la TB-MR. Cependant, comme les contraceptifs oraux peuvent avoir une efficacité réduite en raison des interactions médicamenteuses potentielles, d'autres solutions sont possibles, notamment l'utilisation de médroxyprogestérone par voie intramusculaire toutes les 14

semaines ou les méthodes de barrière (diaphragme ou préservatif) pendant toute la durée du traitement.

- Les patientes qui vomissent immédiatement après la prise d'un contraceptif oral risquent de mal absorber ce médicament, d'où une moindre efficacité de ce produit. Il faut conseiller à ces patientes de prendre leur contraceptif en dehors des moments où elles peuvent avoir des vomissements provoqués par le traitement antituberculeux.
- Les patientes qui vomissent à tout moment doivent utiliser une autre méthode de contraception de type barrière.
- les patientes sous contraception orale présentant une TB à bacilles mono-résistants ou poly-résistants sensibles à la rifampicine ont le choix entre deux options : utiliser une pilule contraceptive orale plus fortement dosée en oestrogènes (50 µg) ou bien une autre forme de contraception.

11.2. Grossesse

Les patientes atteintes de TB-MR qui sont en âge de procréer devraient faire un test de grossesse lors du premier examen. La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement de la TB-MR qui, si elle n'est pas traitée, comporte de grands risques pour la vie de la mère et du fœtus.

Les patientes enceintes doivent être examinées avec soin. En prenant en considération le stade de la grossesse et la gravité de la maladie, les risques et les bénéfices du traitement contre la TB-MR doivent être soigneusement évalués (19,42).

- **Envisager de différer le traitement de la TB-MR jusqu'au deuxième trimestre**

La majorité des effets tératogènes survenant au cours du premier trimestre, le traitement peut être différé jusqu'au deuxième trimestre, à moins qu'il n'existe des symptômes pouvant engager le pronostic vital. La décision de différer le traitement doit être prise conjointement par la patiente et le médecin, principalement sur la base de l'analyse de la gravité des signes/symptômes et de l'agressivité de la maladie avec comme objectif principal la conversion des frottis pour protéger la santé de la mère et de l'enfant, avant et après la naissance. S'il est décidé de débiter le traitement, il convient d'utiliser trois ou quatre médicaments oraux dont l'efficacité est établie, puis renforcer le traitement à l'aide d'un

agent injectable et éventuellement d'autres médicaments immédiatement après l'accouchement.

- **Éviter les agents injectables** : les aminoglycosides ne doivent pas être utilisés chez les patientes enceintes, car ils peuvent être particulièrement toxiques pour le développement de l'oreille foetale. Bien qu'elle présente le même risque d'ototoxicité, la capréomycine est l'agent injectable à privilégier si l'on ne peut éviter l'administration d'un tel agent.
- **Éviter l'éthionamide** : si possible chez les femmes enceintes car il peut augmenter le risque de nausées et de vomissements associés à la grossesse.

Le Tableau n°13 présente le degré de sécurité des médicaments utilisés dans le traitement de la TB-MR durant la grossesse.

Tableau n°13 : Degré de sécurité des médicaments de la TB-MR administrés durant la grossesse		
Médicament	Catégorie de danger*	Commentaires
Éthambutol	B	L'expérience de son utilisation chez des femmes enceintes laisse penser qu'il est sans danger.
Pyrazinamide	C	La plupart des références suggèrent qu'il est sans danger.
Streptomycine Kanamycine Amikacine Capréomycine	D	À éviter. Toxicité établie pour le développement de l'oreille du fœtus. Les risques et les bénéfices doivent être soigneusement pesés. Éviter leur utilisation dans la mesure du possible.
Fluoroquinolones	C	Utiliser avec prudence. Aucun effet tératogène observé chez les humains lorsqu'elles sont utilisées pendant de brèves périodes (2-4 semaines). Associées à des lésions permanentes et importantes du cartilage et des articulations chez de jeunes animaux. L'expérience de leur utilisation à long terme chez des femmes enceintes est limitée, mais étant donné leur activité bactéricide, les avantages pourraient être supérieurs aux risques
Éthionamide Prothionamide	C	À éviter. Des effets tératogènes ont été observés chez les animaux. Ils aggravent considérablement les nausées associées à la grossesse.
Cyclosérine Térizidone	C	Expérience considérable chez des femmes enceintes. Les tests sur les animaux révèlent une toxicité avérée.

*A = Sécurité établie par des études sur les humains - B = Sécurité présumée sur la base d'études sur les animaux - C = Sécurité incertaine, aucune étude effectuée sur les humains et les animaux n'ayant montré d'effets indésirables - D = Dangereux. Les risques encourus ne se justifient que dans certaines situations médicales.

11.3. Allaitement au sein

Une femme qui allaite et présente une TB pharmaco-résistante active doit recevoir une cure complète de traitement antituberculeux. C'est le meilleur moyen de prévenir la transmission des bacilles tuberculeux à l'enfant. La plupart des antituberculeux se retrouvent dans le lait à des concentrations qui ne représenteraient qu'une faible fraction de la dose thérapeutique utilisée chez le nourrisson. Cependant, aucun effet d'une telle exposition pendant la durée complète d'un traitement contre la TB-MR n'a encore été établi chez les nourrissons. Il est donc recommandé d'utiliser l'allaitement artificiel à la place de l'allaitement au sein.

La mère et l'enfant ne doivent pas être totalement séparés. Lorsque la mère et l'enfant sont ensemble, ce temps en commun doit être passé dans des zones bien ventilées ou à l'extérieur. On proposera à la mère de porter un masque chirurgical jusqu'à ce que ses frottis deviennent négatifs. Cependant, si la mère est bacillifère, il faut si possible confier les soins du nourrisson à d'autres membres de la famille jusqu'à ce que les frottis redeviennent négatifs.

11.4. Diabète :

Le diabète doit être étroitement pris en charge sur toute la durée du traitement.

La présence d'un diabète peut potentialiser les effets indésirables des antituberculeux, notamment le dysfonctionnement de la fonction rénale et la neuropathie périphérique.

Les agents hypoglycémisants oraux ne sont pas contre-indiqués. L'utilisation d'éthionamide ou de prothionamide peut rendre plus difficile la régulation du taux d'insuline.

- **Information au patient :** il convient d'informer le patient des éléments essentiels d'un régime pour diabétique et de la nécessité de surveiller son poids, de faire de l'exercice et de prendre soin de ses pieds. Les patients doivent également être informés sur les symptômes de l'hypo et de l'hyperglycémie.
- **Surveillance de la glycémie :** la glycémie doit être comprise entre 80-120 mg/dl avant les repas et entre 100-140 mg/dl avant le coucher; la fourchette devrait être plus élevée si le patient a des antécédents d'hypoglycémie.

Une surveillance rapprochée de la glycémie peut être nécessaire jusqu'à ce que ces valeurs soient atteintes. Une fois que le patient est traité par une dose stable d'insuline, la glycémie

peut être surveillée quatre fois par semaine afin de s'assurer que les valeurs cibles sont maintenues. Si le patient prend des antidiabétiques oraux, la glycémie peut être mesurée deux fois par semaine.

- **Suivi régulier :**

- les taux de créatininémie et de la kaliémie devraient être surveillés chaque semaine pendant le premier mois, puis au moins une fois par mois. Si le taux de créatininémie augmente, il convient de vérifier la clairance de la créatinine et d'ajuster les médicaments. Une fois la dose ajustée, la créatininémie devrait être mesurée chaque semaine jusqu'à ce que le taux soit stabilisé.
- Effectuer un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) tous les trois mois si le patient n'atteint pas les taux cibles ($HbA1C < 7$), tous les six mois si le taux est stable
- Procéder à un examen ophtalmologique annuel.
- Diagnostic et traitement de l'hypertension : contrôle de la pression artérielle tous les mois. Les patients diabétiques souffrant d'hypertension artérielle devraient être placés sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Prévention de la néphropathie diabétique : envisager d'utiliser un inhibiteur de l'ECA pour les patients présentant une albuminurie > 300 mg/24 h.

11.5. Troubles hépatiques :

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont les médicaments de première ligne associés à l'hépatite. Parmi ces trois médicaments, c'est la rifampicine qui est associée au risque le plus faible de toxicité hépatique alors que le pyrazinamide est le plus hépatotoxique. Parmi les médicaments de deuxième ligne, l'éthionamide, le prothionamide et le PAS peuvent aussi avoir un effet hépatotoxique, mais dans une moindre mesure que n'importe quel médicament de première ligne. Avec les fluoroquinolones, l'hépatite est relativement rare. Les patients présentant des antécédents d'affection hépatique peuvent recevoir la chimiothérapie habituellement prescrite pour une TB pharmaco-résistante, sous réserve qu'ils ne présentent pas de preuve clinique d'hépatite chronique, de contamination par le virus de l'hépatite, d'antécédents d'hépatite aiguë ou de consommation excessive d'alcool. En cas d'hépatopathie chronique, le pyrazinamide est contre indiqué, tous les

autres médicaments peuvent être utilisés, mais il est conseillé de surveiller de près les enzymes hépatiques et d'arrêter, en cas d'aggravation, la prise des médicaments en cause.

11.6. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale, qu'elle soit secondaire à la maladie tuberculeuse ou à la prise antérieure d'aminoglycosides, n'est pas rare. Il faut être très prudent dans l'administration des antituberculeux de deuxième ligne chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et il y a lieu d'ajuster la dose ou l'intervalle entre deux doses (Tableau n° 14).

Tableau n° 14 : Adaptation des antituberculeux en cas d'insuffisance rénale		
Isoniazide	Pas de modification	300 mg une fois/j ou 900 mg trois fois semaine
Rifampicine	Pas de modification	600 mg une fois/j ou 600 mg trois fois/semaine
Pyrazinamide	Oui	25-35 mg/kg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Ethambutol	Oui	15-25 mg/kg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Ofloxacine	Oui	600-800 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Lévofloxacine	Oui	750-1000 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Moxifloxacine	Pas de modification	400 mg une fois par jour
Cyclosérine /Terizidone	Oui	250 mg une fois par jour ou 500 mg/dose trois fois par semaine*
Protionamide	Pas de modification	250-500 mg par dose quotidienne
Ethionamide	Pas de modification	250-500 mg par dose quotidienne
PAS**	Pas de modification	4 g/dose, deux fois par jour
Streptomycine	Oui	12-15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)***
Capréomycine	Oui	12-15 mg/kg par dose deux ou trois fois semaine (pas d'administration quotidienne)***
Kanamycine	Oui	12-15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)***
Amikacine	Oui	12-15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)***

* Il n'a pas encore été établi si l'administration de doses quotidiennes de 250 mg était appropriée. Les indices de neurotoxicité doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse (dans la mesure du possible, mesurer les concentrations sériques et ajuster le traitement en conséquence).

** Les formulations du PAS sous forme de sel de sodium peuvent être à l'origine d'une charge de sodium excessive et sont à éviter chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les formulations du PAS ne faisant pas appel au sel de sodium (par ex. Jacobus PASER®) permettent d'éviter le risque de rétention du sodium.

*** Il convient d'être prudent avec les agents injectables chez les patients présentant une altération de la fonction rénale en raison du risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité.

Calcul de la formule permettant de calculer la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire

Débit de filtration glomérulaire estimé = $(140 - \text{âge}) \times (\text{poids idéal en kg})$

Hommes : $72 \times (\text{créatinine sérique, mg/dl})$

Femmes : $\times 0,85$

Valeurs normales de la clairance de la créatinine :

Hommes : 97 à 137 ml/min Femmes : 88 à 128 ml/min

11.7. TB-MR chez les enfants

Les enfants atteints d'une TB pharmacorésistante présentent généralement une résistance primaire transmise par un cas atteint TB pharmacorésistante. Néanmoins, tous les efforts doivent être consentis pour confirmer sur le plan bactériologique la présence d'une TB pharmacorésistante en se basant sur des prélèvements appropriés (expectoration induite, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration gastrique, liquide pleural).

- Les nouvelles techniques de biologie moléculaire, récemment introduites pour le diagnostic rapide de la TB et de la TB résistante à la rifampicine, telles que le test Xpert® MTB/RIF, ont le potentiel de faciliter le diagnostic de la résistance aux médicaments chez les patients à frottis négatifs, y compris chez les enfants (48). Dans tous les cas, la disponibilité du test de sensibilité permettra d'adapter le traitement, d'en assurer l'efficacité et d'éviter d'exposer inutilement ces enfants à des médicaments toxiques.
- Les enfants atteints de TB paucibacillaire présentent souvent des cultures négatives, le diagnostic d'une tuberculose active est alors basé sur la présence d'anomalies radiologiques évocatrices de tuberculose pulmonaire, la notion de contact étroit avec des cas confirmés de TB-MR et l'existence d'une infection tuberculeuse récente avec une IDR à la tuberculine franchement positive supérieure ou égale à 10 mm (31).

- Chez ces enfants, un traitement antituberculeux utilisant des médicaments de première ligne est débuté (l'enfant pouvant être contaminé par une souche sensible) avec une surveillance clinique étroite durant les deux à trois premiers mois.
- En l'absence d'amélioration voir d'aggravation de l'état de l'enfant, un schéma thérapeutique de seconde ligne sera instauré en fonction des résultats du test de sensibilité du sujet contact.
- Étant donné que la TB-MR peut engager le pronostic vital, aucun médicament de deuxième ligne n'est absolument contre-indiqué chez les enfants (2,19,42).
- Cependant, l'administration prolongée des médicaments de deuxième ligne chez les enfants n'est pas bien documentée. Il est essentiel d'avoir une discussion franche avec les parents de l'enfant, en particulier au début du traitement.
- Malgré l'absence d'études menées à long terme sur l'inocuité des fluoroquinolones chez les enfants et la faible documentation sur leur utilisation dans le traitement de la TB-MR de l'enfant, il a été démontré indirectement que l'utilisation prolongée des fluoroquinolones au cours de la mucoviscidose et de l'ostéomyélite aigue n'était pas associée à une augmentation du risque d'atteinte articulaire chez les enfants. De plus, lorsque les arthralgies sont décrites dans les études, elles étaient complètement réversibles (50,51). En se basant sur l'intérêt pharmacologique de l'utilisation des fluoroquinolones (bonne diffusion tissulaire, biodisponibilité orale et la pharmacocinétique prévisible chez les enfants), il est estimé actuellement que les bénéfices des fluoroquinolones pour le traitement de la TB-MR chez les enfants sont supérieurs aux risques (52,53).
- De plus, l'éthionamide, le PAS, la cyclosérine ont été utilisés avec succès chez les enfants et sont bien tolérés (54,55).
- Généralement la posologie des médicaments doit être déterminée en fonction du poids (Tableau n°15). Il est donc particulièrement important de surveiller chaque mois le poids de l'enfant afin d'ajuster la posologie. Dans la mesure du possible, il faudrait administrer tous les médicaments, y compris les fluoroquinolones, à une dose située dans le haut de la fourchette recommandée, sauf pour l'éthambutol.
- Lorsque les cultures d'expectoration des enfants ne sont pas positives au début du traitement, l'échec thérapeutique est difficile à évaluer. La présence d'anomalies persistantes sur les radiographies thoraciques n'indique pas nécessairement une absence d'amélioration. L'absence de prise de poids ou la perte de poids représente le plus souvent

l'un des premiers (ou seuls) signes de l'échec thérapeutique. C'est une raison majeure de surveiller de près le poids des enfants.

- Les observations effectuées sur le terrain suggèrent que les adolescents présentent un risque élevé d'échec thérapeutique, peut-être en raison de facteurs biologiques (maladie plus avancée en raison d'un diagnostic tardif) et sociaux (davantage de problèmes d'observance, de comportement, de toxicomanie, de grossesse, d'acceptation de la maladie). Un diagnostic précoce, un soutien social approprié, des mesures de conseil individuel et familial ainsi qu'une relation étroite avec l'agent de santé peuvent contribuer à améliorer le résultat du traitement (56).

Tableau n°15 : Posologie des antituberculeux de deuxième ligne chez les enfants				
Médicament	Formule	Dose quotidienne mg/Kg /l	Fréquence	Dose quotidienne maximale
Streptomycine	Ampoules : 37,5, 250, 333, 500 mg/ml	20–40 mg/kg	Une fois par jour	1 g
Kanamycine	Ampoules : 37,5, 250, 333, 500 mg/ml	15–30	Une fois par jour	1 g
Amikacine	Ampoules 250, 500 mg/ml	15–22,5	Une fois par jour	1 g
Aapreomycine	Ampoules 1g/ml	15–30	Une fois par jour	1 g
Ofloxacine	Comprimés : 200, 300, 400 mg	15–20	Deux fois par jour	800 mg
Levofloxacine	Comprimés : 250, 500 mg	7,5–10	Deux fois par jour	750 mg
Moxifloxacine	Comprimés : 400 mg	7,5–10	Une fois par jour	400 mg
Ethionamide	Comprimés : 250 mg	15–20	Une fois par jour	1 g
Protionamide	Comprimés : 250 mg	15–20	Une fois par jour	1 g
Cycloserine	Capsules : 250 mg	10–20	Une ou deux fois par jour	1 g
PAS	PASER® : sachets de 4 g	150	Deux ou trois fois par jour	12g

11.8. Troubles convulsifs

Toute autre pathologie ou cause sous-jacente susceptible de provoquer des troubles convulsifs doit être prise en charge.

- La première étape consiste à vérifier si le patient a déjà présenté des troubles convulsifs, s'ils sont maîtrisés et si le patient prend des médicaments anticonvulsivants. Si ce n'est pas le cas, il sera nécessaire d'administrer ou d'ajuster les médicaments anticonvulsivants avant de commencer le traitement.
- Il faudrait éviter d'administrer de la cyclosérine à des patients souffrant de troubles convulsifs actifs qui sont mal maîtrisés par les médicaments. Cependant, s'il n'y a pas d'autre option, la cyclosérine peut être administrée et les médicaments anticonvulsivants ajustés en fonction des besoins pour maîtriser les troubles.
- Si des crises convulsives apparaissent pour la première fois durant le traitement de la TB-MR, elles sont très probablement liées à l'un des médicaments antituberculeux.
- Dans les cas de mono-résistance ou de poly-résistance, l'isoniazide ou la rifampicine peuvent interférer avec les médicaments anticonvulsivants. Il faut vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse avant de les utiliser.

11.9. Cas psychiatriques

Il est plus prudent de faire examiner le patient par un psychiatre avant de commencer le traitement de la TB-MR. Le premier examen permet de documenter tout problème psychiatrique préexistant et établit une base de comparaison en cas d'apparition de nouveaux symptômes psychiatriques pendant le traitement.

- Toute maladie psychiatrique diagnostiquée au début ou au cours du traitement devrait être entièrement prise en charge.
- La dépression et l'anxiété chez les patients atteints de TB-MR sont fréquentes et elles sont souvent liées à la chronicité et aux facteurs socio-économiques et de stress associés à la maladie.
- La prévalence des effets indésirables liés à la cyclosérine peut être plus élevée chez les cas psychiatriques, mais leurs bénéfices sont souvent supérieurs au risque potentiellement accru d'effets indésirables (idées suicidaires) et une surveillance rigoureuse est recommandée.
- Un traitement à l'aide de médicaments psychiatriques et une thérapie individuelle et/ou de groupe peuvent être nécessaires pour prendre en charge les patients souffrant de problèmes psychiatriques spécifiques ou secondaires aux médicaments.

11.10. Toxicodépendance

Les patients ayant des problèmes de toxicodépendance sont des cas complexes. Il convient de leur proposer de suivre une cure de désintoxication. Cependant l'utilisation active de ces produits ne constitue pas une contre-indication au traitement antituberculeux.

- Si la dépendance du patient entraîne des interruptions répétées du traitement, ce dernier devrait être suspendu jusqu'à ce qu'une cure de désintoxication efficace ou des mesures permettant de garantir l'observance (DOTS) aient été mises en place.
- L'incidence des effets indésirables (notamment les troubles convulsifs) associés à la cyclosérine est plus élevée chez les patients alcooliques ou toxicomanes et impose une surveillance étroite du patient afin de déceler d'éventuels effets secondaires et de les traiter de façon adéquate.

Chapitre 12 : Infection à VIH et TB pharmaco-résistante

La présence d'une co-infection TB/VIH pose des difficultés importantes en termes de prévention, de diagnostic et de traitement des TB pharmaco-résistantes, notamment s'il s'agit d'une TB-MR ou d'une TB-UR. Des rapports montrent de forts taux de mortalité chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmaco-résistante ainsi que des taux de mortalité alarmants chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB-UR (1,3,5).

Le diagnostic précoce de la TB pharmaco-résistante et de l'infection à VIH, le traitement rapide au moyen de schémas adéquats, un puissant soutien aux patients et de solides mesures de lutte anti-infectieuse sont des composantes essentielles de la prise en charge des personnes atteintes de TB pharmaco-résistante et infectées par le VIH. L'utilisation d'un traitement anti-rétroviral TARV, en plus du traitement de la TB pharmaco-résistante, améliore l'issue thérapeutique de la TB pharmaco-résistante de ces patients (57,58).

12.1. Tableau clinique de la TB-MR associée au VIH

Chez les personnes séropositives pour le VIH, le diagnostic de la tuberculose (y compris de TB-MR et de TB-UR) est plus difficile et la TB peut être confondue avec d'autres infections pulmonaires ou systémiques. Il est plus probable aussi chez ces personnes que la TB se

manifeste par une atteinte extra-pulmonaire ou à frottis négatif. Il peut en résulter une erreur ou un retard de diagnostic, qui se traduira à son tour par une morbidité ou une mortalité plus élevée. Pour les patients infectés par le VIH dont la maladie est à un stade avancé, les cultures des mycobactéries sur d'autres liquides (sang, liquide pleural, liquide d'ascite, liquide céphalo-rachidien et ponction de moelle osseuse) et l'histopathologie (biopsie ganglionnaire) peuvent être utiles pour poser un diagnostic.

Les méthodes rapides d'antibiogramme sont privilégiées puisqu'elles permettent un diagnostic précoce de la TB-MR, réduisant le délai pendant lequel le patient pourrait recevoir un schéma inadéquat et la période de propagation potentielle de la TB pharmaco-résistante (32,34).

12.2. Traitement de la TB-MR

- **Le traitement de la TB-MR** est le même, quel que soit le statut sérologique du patient, sauf pour ce qui est de la thioacétazone, qui ne devrait pas être utilisée chez les patients séropositifs. Cependant, le traitement de la TB-MR, chez les patients séropositifs, est beaucoup plus complexe et les effets indésirables beaucoup plus fréquents. Les décès en cours de traitement, en partie à cause de la TB-MR et en partie à cause d'autres maladies liées au VIH, sont plus fréquents chez les patients atteints d'une co-infection, en particulier à un stade d'immunodéficience avancé. Les patients chez lesquels une TB-MR est diagnostiquée alors qu'ils suivent déjà un traitement antirétroviral devraient immédiatement commencer un traitement approprié contre la TB-MR.
- **Le traitement antirétroviral (TARV)** joue un rôle crucial puisque la mortalité chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB-MR qui ne reçoivent pas de TARV est extrêmement élevée (91- 100 %) (2,57).

o **Buts du traitement antirétroviral** : le premier but du traitement antirétroviral est de réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH

- le patient devrait être moins exposé aux maladies liées au VIH
- le nombre de CD4 du patient devrait augmenter et rester supérieur au taux de référence
- la charge virale du patient devrait devenir indétectable (< 400 copies/ml) et le rester durant le TARV.

o **L'administration du TARV aux tuberculeux infectés par le VIH** améliore la survie de la

TB pharmaco-résistante ou pharmaco-sensible. Toutefois, la probabilité d'effets indésirables pourrait compromettre le traitement anti-VIH ou de la TB pharmaco-résistante si les deux traitements sont instaurés simultanément. D'un autre côté, un retard inutile dans l'instauration du TARV pourrait entraîner un risque important de décès lié au VIH chez les patients dont la maladie est à un stade avancé.

Il existe deux situations possibles concernant la TB-MR et le TARV, selon la maladie qui se déclare en premier :

- Le patient contracte la TB-MR alors qu'il est sous TARV :

Il convient de poursuivre le traitement antirétroviral et débiter le traitement de la TB-MR, en remplaçant dans la mesure du possible la névirapine par l'éfavirenz chez les patients concernés en raison du risque accru d'hépatotoxicité.

Si le remplacement n'est pas possible (en raison par exemple d'une intolérance à l'éfavirenz ou d'un risque élevé de grossesse), poursuivre l'administration de la névirapine, en instaurant un suivi mensuel des transaminases.

En cas d'utilisation concomitante de stavudine (D4T) et de cyclosérine, les traitements donnent lieu à un important chevauchement des toxicités, avec un risque accru de neuropathie. La zidovudine (AZT) est souvent utilisée à la place de la D4T. Il faut discuter de ces cas avec un spécialiste du VIH.

- Le patient est atteint de TB-MR avant de débiter le TARV :

Il est recommandé d'instaurer rapidement le TARV. On ne connaît pas le moment optimal de l'instauration du TARV chez les patients recevant un traitement antituberculeux.

Les Tableaux n°16 et 17 et donnent les recommandations pour l'instauration du TARV par rapport à l'instauration du traitement de la TB pharmaco-résistante.

Le cas échéant, il faut suivre les protocoles de prise en charge du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS, pour immunereconstitution inflammatory syndrome).

12.3. Interactions médicamenteuses entre le traitement de la TB pharmaco-résistante et celui de l'infection à VIH

les interactions médicamenteuses entre les antituberculeux de deuxième génération et le TARV sont actuellement peu connues.

Tableaux n°16 : Instauration du TARV chez les patients n'ayant jamais reçu un tel traitement et qui commencent un traitement contre la TB pharmacorésistante		
Numération des CD4	Recommandations pour le TARV	Instauration du TARV et Instauration du traitement de la TB pharmacorésistante
CD 4 < 200 cellules/mm ³	TARV recommandé	Après deux semaines ou dès que le traitement de la TB pharmacorésistante est toléré
CD 4 entre 200 et 350 cellules/mm ³	TARV recommandé	Après huit semaines
CD 4 > 350 cellules/mm ³	Retarder le TARV	Réévaluer le patient mensuellement pour l'instauration du TARV. La mesure des CD 4 est recommandée tous les trois mois pendant le traitement de la TB pharmacorésistante
Non disponible	TARV recommandé	Après deux à huit semaines

Tableaux n°17 : Traitement des patients adultes atteints de TB-MR*	
La TB-MR apparaît pendant le TAR V	La TB-MR est présente avant le TAR V
Poursuivre le TAR V pendant toute la durée du traitement de la TB-MR. Remplacer la névirapine par l'éfavirenz chez les patients qui suivent un traitement de première ligne. Envisager de remplacer la stavudine par la zidovudine afin d'éviter l'apparition d'une neuropathie. TARV de première ligne recommandé : 1. Zidovudine 300 mg toutes les 12 heures + 2. Lamivudine 150 mg toutes les 12 heures + 3. Éfavirenz 600 mg le soir	-CD4+>350mm³ (et pas d'autre symptôme lié au VIH) : Commencer le traitement contre la TB-MR. Évaluer tous les 3 mois la nécessité d'instaurer un TARV durant le traitement, en se fondant sur les critères relatifs aux CD4 et au stade clinique. - CD4+ entre 200 et 350mm³ : Reporter le TARV jusqu'à ce que le patient ait effectué au moins 8 semaines de traitement de la TB-MR. Commencer ensuite le traitement de première ligne indiqué ci-dessous. CD4+<200mm³ ou autre maladie grave liée au VIH : Instaurer le TARV dès que le patient sous traitement contre la TB-MR est stabilisé et qu'il a bien toléré 2 semaines de traitement de la TB-MR. TARV de première ligne recommandé : 1. Zidovudine 300 mg toutes les 12 heures + 2. Lamivudine 150 mg toutes les 12 heures + 3. Éfavirenz 600 mg le soir

* Les patients sous traitement contre la TB-MR et sous TARV doivent ingérer un grand nombre de comprimés. Offrir des conseils préventifs permet d'améliorer l'observance

- **Quinolones et didanosine.** La didanosine tamponnée contient un antiacide à base d'aluminium/magnésium et, administrée en concomitance avec des fluoroquinolones, elle peut entraîner une diminution de leur absorption. Elle devrait être évitée, mais si nécessaire, elle devrait être administrée six heures avant ou deux heures après les fluoroquinolones. Les préparations entérosolubles de didanosine peuvent être utilisées en concomitance, sans cette précaution.
- **Ethionamide/prothionamide:** d'après les données limitées existantes sur le métabolisme des thioamides, cette classe thérapeutique pourrait interagir avec les antirétroviraux. On ignore complètement si les doses d'éthionamide/prothionamide ou de certains antirétroviraux devraient être modifiées lors du traitement concomitant d'une TB pharmacorésistante et d'une infection à VIH.
- **Clarithromycine:** Il faut éviter dans la mesure du possible d'administrer la clarithromycine en raison de la faible efficacité de ce médicament contre la TB pharmacorésistante et des interactions médicamenteuses multiples.

12.4. Toxicité médicamenteuse potentielle dans le traitement de l'infection à VIH et de la TB pharmacorésistante

Les médicaments du traitement de la TB pharmacorésistante associés à des risques élevés et reconnus de toxicité, souvent combinés au TARV, entraînent une forte incidence d'effets indésirables qui augmente avec le degré de l'immunosuppression. Il est difficile d'identifier la source des effets indésirables chez les patients recevant en concomitance un traitement de la TB pharmacorésistante et un traitement anti-VIH. Il existe un chevauchement ou même parfois un cumul des toxicités de plusieurs des médicaments imposant une surveillance clinique rigoureuse (voir annexe).

12.5. TB-MR concomitante chez les enfants séropositifs

Bien que la prise en charge des enfants co-infectés par la TB-MR et le VIH soit difficile en raison des fréquents ajustements de la posologie liés à l'évolution du poids et du fait de l'impossibilité d'utiliser certains médicaments du TARV chez les très jeunes, les enfants tolèrent généralement bien les médicaments de la TB-MR et de l'infection VIH.

Il convient de commencer le traitement de la TB-MR avant le TARV. Le moment idéal pour instaurer le TARV n'est pas défini.

Pour évaluer l'intensité de l'immunosuppression chez les enfants séropositifs de moins de cinq ans, il est préférable de déterminer le pourcentage de cellules CD4 par rapport à tous les lymphocytes T (toutes les cellules CD3 positives) plutôt que le nombre absolu de CD4. Le Tableau n° 18 présente une approche raisonnable pour l'instauration du TARV par rapport au début du traitement contre la TB-MR en utilisant la proportion de CD4 en plus du nombre absolu de CD4. Certains spécialistes placent tous les enfants séropositifs atteints de TB-MR sous TARV après qu'ils aient bien toléré le traitement de la TB-MR (deux à huit semaines), quel que soit le pourcentage ou le nombre absolu de CD4.

Tableau n° 18 : Instauration du TARV chez des enfants atteints de tuberculose pharmaco-résistante et qui débutent un traitement antituberculeux		
Age	Nombre ou pourcentage de CD4	Instauration du TARV
<12 mois	CD4 < 25% ou < 1500 cellules/mm3	Commencer le TARV après que le patient ait bien toléré deux à huit semaines de traitement de la TB-MR
12-36 mois	CD4 < 20% ou < 750 cellules/mm3	
36-60 mois	CD4 < 15% ou < 350 cellules/mm3	
0-60 mois	Non disponible	

Le TARV de première ligne choisi pour ces enfants est le zidovudine-lamivudine-éfavirenz. Cependant, l'éfavirenz ne peut pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kilos.

Si un programme de prévention basé sur la névirapine a échoué chez l'enfant, il faut utiliser du lopinavir/ritonavir comme troisième médicament (et non l'éfavirenz ou la névirapine).

L'AZT est préférée au D4T en raison du risque accru de neuropathie en cas d'utilisation concomitante de cyclosérine.

Il convient de surveiller attentivement les effets secondaires chez les patients séropositifs (voire Annexe).

12.6. Prophylaxie des infections opportunistes

La prophylaxie par le cotrimoxazole doit être indiquée chez tous les patients infectés par le VIH. Le cotrimoxazole est très efficace pour prévenir l'infection à *Pneumocystis carinii*, la

toxoplasmose, les infections à pneumocoque, les salmonelloses, les nocardia et le paludisme. L'administration du cotrimoxazole aux personnes séropositives a entraîné une diminution des hospitalisations ainsi qu'une baisse de la mortalité des sujets tuberculeux.

- l'OMS recommande que tous les adultes et les enfants séropositifs présentant une TB-MR soient mis sous traitement prophylactique par le cotrimoxazole.
- Cette prophylaxie n'a pas d'interaction significative connue avec les antituberculeux de seconde intention. Cependant il existe un chevauchement dans les toxicités entre le TARV, le traitement antituberculeux et la prophylaxie par le cotrimoxazole, et une vigilance dans la surveillance des effets indésirables est de mise.
- Étant donné le risque élevé de toxicité du cotrimoxazole chez ces patients (6-8 fois plus que dans la population générale), le traitement prophylactique doit être débuté au moins deux semaines avant ou après le traitement de la TB-MR et/ou le VIH, ce qui permet de différencier les effets secondaires dus aux médicaments de la TB-MR de ceux dûs au cotrimoxazole.
- La posologie du traitement prophylactique par cotrimoxazole chez l'adulte est de 960 mg/jour ou triméthoprime 5 mg/kg/j plus sulfaméthoxazole 25 mg/kg/j.
- La posologie du traitement prophylactique par cotrimoxazole chez l'enfant varie en fonction du poids (Tableau n°19).

Tableau n°19 : Traitement prophylactique par le cotrimoxazole chez l'enfant	
Poids corporel	Cotrimoxazole 40/200mg/5ml
< 5 kg	2,5 ml
5 à 9,9 kg	5 ml
10 à 14,9 kg	7,5 ml
15 à 21,9 kg	10 ml ou 1 comprimé 80/400 mg
> 22 kg	15 ml ou 1 ½ comprimé 80/400 mg

Les patients sous traitement prophylactique par cotrimoxazole et sous TAR V devraient continuer à prendre du cotrimoxazole jusqu'à ce qu'ils obtiennent deux numérations consécutives de CD4 supérieures à 350 éléments/mm³. La dapsonne est utilisée en cas d'hypersensibilité connue au cotrimoxazole.

12.7. Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

L'IRIS a émergé comme une complication importante de la TARV. Il est relativement fréquent chez les patients tuberculeux qui commencent une TARV (67).

- Ce syndrome peut se présenter sous la forme d'une aggravation para doxale de l'état clinique du patient, souvent provoquée par une infection opportuniste infra-clinique et non reconnue. Ces réactions peuvent se manifester par une fièvre, des sueurs, un amaigrissement, des signes respiratoires (toux, dyspnée, détresse respiratoire) adénopathies, une aggravation des lésions pulmonaires et une diminution de l'acuité visuelle. Ce syndrome apparaît généralement dans les trois mois suivant l'instauration du TARV et est plus fréquent quand la numération des CD4 est basse (< 50 cellules/mm³).
- Il est important de noter que l'IRIS est un diagnostic d'exclusion et peut aussi être confondu avec un échec du traitement antituberculeux ou avec des effets secondaires liés aux médicaments. Ce n'est pas une raison pour interrompre ou modifier le traitement de la TB-MR ou le TARV.
- La prise en charge de l'IRIS comprend l'administration de fortes doses de corticoides: prednisolone ou méthylprednisolone (1 mg/kg/jour) pendant une à deux semaines, en réduisant ensuite progressivement la posologie. Toutefois il faut être prudent quant à l'apparition de complications dues à l'utilisation prolongée des corticoides, telles que par exemple les infections à cytomégalo virus (CMV).

12.8. Suivi des patients

Le traitement anti-VIH doit être pris chaque jour sans exception pour prévenir l'apparition d'une résistance médicamenteuse. Étant donné que le DOTS est une composante importante du traitement de la TB pharmacorésistante, il faut aussi l'appliquer à la prise des antirétroviraux.

- Du fait de la complexité du TARV et du traitement de la TB-MR, qui ont chacun leur propre profil de toxicité (avec un risque de potentialisation en cas de traitement concomitant), le suivi doit être encore plus rigoureux en cas de co-infection. De plus, il faut prévenir, surveiller et traiter les autres infections opportunistes.
- Les patients peuvent avoir besoin d'un soutien socio-économique, nutritionnel et psychosocial spécial afin de terminer avec succès leur traitement.

- Chez les patients sous TARV, le nombre de CD4 et la charge virale devraient être calculés et mesurés au moment du diagnostic, puis tous les six mois.
- Le TARV nécessite un suivi supplémentaire portant sur des examens sanguins tels que le taux d'hématocrite, la numération des globules blancs pour les patients sous zidovudine, un suivi périodique des enzymes hépatiques sériques chez les patients sous névirapine, et une analyse des enzymes pancréatiques chez les patients souffrant de douleurs abdominales sous stavudine ou didanosine.

12.9. Prise en charge des effets indésirables des médicaments :

Un suivi médical rigoureux doit être mis en place du fait de la complexité et de la toxicité du TARV et des médicaments antituberculeux de deuxième ligne. Deux toxicités qui se chevauchent fréquemment sont l'hépatotoxicité et la neuropathie périphérique.

- **L'hépatotoxicité** est un effet indésirable courant et potentiellement grave. Elle est caractérisée par :

- un taux sérique des ASAT ou des ALAT plus de trois fois supérieur à la limite supérieure du taux normal, avec des symptômes associés, ou
- un taux sérique des ASAT ou des ALAT plus de cinq fois supérieur à la limite supérieure du taux normal, sans symptômes associés.

Si une hépatite apparaît, tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être temporairement suspendus, y compris le pyrazinamide, les antirétroviraux et le cotrimoxazole. Des tests sérologiques de dépistage de l'hépatite A, B et C doivent être effectués et la reprise de l'interrogatoire doit rechercher la notion de consommation d'alcool et d'autres hépatotoxiques. Le traitement peut être repris une fois le taux des ASAT et des ALAT revenu à la normale, et le taux de bilirubine inférieur à deux fois la limite supérieure du taux normal avec une nette amélioration des symptômes.

- **La neuropathie périphérique** peut être causée par des analogues nucléosidiques (ddI, d4T, ddc). De plus, il existe une toxicité cumulée de l'éthionamide, de la cyclosérine et du pyrazinamide, quand ils sont associés à la stavudine et/ou la didanosine. Il convient d'administrer chaque jour de la pyridoxine à raison de 50 mg par 250 mg de cyclosérine (300 mg de térizidone) à tous les patients séropositifs sous cyclosérine/térizidone.

Chapitre 13 : TB-MR en milieu carcéral

Les prisons sont un foyer où convergent aussi bien des souches normales que pharmaco-résistantes du bacille de Koch. De plus l'infection par le VIH étant très rapidement devenue un autre fléau majeur dans les prisons, la prise en charge de ces patients est encore plus difficile. Les caractéristiques propres au milieu carcéral et à la population carcérale exigent des stratégies spécifiques de prise en charge de la tuberculose.

13.1. Epidémiologie

Aujourd'hui, la tuberculose est un problème de santé majeur dans les prisons du monde entier. La prévalence de la maladie en milieu carcéral est plus élevée que dans la population générale. Le taux de prévalence dans les prisons peut être 40, 50 voire 80 fois plus élevé qu'à l'extérieur (19,42). Au cours de la dernière décennie, des formes résistantes de *M. tuberculosis*, en particulier la TB-MR, sont apparues en milieu carcéral et sont devenues une préoccupation majeure car elles sont responsables d'épidémie dans le milieu carcéral et d'une augmentation de la mortalité. Les détenus contagieux, porteurs de bacilles résistants, représentent désormais un danger sanitaire supplémentaire pour les autres détenus et le personnel pénitentiaire.

13.1.1. Facteurs de risque :

Les détenus sont une population à haut risque de tuberculose, et nombreux sont ceux qui introduisent la maladie dans les prisons.

- Ils sont en grande majorité de sexe masculin, d'âge moyen de 15 à 45 ans, et sont issus pour la plupart de milieux peu instruits et socio-économiquement défavorisés.
- Ils entrent en prison avec un risque plus élevé d'être déjà en mauvaise santé et sont beaucoup plus susceptibles avec une immunité affaiblie par de nombreux facteurs, tels qu'une maladie concomitante, un cadre de vie dur et malsain ou la malnutrition.
- D'autres problèmes, tels que la toxicomanie et l'alcoolisme peuvent contribuer à aggraver leur état de santé.
- Des facteurs psychologiques peuvent aussi nuire au système immunitaire, comme un

niveau de stress toujours élevé du fait que les prisons sont souvent des milieux très violents et que les relations familiales sont souvent instables.

- Enfin les prisons sont souvent surpeuplées. La surpopulation, la mauvaise aération et les longues périodes de séjour en milieu carcéral facilite la propagation de la tuberculose.

13.1.2. Groupes de personnes à risque

Les prisons sont de petites communautés à part entière où se rendent tous les jours des surveillants, des agents de santé ainsi que des visiteurs. Tout problème de santé touchant la population carcérale va toucher inévitablement ces groupes de personnes qui sont en contact étroit avec les détenus.

13.2. Dépistage tardif

Le diagnostic de la tuberculose chez les détenus intervient souvent tardivement. Généralement les détenus n'observent pas le traitement prescrit ou sont traités de manière inadéquate et sont donc susceptibles de développer des souches résistantes de tuberculose qu'ils risquent ensuite de transmettre à leurs codétenus.

Une fois libérés, les détenus dont la tuberculose n'a pas été diagnostiquée, ou qui ont suivi un traitement insuffisant ou inadéquat, risquent de contaminer leur famille et la communauté en général.

13.3. Diagnostic précoce

Tous les détenus devraient subir un examen de dépistage à leur arrivée en prison, car ils constituent un groupe de population à haut risque de tuberculose. Tant qu'ils n'ont pas subi un test de dépistage de la tuberculose, et à plus forte raison lorsqu'ils entament un traitement antituberculeux, les détenus devraient être tenus à l'écart de leurs codétenus afin de ne pas les infecter.

Cependant la surpopulation carcérale et le manque de ressources, empêchent souvent d'isoler les détenus infectieux durant la première phase de traitement. D'où la nécessité de dépister les cas suspects de tuberculose dès que possible et d'administrer le traitement le plus rapidement possible. Le diagnostic précoce est donc un facteur clé pour une prise en charge adéquate de la tuberculose, à plus forte raison lorsqu'elle est multirésistante.

Chapitre 14 : Suivi et évaluation du résultat du traitement de la TB-MR

14.1. Informations et soutien aux patients

La TB-MR peut être une expérience émotionnellement éprouvante pour les patients et leur famille, tandis que la stigmatisation associée à la maladie peut interférer avec l'observance du traitement. De plus, la longueur du traitement de la TB-MR, conjuguée aux effets indésirables des médicaments, peut provoquer dépression et anxiété chez le patient et compromettre encore davantage l'observance du traitement.

- Il faut informer les patients et leur famille au sujet de la TB-MR, du traitement, des possibles effets secondaires des médicaments et de la nécessité de suivre le traitement à la lettre. Ces informations peuvent être fournies par des médecins, des infirmiers et des agents de santé. Le suivi et l'évaluation du traitement sont donc essentiels.
- Les symptômes classiques de la TB-MR s'atténuent généralement après les premiers mois de traitement. La disparition rapide des symptômes ne permet cependant pas de conclure à une guérison, et leur réapparition après la conversion des expectorations peut être le premier signe d'un échec thérapeutique.
- L'évolution favorable est basée sur une évaluation clinique régulière et sur les résultats de laboratoire. Pour déterminer l'issue du traitement, des définitions standardisées, fondées sur les cultures bactériologiques, sont nécessaires (Tableau n°2).

14.2. Observance du traitement

Les patients atteints de TB-MR sont davantage susceptibles d'avoir rencontré des problèmes d'observance par le passé. De plus, la durée prolongée du traitement contre la TB-MR et le nombre élevé de médicaments ayant des profils d'effets indésirables plus graves rendent l'observance du traitement encore plus difficile. Il est donc particulièrement important de prévoir un suivi et des mesures de soutien pour favoriser l'observance. Ces mesures comprennent des dispositions visant à faciliter et favoriser l'administration du traitement sous observation directe (TOD) et à garantir son observance, notamment des compléments nutritionnels, un soutien émotionnel, des informations au patient, à sa famille et aux accompagnants sur le traitement contre la TB-MR, ainsi qu'une prise en charge rapide et efficace des effets indésirables des médicaments.

14.3. Gestion des cas d'interruption ou d'abandon du traitement

On considère qu'un patient a interrompu son traitement s'il n'a pas pris ses médicaments pendant deux mois consécutifs. Il convient de déployer tous les efforts possibles pour s'entretenir rapidement avec les patients qui interrompent leur traitement et les persuader de le reprendre. Il faut s'efforcer d'écouter les raisons qui ont amené le patient à manquer une ou plusieurs doses et collaborer avec le patient et sa famille afin de garantir la poursuite du traitement.

14.4. Suivi du patient après la fin du traitement

Les patients qui mènent à bien un traitement complet contre la TB-MR devraient être suivis tous les six mois avec une évaluation clinique, radiologique et bactériologique afin de dépister rapidement une rechute.

14.5. Examens bactériologiques

La conversion des frottis et des cultures d'expectoration représente le principal indicateur d'amélioration de l'état de santé du patient. Les microscopies des frottis et les cultures bactériologiques devraient être effectuées chaque mois avant la conversion des cultures et au moins tous les deux mois par la suite.

Les patients dont les cultures et les frottis sont négatifs au début du traitement, quel qu'en soit le motif, ne sont pas pris en compte dans l'étude de cohorte sur les conversions des cultures ou des frottis.

Les cultures présentant quelques colonies ne devraient pas automatiquement être considérées comme un mauvais résultat lorsqu'on traite une TB-MR, de même qu'une seule culture positive précédée de plusieurs cultures négatives ne devrait pas être considérée comme un échec thérapeutique.

14.6. Radiologie

Des radiographies du thorax devraient être réalisées au moins tous les six mois, ainsi que lorsque l'état du patient s'aggrave ou qu'une intervention chirurgicale est envisagée.

Les lésions radiologiques peuvent ne pas avoir évolué, ou ne présenter que de légères améliorations, si bien qu'aucune modification ne devrait être apportée au traitement sur cette seule base.

Chapitre 15 : Échecs du traitement de la TB-MR

En l'absence de réponse au traitement, il est nécessaire de réévaluer le schéma thérapeutique et le plan de traitement et, au besoin, d'élaborer un nouveau plan d'action. En l'absence de conversion bactériologique ou en cas de dégradation manifeste de l'état de santé du patient, il est possible de modifier le schéma thérapeutique au bout de 4 à 6 mois de traitement. Il convient d'éviter autant que possible d'ajouter simplement un ou deux médicaments à un traitement qui semble avoir échoué et d'essayer plutôt de reconcevoir le schéma avec quatre médicaments efficaces (voir chapitre 7).

15.1. Cas présumés d'échec de traitement de la TB-MR

Les patients présentant des signes cliniques et ou radiographiques de TB active persistante ou de réapparition de la maladie après quatre mois de traitement devraient être soumis à des examens bactériologiques visant à déterminer s'il s'agit d'un échec thérapeutique.

Les patients qui présentent une dégradation rapide de leur état de santé avant le quatrième mois devraient également être examinés.

Pour les cas présumés d'échec de traitement de la TB-MR, il convient de prendre les mesures suivantes :

- **Étudier la fiche de traitement** afin de s'assurer que le patient a suivi correctement son traitement. Il faudrait vérifier si le patient a bien pris tous les médicaments prescrits.
- **Avoir une discussion ouverte avec l'accompagnateur assigné au DOTS** en l'absence du patient.
- **Réexaminer le schéma thérapeutique** en fonction des antécédents médicaux, des contacts et des résultats des antibiogrammes disponibles. Si le schéma thérapeutique est jugé inadéquat, il convient de mettre au point un nouveau protocole.
- **Analyser les données bactériologiques.** En présence d'une réaction clinique

satisfaisante, l'obtention d'une seule culture positive n'indique pas nécessairement un échec thérapeutique, en particulier si les cultures suivantes sont négatives ou si le nombre de colonies décroît. Des frottis positifs associés à des cultures négatives peuvent être dus à la présence de bacilles morts et ne permettent pas de conclure à un échec thérapeutique. Plusieurs résultats négatifs de frottis et de cultures chez un patient présentant une dégradation clinique et radiologique peuvent indiquer la présence d'une maladie autre que la TB-MR.

- **Exclure la présence d'autres maladies** susceptibles de nuire à l'absorption des médicaments (comme une diarrhée chronique) ou d'entraîner une suppression de la réponse immunitaire (comme le VIH).

15.2. Cas d'échec apparent du traitement de la TB-MR

Aucun indicateur unique ne permet de déterminer si le traitement de la TB-MR a échoué.

Parmi les signes évocateurs d'un échec thérapeutique figurent :

- Une positivité persistante des frottis ou des cultures après dix mois de traitement.
- La présence de lésions parenchymateuses étendues et bilatérales, sans possibilité d'une intervention chirurgicale.
- Une résistance importante sans possibilité d'ajouter d'autres agents.
- Une détérioration de l'état de santé avec perte de poids et une insuffisance respiratoire.

15.3. Interruption du traitement

L'interruption du traitement ne devrait être envisagée que lorsque toutes les autres possibilités thérapeutiques ont été explorées. Le médecin doit vérifier que tous les médicaments prescrits ont été pris et qu'il n'existe aucune possibilité d'ajouter des agents (ou de procéder à une opération chirurgicale le cas échéant). Il existe deux raisons importantes pour interrompre le traitement ou le remplacer par des soins palliatifs :

- La qualité de vie du patient : les médicaments utilisés dans le traitement de la TB-MR ont des effets secondaires importants, et poursuivre leur administration alors que le traitement est en échec peut être une source de souffrances supplémentaires.

- La poursuite d'un traitement en échec peut renforcer la résistance de la souche du patient, entraînant une résistance à tous les antituberculeux disponibles. Cette « souche super-résistante » peut ensuite contaminer d'autres personnes. La décision de l'interruption du traitement doit être discutée au sein de la commission médicale destinée à discuter les cas complexes de TB-MR.

15.4. Soins palliatifs

Un certain nombre de mesures palliatives peuvent être mises en oeuvre une fois le traitement de la TB-MR interrompu. Elles sont résumées dans le Tableau n°20.

Tableau n°20 : Mesures de soutien en fin de vie

- **Soulager la douleur.** Le paracétamol ou la codéine associée au paracétamol permettent de soulager des douleurs modérées. La codéine contribue aussi à calmer la toux. Dans la mesure du possible, des analgésiques plus forts, notamment la morphine, devraient être administrés s'il y a lieu.
- **Atténuer la dyspnée.** Il est possible d'utiliser de l'oxygène.
- **Soutien nutritionnel.** Des repas légers mais fréquents représentent souvent la meilleure solution pour une personne en phase terminale. L'appétit diminue à mesure que l'état du patient se dégrade et durant les soins de fin de vie. Il convient de traiter les nausées, les vomissements et tout autre problème interférant avec le soutien nutritionnel.
- **Visites médicales régulières.** Une fois le traitement de la TB-MR suspendu, les visites régulières du médecin traitant et de l'équipe de soutien ne devraient pas s'interrompre. Il faudrait prendre en charge toute dépression ou crise d'anxiété.
- **Poursuivre l'administration des médicaments d'appoint.** L'administration de tous les médicaments d'appoint nécessaires doit se poursuivre en fonction des besoins.
- **Hospitalisation, soins palliatifs ou soins infirmiers à domicile.** Des soins palliatifs devraient être proposés aux familles qui veulent garder le patient à la maison, et des soins de fin de vie en établissement hospitalier devraient être disponibles pour ceux qui ne peuvent pas bénéficier de soins à domicile.
- **Mesures préventives.** Les soins bucco-dentaires, la prévention des escarres, les bains et la prévention des contractures musculaires sont indiqués pour tous les patients. Il est très important que les patients grabataires changent régulièrement de position dans le lit.
- **Mesures de lutte contre l'infection.** Lorsque le traitement contre la TB-MR est interrompu à la suite d'un échec thérapeutique, le patient reste souvent longtemps contagieux. Les mesures de lutte contre l'infection ne devraient pas être abandonnées.

Chapitre 16: Prise en charge des contacts des patients atteints de TB-MR

Pour un patient atteint de TB-MR, on considère comme contacts étroits les personnes vivant dans le même foyer ou passant plusieurs heures par jour avec ce patient dans un même espace de vie fermé. D'après les résultats d'une étude, menée auprès de 704 contacts de patients TB-MR, le dépistage initial a permis d'identifier 12 cas (1,7%) de tuberculose et 17 cas (2,4%) ont développé, dans les deux années, une TB active avec respectivement dans 8 cas (sur 12) et 3 cas (sur 17) une TB-MR. Les sujets contacts d'un malade TB-MR ne font donc pas nécessairement une TB-MR (60).

16.1. Évaluation des risques de TB-MR chez les contacts

Les contacts qui ont été exposés à un patient atteint de TB-MR et qui sont susceptibles d'avoir été infectés devraient être examinés afin d'évaluer la probabilité d'une infection par une souche multirésistante de *M. tuberculosis*. Les facteurs à prendre en considération comprennent :

16.1.1. La contagiosité du cas index :

Les cas de TB-MR qui toussent et dont les frottis d'expectoration sont positifs sont nettement plus contagieux que ceux qui ne toussent pas ou dont les expectorations sont négatives.

16.1.2. Proximité et intensité de l'exposition à la TB-MR :

Les personnes qui respirent le même air qu'un cas de TB-MR pendant de longues périodes (par ex. membre de la famille, compagnon de chambre d'hôpital) ont plus de risques d'être infectées que celles qui n'y sont que brièvement exposées. Une exposition qui se produit dans un espace restreint, fermé et mal ventilé (milieu carcéral) a plus de risques d'entraîner une transmission que si elle a lieu dans un endroit spacieux et bien ventilé. L'exposition lors de procédures d'induction de la toux (expectoration induite, bronchoscopie) peut fortement accroître le risque de transmission.

16.1.3. Antécédents du contact

Les personnes exposées à plusieurs sources de *M. tuberculosis*, notamment à des sujets tuberculeux infectés par des souches pharmacosensibles, sont moins susceptibles d'être

infectées par un cas de TB-MR. Les enfants (en particulier ceux âgés de moins de deux ans) qui ont été en contact avec des cas de TB-MR présentent un risque accru.

Le principal facteur augmentant le risque qu'une TB-MR active se déclare chez un sujet infecté est l'immunodépression (VIH, malnutrition, diabète, affections rénales, affections hématologiques, immunodépresseurs, corticoïdes, chimiothérapie, radiothérapie,....).

16.2. Vaccination

Le seul vaccin disponible à ce jour est le BCG, dérivé d'une souche atténuée de *M. tuberculosis*. Les études ont révélé que l'efficacité du vaccin était très variable, allant de 0% à 80% en fonction de la région géographique.

Il n'est pas recommandé de vacciner les adultes par le BCG. Grâce aux progrès de la génétique moléculaire, la séquence génomique de *M. tuberculosis* a pu être caractérisée et il a été identifié près de quatre mille gènes associés à l'activité de l'organisme, ce qui a permis de générer une vaste gamme de vaccins antituberculeux potentiels. Trois types de vaccins sont actuellement à l'étude (42) :

- les vaccins vivants, atténués (largement dérivés du BCG) ;
- les vaccins sous-unitaires (polypeptides mycobactériens, antigènes lipidiques et carbohydrates combinés à des adjuvants) ;
- les vaccins à ADN nu activant des antigènes protecteurs.

16.3. Prise en charge des contacts symptomatiques de cas de TB-MR

Tous les contacts symptomatiques proches de cas de TB-MR doivent être examinés immédiatement.

16.3.1. Adultes :

- **Si le contact est atteint de tuberculose active**, il convient de demander rapidement des cultures et un test de sensibilité en se basant sur les tests de diagnostic rapide (culture sur milieu liquide et Gene Xpert MTB/MR). En attendant les résultats, un traitement empirique de la TB-MR, fondé sur le profil de résistance du cas index (porteur de TB-MR), est administré.

- **Si l'examen d'un contact adulte symptomatique ne fournit aucun indice clinique ou radiologique évocateur de TB et que les bacilloscopies sont négatives**, un antibiotique à large spectre (sans effet sur le BK) est utilisé. Si les symptômes persistent, une tomodensitométrie du thorax et une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire dirigé suivie d'un examen des frottis et d'une mise en culture seront pratiqués. Si ces prélèvements sont négatifs et que les symptômes persistent, il faut surveiller de près la personne contact avec réalisation des frottis et des cultures ainsi qu'une radiographie du thorax si nécessaire (19, 20, 61).

16.3.2. Enfants :

- **Il convient de suspecter une TB-MR chez un enfant présentant une TB active** dans les situations suivantes :
 - lorsque l'enfant est un contact d'un cas confirmé de TB-MR
 - lorsque l'enfant est un contact d'un patient tuberculeux décédé en cours de traitement et qu'il y a des raisons de croire qu'il était atteint de TB-MR (contact d'un autre cas de TB-MR, mauvaise observance du traitement ou plus de deux traitements antituberculeux suivis)
 - L'enfant présente une tuberculose confirmée par des examens bactériologiques, qui ne répond pas aux médicaments de première intention administrés sous surveillance directe (62,63).

- **Le diagnostic de la tuberculose de l'enfant est plus difficile que chez l'adulte.**

Les symptômes de la tuberculose chez les jeunes enfants peuvent être non spécifiques: toux chronique ou dyspnée sifflante, troubles de la croissance et fièvre récidivante. La confirmation bactériologique peut être difficile à obtenir pour plusieurs raisons : incapacité des enfants à produire des échantillons d'expectorations, nature paucibacillaire des TB pédiatriques et plus forte probabilité d'apparition d'une TB extrapulmonaire chez les enfants.

Même si tout est fait pour établir un diagnostic bactériologique (et obtenir un test de sensibilité) chez les enfants suspects de TB-MR, il est fréquent dans la pratique que les cas pédiatriques de TB-MR ne soient pas confirmés sur le plan bactériologique (64).

L'utilisation de systèmes d'attribution de scores élaborés pour aider au dépistage et au diagnostic de la TB active est fortement recommandée par l'OMS (65).

- **Les enfants contacts symptomatiques** parmi les contacts familiaux d'un cas de TB-MR doivent avoir dans tous les cas :
 - Une évaluation médicale (interrogatoire minutieux, examen physique, poids)
 - Une IDR à la tuberculine
 - Une radiographie thoracique (la tomodensitométrie thoracique est utile, en particulier pour confirmer une adénopathie hilare).
 - Un examen des frottis d'expectorations, des cultures et un test de sensibilité : il faut déployer tous les efforts possibles pour établir un diagnostic bactériologique (et obtenir un test de sensibilité) chez un enfant chez qui une TB pharmacorésistante est suspectée. La confirmation bactériologique peut inclure des mesures plus invasives comme les expectorations induites, l'aspiration gastrique, la ponction-aspiration des adénopathies ou d'autres échantillons, ainsi que la culture et les tests de sensibilité .
 - un dépistage du VIH
 - Lorsque l'IDR est positive (IDR > ou = 10 mm), alors que la radiographie pulmonaire et les résultats de l'aspiration gastrique sont négatifs, l'enfant symptomatique est traité par un antibiotique à large spectre (inactif sur le BK). Dans tous les cas, cet enfant doit être suivi de près au minimum tous les 3 mois.
 - Si l'état clinique de l'enfant se détériore progressivement, un traitement empirique de la TB-MR établi en fonction du l'antibiogramme de la souche du contact TB-MR sera instauré.

16.4. Prise en charge des contacts asymptomatiques de cas de TB-MR

Les contacts de cas de TB-MR chez lesquels une infection latente a été diagnostiquée peuvent ne pas avoir été contaminés par la même souche, certains d'entre eux pouvant être infectés par des souches sensibles à l'isoniazide.

Les contacts proches de personnes atteintes de TB-MR doivent bénéficier d'un suivi clinique attentif pendant au moins deux ans. Si une tuberculose active apparaît, il est recommandé d'instaurer rapidement un schéma thérapeutique de la TB-MR.

l'OMS (19,20) ne recommande pas l'usage systématique d'antituberculeux de deuxième intention pour le traitement prophylactique des contacts de TB-MR.

Ainsi, les contacts asymptomatiques des cas de TB-MR doivent être pris en charge conformément aux recommandations standard concernant les contacts de sujets atteints de TB pharmacosensible et doivent être encouragés à signaler tout symptôme et signe dès qu'il se manifeste (66).

Prise en charge des contacts asymptomatiques de cas de TB-MR :

- **Contacts adultes** : surveillance rapprochée : « attente vigilante »
- **Enfants contacts âgés de moins de cinq ans** : traitement préventif à l'isoniazide durant six mois
- **Enfants contacts âgés de plus de cinq ans** : traitement préventif à l'isoniazide durant six mois uniquement si IDR à la tuberculine positive (IDR > ou = 10 mm)

Chapitre 17 : Stratégie de lutte contre les tuberculoses pharmaco-résistantes

Selon l'OMS, la prévention est l'instrument principal pour combattre les tuberculoses pharmacorésistantes et la stratégie DOTS reste la meilleure approche pour prévenir leur apparition et leur propagation.

17.1. Stratégie DOTS

La stratégie DOTS est la pierre angulaire de la prévention de la TB-MR. Au début des années 90, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a réuni sous le nom de « stratégie DOTS » les services essentiels pour lutter contre la tuberculose, fondés sur le diagnostic et le traitement des cas infectieux et l'utilisation d'outils de gestion indispensables, et a encouragé son application en tant que stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose.

La stratégie DOTS est désormais mise en oeuvre dans plus de 200 pays. Ceux qui l'appliquent à grande échelle ont pu constater en relativement peu de temps des résultats et des progrès remarquables dans la lutte contre la tuberculose.

Les cinq éléments de la stratégie de lutte contre la TB-MR sont essentiels :

- **Engagement politique durable**
 - Investissement à long terme en personnel et en ressources
 - Coordination des efforts entre les communautés, les gouvernements locaux et les organisations internationales
 - Bon fonctionnement du programme DOTS

- Prise en compte des facteurs entraînant l'apparition de la TB-MR
 - **Diagnostic de la TB-MR** à l'aide de cultures et d'antibiogrammes de qualité garantie :
 - Tris adéquat des patients devant bénéficier d'un antibiogramme avant de les soumettre au programme de lutte contre la TB-MR
 - Relation avec un laboratoire supranational de référence
 - **Stratégies de traitement appropriées** utilisant des médicaments de deuxième ligne dans des conditions de prise en charge adéquates
 - Conception rationnelle du traitement, fondée sur des faits
 - Suivi et prise en charge des effets indésirables des médicaments
 - Ressources humaines compétentes
 - **Approvisionnement ininterrompu** en médicaments de deuxième ligne de qualité garantie.
 - **Système d'enregistrement et de notification** conçu pour les programmes de lutte contre la TB-MR permettant un suivi des performances et une évaluation du résultat thérapeutique. Mettre en œuvre une telle stratégie est certes complexe et très coûteux, mais renforce généralement les résultats du programme national de lutte contre la tuberculose.
- Depuis 2006, l'OMS a procédé au lancement de la nouvelle stratégie de lutte contre la tuberculose : la stratégie halte à la tuberculose qui met en avant l'ensemble des dispositions de base de la stratégie DOTS tout en intégrant des composantes supplémentaires destinées à faire face aux nouveaux défis dont la lutte contre les tuberculoses multirésistantes que le PNLT a adopté dans le plan stratégique national 2008-2015.
- la stratégie nationale recommande que le traitement de la TB-MR soit basé sur le résultat de la culture et de l'antibiogramme. Les cas de TB-MR et de TB-UR qui ont été exposés précédemment et/ou présentant une résistance aux médicaments antituberculeux de deuxième ligne sont discutés au sein du comité de prise en charge de la tuberculose multirésistante pour décider du schéma thérapeutique en tenant compte des considérations spécifiques de chaque malade (historique du traitement antituberculeux antérieur et l'usage des médicaments de seconde ligne).

17.2. Rôle des structures de prise en charge des tuberculoses pharmaco-résistantes

17.2.1. Coordination du programme national tuberculose

La coordination du programme national tuberculose est chargée :

- d'élaborer le plan de lutte contre les tuberculoses pharmacorésistantes.
- d'élaborer le guide technique pour la prise en charge des cas de tuberculose pharmacorésistante et de le mettre à jour régulièrement.
- de mobiliser les ressources nécessaires.
- d'acquérir et de gérer les médicaments de deuxième ligne et les médicaments pour la prise en charge de leurs effets indésirables.
- d'acquérir le matériel de protection individuelle.
- de renforcer les capacités et de coordonner les activités du laboratoire national de référence et du réseau des laboratoires.
- d'organiser les rencontres périodiques de suivi de la prise en charge des cas chroniques.
- de former les agents sur la prise en charge des cas de TB pharmacorésistantes
- de surveiller le niveau de la pharmacorésistance des mycobactéries aux antituberculeux de première ligne.
- d'assurer un suivi évaluation des activités de prise en charge des cas de tuberculose pharmacorésistante.

17.2.2. Services spécialisés de pneumologie des centres hospitalo-universitaires (CHU)

La prise en charge médicale et psychosociale des cas de tuberculoses pharmacorésistantes est du ressort de services spécialisés.

En Tunisie, il existe deux sites de prise en charge de patients TB-MR devant répondre aux exigences du contrôle de l'infection hospitalière : le service de pneumologie Pavillon C de l'hôpital Abderrahmane Mami de l'Ariana et le service de pneumologie de l'hôpital de Menzel Bourguiba Bizerte. Ces deux centres de prise en charge de la TB-MR sont chargés de :

- Noter et enregistrer les cas de TB-MR
- Remplir la fiche de traçabilité du patient TB-MR
- Débuter le traitement de seconde ligne
- Assurer la prise supervisée stricte des médicaments tout au long du séjour hospitalier

- Assurer le suivi clinique (poids, gestion des effets secondaires des médicaments) et bactériologique (microscopie directe et culture) selon les règles établies
- Notifier les effets secondaires majeurs à la coordination et communiquer au gestionnaire du stock des médicaments la réduction de la dose ou l'arrêt du médicament incriminé
- Référer au besoin le malade après la conversion des frottis à un médecin d'une structure périphérique.
- Organiser la prise supervisée des médicaments antituberculeux, en concertation avec le malade lui-même, sa famille et le service régional où il sera suivi, avant sa sortie de l'hôpital.
- Etablir un contact permanent avec les responsables régionaux pour le suivi des cas référés.
- Remplir tous les supports de gestion du malade (registre, fiches et cartes de traitement)
- Suivre les cas contacts de cas de TB-MR en collaboration avec le service régional
- Participer aux activités de l'unité centrale de prise en charge des cas de tuberculoses pharmacorésistantes
- Elaborer et acheminer à la coordination du programme de lutte antituberculeuse, les rapports de détection et de résultats de traitement
- Assurer l'approvisionnement régulier en médicaments de seconde ligne au patient
- Appliquer les normes de réduction de la transmission de la maladie au niveau hospitalier.

Actuellement tous les cas de tuberculose multirésistante sont traités initialement à l'hôpital puis sont suivis en ambulatoire. Les injections des médicaments sont dispensées quotidiennement par le personnel de santé du centre le plus proche du patient, le reste du traitement est délivré directement aux patient tous les mois durant la phase intensive puis tous les deux mois.

Le DOTS au cours de la phase intensive est assuré par le personnel de santé (médecin ou infirmier) et au cours de la phase de continuation, il est rendu effectif grâce à la sensibilisation d'un membre de la famille. Les examens de frottis des crachats et les cultures sont réalisés tous les mois au cours de la phase intensive puis tous les deux mois. Cette stratégie de prise en charge a permis de réduire le nombre de défaillements et les cas « chroniques » et d'augmenter la compliance et l'adhésion des patients au traitement.

17.2.3. Le service régional

Le service régional doit :

- Notifier les effets secondaires majeurs au service d'origine du malade et à la coordination du PNLT
- Assurer la prise supervisée des médicaments
- Assurer la recherche des patients défaillants et comprendre les raisons de leur absence
- Réorienter le malade vers la structure spécialisée d'origine où il a été enregistré pour le suivi des cultures et des tests de sensibilité.
- Référer le malade au service d'origine en cas d'effets secondaires majeurs.
- Participer au suivi des cas contact d'un cas confirmé de TB-MR et le référer au service spécialisé une fois que le diagnostic de tuberculose est retenu.
- Etablir un contact permanent avec le service de pneumologie d'origine du malade autour des cas confiés au niveau régional.

17.2.4. Les services de laboratoire

La prise en charge optimale des cas de tuberculose pharmacorésistante ne se conçoit pas sans un laboratoire de référence performant (LNR). Cependant, on devrait disposer au minimum, de compétences locales dans les domaines suivants:

- Examen microscopique des frottis d'expectorations à travers un réseau de laboratoires.
- Culture de mycobactéries et identification de *M. tuberculosis*.
- Tests de sensibilité aux médicaments de première ligne (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol) qui doivent être pratiqués dans des laboratoires agréés.
- Gestion de l'information et de la surveillance de la pharmacorésistance dans un échantillon représentatif de patients.
- Elaboration et acheminement à la coordination du PNLT des rapports d'activités sur la culture et les tests de sensibilité.

Tout cas de TB-MR doit être confirmé au niveau du LNR qui procèdera également aux tests de sensibilité aux médicaments de seconde ligne (au moins kanamycine et ofloxacine).

17.2.5. Techniques microbiologiques de dépistage des tuberculoses pharmaco-résistantes

l'accès à tous les examens microbiologiques des tuberculoses pharmacorésistantes est gratuit pour le malade. Ces examens comprennent la microscopie directe, la culture et l'identification des bacilles suivie des tests de sensibilité.

17.3. Prévention de la tuberculose multirésistante

17.3.1. Prévention de la résistance secondaire

La prévention est basée sur la prescription à tout nouveau cas de tuberculose d'une chimiothérapie efficace et la supervision directe de la prise médicamenteuse (DOT).

17.3.2. Prévention de la résistance primaire

La prévention est basée sur un diagnostic précoce de tout nouveau cas de tuberculose bacillifère et des mesures d'isolement efficaces dès la suspicion de multirésistance en hospitalisant le patient et en maintenant son isolement jusqu'à négativation des expectorations.

17.3.3. Prévention de la transmission nosocomiale de la TB-MR

Il existe trois types de stratégies de prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose. Elles touchent l'administration (la prise en charge), l'aménagement et la protection respiratoire individuelle. Chacune de ces stratégies contribue à prévenir l'infection à un point différent du processus de transmission des mycobactéries.

• Mesures d'aménagement

Des mesures d'aménagement, fondées sur la ventilation naturelle ou mécanique peuvent être complétées par des filtres haute efficacité pour les particules de l'air (high efficiency particulate air : Filtres HEPA) et un traitement germicide de l'air par rayonnement UV. Cependant ces mesures d'aménagement sont complexes et coûteuses.

- Le moyen le plus simple d'améliorer la ventilation consiste à optimiser l'aération naturelle de l'hôpital (salles d'attente, salles de collecte des expectorations, bureaux de consultation et chambres de malades). Une simple ventilation naturelle peut réduire le risque de propagation de *M. tuberculosis*.
- L'isolement durant toute la durée de l'hospitalisation est obligatoire pour les patients atteints de TB-MR ou de TB-UR, car ils sont plus susceptibles que les autres d'avoir un échec thérapeutique ou une rechute avec de longues périodes de contagiosité.

Il faut veiller à séparer les personnes séropositives, les enfants et les autres patients immunodéprimés d'une part, et les patients atteints de tuberculose à frottis positif d'autre part. La tuberculose est l'infection opportuniste la plus courante et l'une des principales causes de décès chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA.

- L'isolement sera levé lorsque les patients ont produit deux échantillons consécutifs d'expectoration négatifs sur deux jours avec une amélioration clinique et qu'ils ont bien suivi le traitement antituberculeux sous supervision directe.

- **Protection respiratoire individuelle**

Un équipement de protection respiratoire individuelle, par exemple un masque (type N95 ou FEP2) empêche l'inhalation de gouttelettes et assure une protection adéquate pour le personnel soignant.

Les masques, tels que les masques chirurgicaux en tissu ou en papier, peuvent être utilisés par les patients tuberculeux contagieux pour réduire le nombre de bacilles de Koch projetés dans l'air, mais le port des masques ne devrait pas remplacer l'éducation des patients tuberculeux en matière de règles d'hygiène efficaces en cas de toux (voire annexe).

Chapitre 18 : La prise en charge communautaire

Il existe plusieurs stratégies d'administration du traitement de la TB pharmacorésistante, dont les soins communautaires, le traitement au dispensaire et l'hospitalisation.

Indépendamment du mode d'administration, la prise en charge de la TB pharmacorésistante est dépendante d'un approvisionnement permanent en médicaments, fournis gratuitement aux patients par l'intermédiaire d'un réseau fiable de prestataires formés.

18.1. Soins communautaires

Si auparavant dans l'histoire du traitement de la TB pharmacorésistante, on considérait l'hospitalisation stricte des patients comme nécessaire, les soins communautaires dispensés par des non-spécialistes ayant reçu une formation ou des agents de santé communautaires peuvent aujourd'hui produire des résultats comparables et théoriquement réduire la propagation de la maladie. Dans chacun de ces cadres, les soins doivent être dispensés par

une équipe pluridisciplinaire de prestataires, dont des médecins, des infirmières, des travailleurs sociaux et des agents de santé communautaires.

18.2. Hospitalisation

Au cours de l'hospitalisation les conditions de séjour doivent être acceptables : alimentation adaptée, activité suffisante, une climatisation adéquate et des mesures appropriées de lutte anti-infectieuse.

18.3. Soins au centre de santé de base (CSB)

Certaines stratégies de traitement de la TB pharmacorésistante exigent que le patient se rende chaque jour à un dispensaire pour y recevoir un traitement sous surveillance directe (DOT). Ce système fonctionne à condition qu'il n'y ait pas d'obstacles au déplacement ou que le patient vive à proximité d'un dispensaire offrant le DOT de la TB pharmacorésistante. Dans le cas contraire, il faut offrir au patient des mesures facilitant le transport (aide financière grâce au support du Global Fund).

Si le patient habite loin du CSB, la personne chargée des soins communautaires dispensera le traitement au patient sous DOT.

18.4. Préservation de la confidentialité

L'agent assigné au DOT doit examiner les mesures nécessaires pour préserver une confidentialité stricte concernant la maladie du patient. Dans certains cas, cette exigence peut impliquer l'élaboration d'un système permettant au patient de recevoir son traitement de façon discrète.

18.5. Observance du traitement

Chez les patients atteints de TB-MR, la non observance du traitement est l'un des principaux facteurs responsables d'une mauvaise issue thérapeutique. Beaucoup de raisons peuvent amener le patient à ne pas respecter son traitement et la plupart découlent de contraintes économiques. Il est possible d'obtenir des taux d'observance plus élevés si l'on propose au patient un ensemble de services tels que l'éducation sur la maladie, le DOT, le

soutien socio économique (*aide financière grâce au support du Global Fund*), le soutien émotionnel, la prise en charge des effets indésirables et les systèmes de surveillance en vue d'améliorer l'observance.

18.5.1. Education sur la maladie :

L'éducation des patients et de leurs familles peut être réalisée par les médecins, les infirmiers et les agents de la santé communautaire tout au long du traitement. Elle porte sur :

- La tuberculose pharmaco résistante
- Le traitement
- Les effets indésirables
- La nécessité d'une observance

18.5.2. Le traitement sous DOT

Le traitement de la tuberculose pharmaco résistante, constituant la dernière solution thérapeutique, doit être mené sous DOT que ce soit à l'hôpital, au dispensaire antituberculeux (DAT), au CSB ou au niveau de la communauté. L'option de choix pour la délivrance du DOT est de recourir au personnel soignant. Un membre de la communauté formé peut superviser le traitement.

18.5.3. Interventions socio-économiques

Il ya lieu de gérer les problèmes socio-économiques des patients (faim, logement, chômage) pour s'assurer de la compliance des patients au traitement et ce en leur fournissant une aide matérielle (soutien du Global Fund).

18.5.4. Soutien psychosocial et émotionnel

La maladie suscite un très fort stigmat. De plus la durée prolongée du traitement ainsi que les effets indésirables des médicaments peuvent contribuer à déprimer ou angoisser le patient et à compromettre l'observance du traitement. Un soutien psychologique fourni par des groupes de soutien (médecins, infirmiers, éducateurs en santé et accompagnants) est susceptible d'augmenter l'observance du traitement.

18.5.5. Prise en charge précoce et efficace des effets indésirables des médicaments

Les effets indésirables des antituberculeux de deuxième intention peuvent entrainer une détérioration de l'état des patients ce qui les expose à un risque de non observance d'où la nécessité de la prise en charge précoce et efficace de ces effets indésirables.

18.5.6. Surveillance et suivi des patients à observance médiocre

Un solide système de surveillance permettant le suivi des patients pendant tout le traitement doit être instauré afin de déclencher la relance des patients absents par le responsable du DOT.

18.6. Le soutien communautaire

Les soins et le soutien communautaires représentent toute action ou aide fournie par la communauté. Dans le cas où il n'existe pas de tradition de participation communautaire, il peut être utile de faire participer les organisations ayant une expertise dans la mobilisation sociale.

18.6.1. Les partisans des soins communautaires (*Community Health Advocates*)

Les partisans des soins communautaires (*community health advocates*) sont des membres de la communauté ayant reçu une formation spécifique peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante dans le cadre des programmes de lutte antituberculeuse.

Parmi les partisans des soins communautaires, il y a les infirmiers et les agents de santé des CSB et des DAT, les anciens patients et leurs familles ainsi que les ONG locales et les personnes bénévoles.

18.6.2. Fonction des partisans des soins communautaires

Les partisans des soins communautaires peuvent offrir une assistance à plusieurs niveaux:

- **Prise en charge clinique :**

- Détection précoce des effets indésirables
- Application de mesures simples pour la prise en charge de ces effets indésirables (hydratation orale pour la diarrhée)
- Soutien psychologique

- **Le DOT :**

Le soutien communautaire dans le DOT peut être hautement efficace même lorsqu'il est offert par la famille et en particulier lorsqu'il est administré par un agent de santé et représente un acte puissant de solidarité.

- **Suivi des contacts :**

Le suivi régulier des contacts permettra de dépister de nouveaux cas par les défenseurs des soins communautaires.

- **La lutte anti infectieuse (contrôle de l'infection):**

Le soutien communautaire dans la lutte anti infectieuse comprend l'éducation sanitaire des patients sur les pratiques simples appliquées à domicile :

- Le respect de l'étiquette pour la toux (se couvrir la bouche lorsqu'on tousse)
- La bonne aération de la chambre en ouvrant les fenêtres
- Le séjour à l'extérieur lors des visites de parents ou lorsqu'on rend visite à d'autres personnes.

- **Enregistrement et notification :**

Les données obtenues au sein de la famille et de la communauté peuvent contribuer à une meilleure prise en charge globale. Cela comprend la documentation des processus appliqués en dehors du dispensaire et plus près du domicile du patient. L'enregistrement de certaines variables lors d'une visite à domicile peut permettre de mieux évaluer les risques pour le patient et sa famille (espace de vie insuffisant ou conditions sanitaires médiocres).

Le soutien communautaire pour l'enregistrement et la notification peut exiger une supervision étroite et une validation par le personnel du dispensaire.

- **Formation et éducation communautaire :**

Elles peuvent être dispensées par des éducateurs issus de l'entourage et ayant reçu une formation à cet effet. Les thèmes abordés sont :

- Information générale sur la tuberculose
- Apparition de la tuberculose pharmaco résistante
- Traitement de la tuberculose pharmaco résistante
- Importance de l'observance
- Contrôle de l'infection
- Droits et responsabilités des patients

- **Défense des intérêts et diminution des stigmates :**

La création de groupe de patients d'une organisation ou d'une association locale peut aider à réduire le stigmate et à réfuter les renseignements erronés sur la maladie.

- **Soutien social :**

Les partisans des soins communautaires peuvent aider à identifier les besoins socio-économiques et aider à canaliser le soutien d'une manière plus efficace.

18.4.3. Coût et durabilité :

L'agent de santé communautaire formé fait partie intégrante du système de santé. Une compensation raisonnable pour le temps consacré chaque jour aux soins communautaires lorsqu'il est possible car il contribue à réduire le taux d'échec thérapeutique et à prévenir toute nouvelle pharmacorésistance.

18.4.4. Surveillance des agents de santé communautaires

L'agent de santé communautaire est souvent la pierre angulaire du réseau communautaire.

La surveillance de l'agent de santé communautaire peut faire intervenir des superviseurs qui effectuent des visites imprévues ou ponctuelles auprès du patient.

Lors de ces visites, les superviseurs peuvent compter les comprimés, examiner les fiches de traitement et évaluer de quelle façon les activités sont effectuées. Si un patient ne se porte pas bien, une visite à domicile ou une évaluation du DOT doit être effectuée. Il est important de surveiller l'état de santé des agents de santé communautaires et de leur apprendre à se protéger eux-mêmes de la transmission de la TB.

Des rapports hebdomadaires ou mensuels des agents de santé communautaires ou des prestataires de soins dans la communauté doivent être exigés.

Références bibliographiques

- 1- World Health Organization. *Global tuberculosis control*. Geneva, Switzerland: WHO, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.6).
- 2- D. Falzon, E. Jaramillo and al. *WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 Atc*. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528
- 3- Zignol M et al. *Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010*. *Bull World Health Organ* 2011;111:119.
- 4-Marieke J. van der Werf, Miranda W. Langendam, Emma Huitric and Davide Manissero . *Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis*. *Eur Respir J* 2012; 39: 1511–1519
- 5-Zellweger JP. *La tuberculose multirésistante : extension, menace et solution*. *Rev Mal Resp* 2011 ;28 :1025-33
- 6- Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeeck C, Rich ML, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings*. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1389–1397.
- 7-Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, et al. *125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic?* *Eur Resp J* 2007;29:423-427.
- 8- G.B. Migliori, G. Besozzi, E. Girardi, K. Kliiman, C. Lange1, O.S. Youngoussavoe, G. Ferrara, D.M. Cirillo, A. Gori, A. Matteelli, A. Spanevello, L.R. Codecasa, M.C. Ravignonee and SMIRA/TBNET Study Group. *Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition*. *Eur Respir J* 2007; 30: 623–626
- 9- Shah NS, Wright A, Bai G-H, et al. *Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis*. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 380–387.
- 10- V. Leimane, G. Dravniece, V. Riekstina, I. Sture, S. Kammerer, M.P. Chen, G. Skenders and T.H. Holtz. *Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004*. *Eur Respir J* 2010; 36: 584–593
- 11- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotglu G, Cox H, Holtz TH, Holim-Delgado MG, Keshavjee S, Derlemer K, Centis R, D'Ambrasio L, Lange C, Bauer M, Menzies D. *Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes*. *Eur Respir J* 2012. Oct 25
- 12- Gandhi NR et al. *Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa*. *Lancet* 2006. 368:1575–1580.
- 13- Jeon CY et al. *Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital*. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46(1):42–49.
- 14- Grenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. *Treatment outcome among patients with multi drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta analysis*. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:153-61
- 15- PNLI/DSSB/OMS. *Rapport de la mission d'évaluation du Programme National de la lutte contre la Tuberculose en Tunisie*. Septembre 2011
- 16- Comité Feu Vert-GLC. *GLC monitoring report concerning Tunisia. Rapports du suivi du "comité Feu Vert + GLC Monitoring. Missions 2010-2011-201*
- 17- World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world, fourth report global*. Geneva, 2008 (WHO/HTM/TB/2008:394.)
- 18- World Health Organization. *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) 2010. Global report on surveillance and response*. WHO/HTM/TB/2010.3

19- Organisation Mondiale de la Santé. Principes directeurs à l'intention des programmes anti-tuberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharamaco résistantes. Mise à jour d'urgence pour 2008. Genève 2008. WHO/HTM/TB/2008. 402.

20- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. 2011

21- Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(3):727-49.

22- Schaaf HS, Marais BJ, Hesselning AC, Brittle W, Donald PR. Surveillance of antituberculosis drug resistance among children from the Western Cape Province of South Africa - an upward trend. *Am J Public Health* 2009; 99(8):1486-90.

23- Matteo Signal 1, Charalambos Sismanidis 1, Dennis Falzo n1, Philippe Glaziou1, Masoud Dara 2, Katherine Floyd 1 Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *ERJ Express*. Published on December 20, 2012

24- L.Silm-Saldi, F.Tritar, W.Mahjoubi, R.Mahouachi, D.Belhabib, I.Drira, H.Ghedira, R.Djebeniani Prospective study of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Tunisia ERS Glasgow 4 -8-2004

25- L.Silm1, D.Gamara, F.Messaadi, A.Gharia ni, F.Fourati, K.Hili, E.Mehiri, L.Glenza, D.Falzon, A.Bassili, S.Baghdadi, DM.Cirillo, M.Hsairi. Tuberculosis drug resistance survey in Tunisia 2011 -2012 43rd union conference of Lung Health 13-17 Kuala Lumpur Malaysia

26- World Health Organization Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision. (www.who.int) 2013

27-Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, et al. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro Surveill* 2007; 12 : E070517.1.

28- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest* 2009; 136:420-425.

29- Udawadia ZF, Amate RA, Ajbani KK, et al. Totally drug-resistant tuberculosis in India. *Clin Infect Dis* 2012. 54: 579-581.

30- Migliori GB, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Totally drug-resistant and extremely drug-resistant tuberculosis: the same disease? *Clin Infect Dis* 2012. 54: 1379-1380.

31-G.B. Migliori, J.P. Zellweger, I. Abubakar, E. Ibrahim, J.A. Caminero, G. De Vries and al. ECDG/ERS TASK FORCE REPORT. European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J* 2012; 39: 807-819

32-World Health Organization. Tuberculosis diagnostics Xpert MTB/RIF Test. WHO endorsement and recommendations. WHO October 2012.

33-World Health Organization. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011. WHO/HTM/TB/2011. 3.

34-Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005-1015.

- 35-Boehme CC, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377: 1495-1505.
- 36-Organisation mondiale de la Santé. Conditions à remplir dans les pays pour la mise en oeuvre du système Xpert MTB/RIF et actions essentielles à ce niveau. WHO/HTM/TB/2011.12
- 37-Ziganshina LE. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004795.
- 38-Moadebi S et al. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67(14):2077-2099.
- 39-Baohong JI et al. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42:2006-2069
- 40-Yew WW et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003; 124:1476-1481.
- 41-Alvarez-Freites EJ, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46(4):1022-1025.
- 42- Association médicale mondiale avec le soutien de The Lilly MDR-TB Partnership. Cours sur la tuberculose multirésistante TB-MR. 2008
- 43- Diacon AH, Dawson R, Van Groote-Bidlingmaier F, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet* 2012;140-6736(12)6/080-0
- 44- J.A. Caminero. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936
- 45- Kempker RR, Vashakidze S, Solomon N, et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:157-66
- 46- Man MA, Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:e9-12.
- 47- G. Dravniec, K.P. Cain, T.H. Holtz, V. Riekstina, V. Leimane and R. Zaleskis. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 180-183
- 48- Rachow A, Clowes P, Soothoff E, Mtafya B, Michael E, Ntinginya EN, and al. Increased and Expedited Case Detection by Xpert MTB/RIF Assay in Childhood Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1388-96.
- 49- Chalumeau M, Tanelier S, d'Athis P, Treliuyer JM, Gendrel D, Breart G, Pons G. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003; 111; e714-e719
- 50- Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, Bagchi P, and al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 879-891
- 51- Yee CL, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, Noel GJ. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:525-9.
- 52- Grady RW. Systemic quinolone antibiotics in children: a review of the use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:623-630

- 53- Schaad UB. Fluoroquinolone antibiotics in infant and children. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19: 617 -28.
- 54- Fairlie L, Beylis NC, Reubenson G, Moore DP, Madhi SA. High prevalence of childhood multi - drug resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2011; 11:28.
- 55-Seddon JA, Hesselning AC, Willemsse M, Donald PR, Schaaf HS. Culture- Confirmed Multidrug - Resistant Tuberculosis In Children: Clinical Features,Treatment, and Outcome. *Clin Inf Dis* 2012; 54(2):157-66.
- 56- Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug - resistant tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(6):449-56.
- 57- World Health Organization WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, Switzerland 2012. WHO/HTM/TB/2012: 1.
- 58- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adolescents: recommendations for a public health approach, 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010
- 59- Antoun F, Veziris N. Gestion des tuberculoses multirésistantes. *Rev. Mal Resp* 2011; 28:956- 7
- 60- Eric Chung Ching Leung*, Chi Chiu Leung*, Kai Man Kam#, Wing Wai Yew", Kwok Chiu Chang*, Wai Man Leung* and Cheuk Ming Tam*.Transmission of multidrug - resistant and extensively drug - resistant tuberculosis in a metropolitan city. *Eur Respir J* 2013; 41: 901-908
- 61- Bayona J et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug - resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003; 7(12):5501-509.
- 62- Schaaf, H. S., et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19(8):695-9.
- 63- Schaaf, H. S., et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow - up. *Paediatrics*, 2002, 109(5):765-71.
- 64- World Health Organization. Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations à l' intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées. Geneva, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379, WHO/HIV/2007. 01).
- 65- Organisation mondiale de la Santé, Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371)
- 66- Organisation mondiale de la Santé. Tuberculosis infection - control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings, Genève, Suisse, OMS 2007 (WHO/TB/99.269.ADD).
- 67- Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France : International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.

Abréviations et Acronymes

AI	Agent injectable
BAAR	Bacilles acid-oalcolo-résistants
DOT	Traitement sous surveillance directe
DOTS	Stratégie internationalement préconisée pour lutter contre la tuberculose jusqu'en 2005 et base de la nouvelle stratégie Halte à la tuberculose lancée en 2006
DR-TB	Tuberculose pharmacorésistante
DST	Test de sensibilité
GLC	Green Light Committee (Comité Feu vert)
LRS	Laboratoire de référence supranational
MNT	Mycobactéries non-tuberculeuses
PNLT	Programme national de lutte antituberculeuse
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	Polymerase chain reaction
PNB	Para-nitrobenzoïque
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TARV	Traitement antirétroviral
TB	Tuberculose
TBP	Tuberculose pulmonaire
TBEP	Tuberculose extra pulmonaire
TB/VIH	Tuberculose liée au VIH
TB-MR	Tuberculose à bacilles multirésistants
TB-UR	Tuberculose à bacilles ultrarésistants
TB-ER	TB extrêmement résistante
TSH	Thyréostimuline humaine
UICTMR	Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Posologie (en fonction du poids) des médicaments antituberculeux destinés au Traitement de la TB résistante				
MÉDICAMENT	CLASSE DE POIDS			
(APPELLATION ABRÉGÉE); (FORME GALÉNIQUE COURANTE)	< 33 KG	33-50 KG	51-70 KG	> 70 KG EGALEMENT DOSE MAXIMALE
Groupe 1: Antituberculeux oraux de première ligne				
Isoniazide (H) (100, 300 mg)	4-6 mg/kg/j ou 8-12 mg 3 fois par semaine	200-300 mg/j ou 450-600 mg 3 fois par semaine	300 mg/j ou 600 mg 3 fois par semaine	300 mg/j ou 600 mg 3 fois par semaine
Rifampicine (R) (100, 300 mg)	10-20 mg/kg/j	450-600 mg	600 mg	600 mg
Éthambutol (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg/j	800-1200 mg	1200-1600 mg	1200-1600 mg
Éthambutol (E) (100, 400 mg)	30-40 mg/kg/j	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000mg - 2500mg
Pyrazinamide (Z) (500 mg)	30-40 mg/kg/j	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
Groupe 2: Antituberculeux injectables				
Streptomycine (S) (1 g/ampoule)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamycine (Km) (1 g/ampoule)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacine (Am) (1 g/ampoule)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Capréomycine (Cm) (1 g/ampoule)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Groupe 3: Fluoroquinolones				
Ofloxacin (Ofx) (200, 300, 400 mg)	15-20 mg/kg/j	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Lévofloxacin (Lfx) (250, 500 mg)	7,5-10 mg/k/j	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moxifloxacin (Mfx) (400 mg)	7,5-10 mg/k/j	400 mg	400 mg	400 mg
Groupe 4: Antituberculeux bactériostatiques de seconde ligne				
Éthionamide (Eto) (250 mg)	15-20 mg/k/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Protonamide (Pto)* (250 mg)	15-20 mg/k/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cyclosérine (Cs) (250 mg)	15-20 mg/k/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Térizidone (Trd)* (300 mg)	15-20 mg/k/j	600 mg	600 mg	900 mg

Acide p-aminosalicylique (PAS) (sachets de 4 gr)	150 mg/kg/j	8 g	8 g	8 g
PAS sous forme de sel de sodium	Posologie pouvant varier en fonction du mode de fabrication et de préparation , vérifier la dose recommandée par le fabricant			
Thioacétazone (Thz)*	Posologie habituelle de 150 mg pour les adultes			
Groupe 5: Agents dont l'efficacité n'est pas certaine (non recommandés par l'OMS pour le traitement systématique des patients atteints de TB -MR). doses optimales pour la TB pharmacorésistante non établies				
Clofazimine (Cfz)*	Dose habituelle chez les adultes de 100 à 300 mg/j. Certains cliniciens commencent à 300 mg/j et réduisent la dose à 100 mg après 4 à 6 semaines.			
Linézolide (Lzd)*	Dose habituelle chez les adultes de 600 mg 2 f.p.j. La plupart réduisent la dose à 600 mg 2 f.p.j. après 4 à 6 semaines pour réduire les effets indésirables.			
Amoxicilline/Clavulanate (Amx/Clv)	La posologie pour la TB pharmacorésistante n'est pas bien définie. Dose habituelle chez les adultes de 875/125 mg 2 f.p.j. ou de 500/125 mg 3 f.p.j. Des doses de 1000/250 mg ont été utilisées, mais les effets indésirables pourraient limiter ces doses.			
Thioacétazone(Thz)*	Dose habituelle chez les adultes de 150 mg			
Imipénème/Cilastatine (Ipm/Cln)	Dose habituelle chez les adultes de 500–1000 mg par voie IV toutes les 6 heures.			
Clarithromycine (Clr)	Dose habituelle chez les adultes de 500 mg 2 f.p.j.			
Isoniazide à forte dose (H à forte dose)	16–20 mg/kg/j			

Médicaments antituberculeux de deuxième ligne	
AMIKACINE (AM)	CLASSE DE MÉDICAMENT : AMINOGLYCOSIDES
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : les aminoglycosides inhibent la synthèse protéique par perturbation de la fonction ribosomale; ils sont moins efficaces dans les environnements intracellulaires acides; il semble que les polypeptides inhibent la translocation du peptidyle-ARN t et l'amorçage de la synthèse protéique; les aminoglycosides ne sont pas métabolisés au niveau du foie et sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.
Préparation et posologie	Sulfate d'amikacine, solution incolore à 250 mg/ml (ampoules de 2 ou 4 ml) et à 50 mg/ml (ampoules de 2 ml). La dose optimale est de 15 à 20 mg/kg de poids corporel, soit habituellement 750 mg à 1 g administrés quotidiennement ou 5 à 6 jours par semaine, sous forme d'injection intramusculaire profonde. La rotation des sites d'injection permet d'éviter une gêne locale. En cas de nécessité, il est possible d'administrer la même dose totale de ce médicament 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien, en surveillant de près l'apparition d'éventuels effets indésirables.
Stockage	La solution est stable à la température ambiante (15-25 °C); les solutions diluées sont stables à la température ambiante pendant 3 jours au moins ou au réfrigérateur pendant 60 jours au moins.
Absorption par voie orale	L'absorption par voie orale est quasi -inexistante. L'absorption par voie intramusculaire peut être différée si l'on utilise régulièrement le même site d'injection.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Pénètre uniquement dans les méninges en présence d'inflammation.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité D. Aucun lien signalé entre l'utilisation d'AM et des anomalies congénitales. Aucun effet ototoxique signalé résultant d'une exposition in utero à l'amikacine. Néanmoins, il est bien connu qu'une exposition du fœtus à d'autres aminoglycosides (kanamycine et streptomycine) peut être toxique pour le huitième nerf cranien et cet effet pourrait éventuellement aussi être associé à l'amikacine. L'amikacine n'a été retrouvée qu'à l'état de traces chez certains nourrissons nourris au sein. Compte tenu de la faible absorption des aminoglycosides, on ne devrait pas observer de toxicité systémique, mais une modification de la flore intestinale normale peut se produire chez les enfants nourris au sein. Affection rénale : utiliser ce médicament avec précaution.

	Chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, il convient de surveiller la concentration du produit. Un ajustement de l'intervalle d'administration (12 à 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine) est recommandé lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou que le patient est sous hémodialyse. Affection hépatique : la concentration du médicament n'est pas modifiée par la présence d'une affection hépatique (sauf dans les cas de cirrhose alcoolique avec ascite ou le volume de distribution est plus important). L'amikacine est prescrite sans risque chez les patients atteints d'une pathologie hépatique sévère. A utiliser néanmoins avec précautions dans cette situation, les atteintes hépatiques de certains patients pouvant rapidement évoluer vers un syndrome hépatorénal
Effets indésirables	Fréquents : douleurs au point d'injection, protéinurie, troubles hydro électrolytiques (notamment hypokaliémie et hypo-magnésémie). Occasionnels : ototoxicité cochléaire (perte auditive, relation dose/effet avec les concentrations cumulées et les pics de concentration, risque accru en cas d'insuffisance rénale, potentiellement irréversible), néphrotoxicité (relation dose/effet avec les concentrations cumulées et les pics de concentration, risque accru en cas d'insuffisance rénale, souvent irréversible), neuropathie périphérique, éruption cutanée, toxicité vestibulaire (nausées, vomissements, vertiges, ataxie, nystagmus, éosinophilie). Ototoxicité potentialisée par certains diurétiques (en particulier les diurétiques de l'anse), l'âge avancé et l'utilisation prolongée. Amplification potentielle de l'effet non dépolarisant des myorelaxants. Antagonisme <i>in vitro</i> avec les pénicillines.
Interactions Médicamenteuses	Diurétiques de l'anse (bumétanide, furosemide, acide étacrynique, torasemide). La coadministration d'aminoglycosides et de diurétiques de l'anse est susceptible d'avoir un effet toxique additif ou synergique sur l'audition. Il semble que l'ototoxicité soit dose-dépendante et augmente en présence d'un dysfonctionnement rénal. Des cas d'ototoxicité irréversible ont été rapportés. L'administration concomitante de ces médicaments est donc à éviter, faute de quoi il faut ajuster avec précautions la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale et surveiller de près l'ototoxicité. Myorelaxants non-dépolarisants (atracurium, pancuronium, tubocurarine, triéthiodure de gallamine); risque d'amplification de l'action des myorelaxants non -dépolarisants pouvant entraîner une dépression respiratoire. Agents néphro-toxiques (amphotéricine B, foscarnet, cidofovir); néphrotoxicité additive. Pénicillines : inactivation <i>in vitro</i> (possible). Ne pas mélanger les médicaments avant l'administration.
Contre-indications	Grossesse (surdités congénitales observées suite à la coadministration de streptomycine et de kanamycine pendant la grossesse). Hypersensibilité aux aminoglycosides. Prudence en cas d'affection rénale ou hépatique, de troubles vestibulaires ou de déficit auditif.

Surveillance	Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (jeunes sans comorbidité), plus fréquemment chez ceux à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH-positives ou atteintes d'insuffisance rénale). Si le taux de potassium est bas, contrôler les taux de magnésium et de calcium. Procéder à un examen audiométrique de référence et à une surveillance mensuelle de ces paramètres chez les patients à haut risque. En cas de déséquilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.
Symptômes d'alerte	– problèmes d'audition, vertiges ou troubles de l'équilibre – éruption cutanée ou œdème du visage – difficultés respiratoires et dyspnée – diminution de la quantité des urines (oligurie) – œdème, douleur ou rougeur au niveau du site d'injection – contractions fasciculaires des muscles ou faiblesse musculaire.
CAPREOMYCINE (CM) CLASSE DE MÉDICAMENT : POLYPEPTIDE CYCLIQUE	
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : la capreomycine possède une structure chimique différente de celle des aminoglycosides, mais le mécanisme métabolique antibactérien est semblable. Il semble que les polypeptides inhibent la translocation du peptidyle-ARN t et l'amorçage de la synthèse protéique. Pas de résistance croisée avec les aminoglycosides. La capréomycine est excrétée à raison de 50 à 60 % par filtration glomérulaire et en faible quantité par voie biliaire.
Préparation et posologie	Pour les injections intramusculaires, le sulfate de capreomycine est fourni sous forme de poudre blanche stérile dans des ampoules scellées contenant chacune 1000 unités, soit approximativement 1 g de capreomycine base. Le contenu de cette ampoule doit être dissous dans 2 ml de solution aqueuse à 0,9 % de chlorure de sodium. Prévoir 2 à 3 minutes pour obtenir une dissolution complète. Posologie : 15 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. La posologie habituelle est une dose quotidienne unique de 1 g. En cas de nécessité, il est possible d'administrer la même dose totale de ce médicament 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien, en surveillant de près l'apparition d'éventuels effets indésirables.
Entreposage	La solution de capreomycine reconstituée peut être entreposée au réfrigérateur pendant 24 h au plus avant usage.
Absorption par voie orale	L'absorption par voie orale est quasi-inexistante. L'absorption par voie intra-musculaire peut être différée si l'on utilise régulièrement le site d'injection.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Pénètre uniquement les méninges en présence d'inflammation.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : l'ototoxicité signalée chez l'adulte serait plus faible pour la capreomycine que pour les aminoglycosides; on ne sait pas si ces données peuvent être transposées à l'oreille fœtale en

	développement. Les études chez l'animal de catégorie C font apparaître un effet tératogène ("cotes ondulées" lorsque la capreomycine est administrée à raison de 3,5 fois la dose humaine). Ce médicament à éviter pendant la grossesse. La concentration qu'il peut atteindre dans le lait humain n'est pas connue. Affection rénale : utiliser ce médicament avec prudence. Les concentrations de capreomycine sont à surveiller en cas de troubles de la fonction rénale. Un ajustement de l'intervalle posologique est recommandé (12–15 mg/kg 2 à 3 fois par semaine) lorsque la clairance de la créatinine < 30 ml/min ou que le patient est sous hémodialyse.
Effets indésirables	Fréquents : néphrotoxicité (20 à 25 % des cas), dysfonctionnement tubulaire rénal, azotémie, protéinurie, urticaire ou éruption macropapuleuse. Occasionnels : ototoxicité (vestibulaire > auditive), anomalies électrolytiques (baisse du taux de calcium, de magnésium ou de potassium dans le sang), douleurs, induration ou abcès stériles au point d'injection.
Interactions médicamenteuses	Eviter l'administration en concomitance avec des myorelaxants non dépolarisants. Si l'administration concomitante d'un tel agent est vraiment nécessaire, ajuster très progressivement la posologie de l'agent myorelaxant non dépolarisant et surveiller étroitement la fonction neuromusculaire. Bien qu'on ne dispose d'aucun signalement de ce type pour la capreomycine, des blocages neuromusculaires ont été rapportés pour d'autres antibiotiques de type polypeptidique administrés en même temps que des myorelaxants non dépolarisants. Eviter la coadministration d'autres agents néphrotoxiques ou ototoxiques en raison du risque d'effet additif.
Contre-indications	Hypersensibilité à la capréomycine. Très grande prudence en cas d'insuffisance rénale ou de déficit auditif préexistant.
Surveillance	Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (jeunes sans comorbidité), plus fréquemment chez ceux à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH-positives ou atteintes d'insuffisance rénale). Si le taux de potassium est bas, contrôler également les taux de magnésium et de calcium. Les troubles électrolytiques sont plus fréquents chez les patients sous capreomycine qu'avec les autres agents injectables. Procéder à un examen audiométrique de référence et à une surveillance mensuelle chez les patients à haut risque. En cas de troubles de l'équilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.
Symptômes d'alerte	– éruption cutanée – diminution de la quantité des urines (oligurie) – fièvre ou tremblements – difficultés respiratoires (dyspnée) – saignements ou hématomes – faiblesse musculaire – problèmes d'audition (hypoaousie, vertiges ou troubles de

	l'équilibre – douleur ou tuméfaction au niveau du site d'injection intramusculaire
CLOFAZIMINE (CFZ)	CLASSE DE MÉDICAMENT : DÉRIVÉ DE LA PHÉNAZINE
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : contre <i>M. Leprae</i> , actif in vitro contre <i>M. tuberculosis</i> . L'efficacité clinique contre <i>M. tuberculosis</i> n'est pas bien établie. Il semble que la clofazimine se lie préférentiellement à l'ADN mycobactérien (principalement aux séquences de base contenant la guanine) et inhibe la replication et le développement des mycobactéries. Ce médicament est excrété sous forme non absorbée dans les fécès ou éliminé par voie biliaire. L'excrétion urinaire est faible.
Préparation et posologie	Gelules (50 et 100 mg)
Entreposage	Température < 30 °C, dans des contenants étanches à l'air.
Absorption par voie orale	De 20 à 70 % au niveau du tractus gastro-intestinal
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Large distribution dans les tissus adipeux, le système réticulo-endothélial et les macrophages. Fortes concentrations de clofazimine dans les ganglions lymphatiques mésentériques, le tissu adipeux, les glandes surrénales, le foie, les poumons, la vésicule biliaire, la bile et la rate.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité C. Des études chez l'animal ont mis en évidence une tératogénicité de ce produit (retard de l'ossification du crâne fœtal). La clofazimine traverse le placenta. Elle est excrétée dans le lait. Son utilisation n'est donc pas recommandée pendant la grossesse. Affection rénale : dose habituelle. Affection hépatique : il convient d'envisager un ajustement de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave.
Effets indésirables	Fréquents : ichtyose et sécheresse cutanée; coloration rose à brun-noir de la peau, de la cornée, de la rétine et des urines; anorexie et douleurs abdominales.
Interactions médicamenteuses	Susceptible de diminuer le taux d'absorption de la rifampicine. La prise concomitante d'isoniazide fait augmenter la concentration de clofazimine dans le sérum et les urines et baisser la concentration de ce médicament dans la peau. L'ingestion de clofazimine avec du jus d'orange fait légèrement baisser la biodisponibilité de ce médicament.
Contre-indications	Grossesse, insuffisance hépatique grave, hypersensibilité à la Cfz.
Surveillance	Aucune exigence spécifique de surveillance par des examens biologiques.
Symptômes d'alerte	– nausées et vomissements – douleurs ou sensations pénible au niveau de l'abdomen (provoquées par des dépôts cristallins et susceptibles de se manifester par un abdomen aigu)

CYCLOSERINE (CS) ET TERIZIDONE (TRD)	
CLASSE DE MÉDICAMENT : ANALOGUES DE LA D-ALANINE	
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactériostatique : la cycloserine bloque de manière compétitive l'action de l'enzyme incorporant l'alanine dans un dipeptide analyt - alanine, composant essentiel de la paroi cellulaire mycobactérienne. Aucune résistance croisée avec d'autres antituberculeux. De 60 à 70 % de la cycloserine sont excrétés sans modification dans les urines par filtration glomerulaire; de petites quantités de ce médicament sont excrétées dans les fèces et métabolisées.
Préparation et posologie	Gélules (250 mg). Posologie : 10 à 15 mg/kg/j (1000 mg max.), posologie habituelle : 500 à 700 mg/jour, administrées en deux doses fractionnées (certains fabricants fournissent des gélules de 300 mg et d'autres des gélules de 250 mg).
Entreposage	Température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air.
Absorption par voie orale	Légèrement diminuée par l'ingestion concomitante d'aliments (le mieux étant de prendre la cycloserine à jeun); proportion absorbée : 70 à 90 %.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Large distribution dans les fluides et les tissus corporels tels que les poumons, la bile, les liquides ascitiques, pleural et synovial, la lymphe et les expectorations. La cycloserine pénètre très bien le LCR (concentration sérique de 80 à 100 %, plus élevée encore en présence d'inflammation des méninges).
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité C. Supplémentation du nourrisson en vitamine B6 en cas d'allaitement. Affection rénale : Les doses de cycloserine doivent être diminuées chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la posologie recommandée est de 250 mg/j ou de 500 mg 3 fois par semaine. Le bien-fondé de la posologie de 250 mg/j n'a pas encore été établi. Une surveillance étroite s'impose pour détecter les signes éventuels de neurotoxicité. Si cela est possible, doser le médicament dans le sérum et ajuster le schéma posologique en conséquence.
Effets indésirables	Fréquents : troubles neurologiques et psychiatriques, notamment céphalées, irritabilité, troubles du sommeil, agressivité, tremblements, gingivite, pâleur, dépression, confusion, vertiges, agitation, anxiété, cauchemars, céphalées sévères, somnolence diurne. Occasionnels : modifications de la vue, éruption cutanée, engourdissement, fourmillement ou sensation de brûlure au niveau des doigts et des pieds, ictère, douleurs oculaires. Rares : convulsions, idées suicidaires.

Interactions médicamenteuses	Ethionamide : effets secondaires additifs sur le système nerveux. Isoniazide : effets secondaires additifs sur le système nerveux. Phénytoïne : possibilité d'élévation des concentrations de phénytoïne. Effet toxique en association avec l'alcool, risque accru de convulsions. La prise de vitamine B6 diminue les effets sur le SNC
Contre-indications	Grossesse, insuffisance hépatique grave, hypersensibilité à la Cfz.
Surveillance	Aucune exigence spécifique de surveillance par des examens biologiques.
Symptômes d'alerte	– nausées et vomissements – douleurs ou sensations pénibles au niveau de l'abdomen (provoquées par des dépôts cristallins et susceptibles de se manifester par un abdomen aigu)
ETHIONAMIDE (ETO) CLASSE DE MÉDICAMENT : GROUPE DES CARBOTHIONAMIDES PROTIONAMIDE (PTO) DÉRIVÉS DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE	
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactériostatique : la cycloserine bloque de manière compétitive l'action de l'enzyme incorporant l'alanine dans un dipeptide analysé - alanine, composant essentiel de la paroi cellulaire mycobactérienne. Aucune résistance croisée avec d'autres antituberculeux. De 60 à 70 % de la cycloserine sont excrétés sans modification dans les urines par filtration glomérulaire; de petites quantités de ce médicament sont excrétées dans les fèces et métabolisées.
Préparation et posologie	Gélules (250 mg). Posologie : 10 à 15 mg/kg/j (1000 mg max.), posologie habituelle : 500 à 700 mg/jour, administrées en deux doses fractionnées (certains fabricants fournissent des gélules de 300 mg et d'autres des gélules de 250 mg).
Entreposage	Température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air
Absorption par voie orale	Légèrement diminuée par l'ingestion concomitante d'aliments (le mieux étant de prendre la cycloserine à jeun); proportion absorbée : 70 à 90%.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Large distribution dans les fluides et les tissus corporels, les concentrations atteintes dans le plasma et divers organes étant approximativement égales. Ce type de médicament est également présent dans le LCR à des concentrations notables.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité C. Des études sur l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'ethionamide. Les nouveau-nés allaités par des mères sous ethionamide doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Affection rénale : Les doses de thionamide doivent être légèrement modifiées chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la posologie recommandée est de 250 à 500 mg/j. Affection hépatique : les thionamides ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'une affection hépatique grave. Porphyrie : les ethionamides sont considérés comme dangereux pour les patients atteints de porphyrie, car il a été montré chez l'animal et dans des systèmes <i>in vitro</i> que ces médicaments pouvaient être porphyrinogènes.

Effets indésirables	Fréquents : intolérance gastrointestinale sévère (nausées, vomissements diarrhée, douleurs abdominales, hypersalivation, goût métallique dans la bouche, stomatite, anorexie et perte de poids). Les effets indésirables gastro-intestinaux semblent corrélés à la dose, 50 % environ des patients ne pouvant tolérer 1 g de médicament sous forme de dose unique. Ils peuvent être minimisés par une réduction de la posologie, une modification du moment de l'administration ou l'administration concomitante d'un anti émétique. Occasionnels : réactions allergiques, troubles psychotiques (dépression notamment), somnolence, vertiges, agitation, céphalées et hypotension posturale. Neurotoxicité (il a été recommandé d'administrer de la pyridoxine pour prévenir ou soulager les effets neurotoxiques); augmentation transitoire de la bilirubine sérique; hépatite réversible (2 %), accompagnée d'un ictère; gynécomastie; irrégularité du rythme menstruel; arthralgies; leucopénie; hypothyroïdie notamment en association avec le PAS . Rares : cas rapportés de névrite périphérique, névrite optique, diplopie, vision brouillée et syndrome de type pellagre, réactions telles qu'éruption cutanée, photosensibilité, thrombopénie et purpura.
Interactions médicamenteuses	Cyclosérine : risque d'augmentation de l'incidence des effets médicamenteux neurotoxiques. Éthionamide : il a été constaté que sa prise pouvait faire augmenter temporairement les concentrations sériques d'isoniazide. Les thionamides sont susceptibles de potentialiser les effets indésirables des autres antituberculeux administrés en même temps. Dans des cas de coadministration d'éthionamide et de cycloserine, on a signalé en particulier l'apparition de convulsions. Il faut éviter une ingestion excessive d'éthanol en raison du risque d'effets psychotiques. PAS : possibilité d'augmentation de l'hépatotoxicité, surveiller les enzymes hépatiques, risque d'hypothyroïdie en cas de coadministration.
Contre-indications	Les thionamides sont contre-indiqués en cas d'atteinte hépatique sévère et d'hypersensibilité à ces médicaments.
Surveillance	Il convient de procéder à des examens ophtalmologiques avant et régulièrement pendant le traitement. Il est également souhaitable de doser le glucose sanguin et d'évaluer la fonction thyroïdienne périodiquement. Les patients diabétiques doivent être tout particulièrement avertis du risque d'épisodes hypoglycémiques. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant et pendant le traitement par l'éthionamide.
Symptômes d'alerte	- tout problème concernant les yeux : douleurs oculaires, vision brouillée, troubles de la vision ou de la vision des couleurs - engourdissement, picotements ou douleurs au niveau des mains ou des pieds - hématomes ou saignements inhabituels

	- modifications de la personnalité telles que dépression, confusion ou agressivité - jaunissement de la peau - coloration plus sombre des urines - nausées et vomissements - vertiges
KANAMYCINE (Km) CLASSE DE MÉDICAMENT : AMINOGLYCOSIDES	
Activité contre la tb, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : les aminoglycosides inhibent la synthèse des protéines par liaison irréversible à la sous-unité ribosomale 30S; ils ne sont pas métabolisés au niveau du foie et sont excrétés sans modification dans les urines.
Distribution	Distribution 0,2 à 0,4 l/kg. Distribution dans le fluide extracellulaire, les abcès, les liquides ascitiques, péricardique, pleural et synovial, la lymphe et le liquide péritonéal. Faible distribution dans la bile, l'humour aqueux, les sécrétions bronchiques, les expectorations et le LCR.
Préparation et posologie	Sulfate de kanamycine, poudre stérile pour injection intramusculaire en ampoules scellées. La poudre doit être dissoute dans l'eau destinée à l'injection avant usage. La dose optimale est de 15 mg/kg de poids corporel, soit habituellement de 750 mg à 1 g administrés quotidiennement ou 5 à 6 jours par semaine, par injection intramusculaire profonde. La rotation des sites d'injection évite l'apparition d'une gêne locale. En cas de nécessité, il est possible d'administrer la même dose totale du médicament 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien, sous surveillance étroite pour détecter les éventuels effets indésirables.
Entreposage	Poudre stable à température ambiante (15–25 °C), les solutions une fois diluées doivent être utilisées le jour même.
Absorption par voie Orale	Pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) Pénètre uniquement les méninges en présence d'inflammation.
Pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Large distribution dans les fluides corporels, y compris le LCR. La pénétration dans les tissus est bonne et il semble qu'environ 20 % de la quantité ingérée soit liée aux protéines plasmatiques. La gatifloxacine traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel. Elle est également présente dans la bile. Les concentrations dans les tissus rénaux et pulmonaires dépassent celles atteintes dans le sérum.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité D. Des lésions du huitième nerf crânien ont été rapportées après exposition in utero à la kanamycine. Ce médicament est excrété dans le lait. L'American Academy of Paediatrics considère la prise de kanamycine comme compatible avec l'allaitement. Affection rénale : à utiliser avec prudence. Il convient de surveiller les concentrations du médicament chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Un ajustement de l'intervalle d'administration (12 à 15 mg/kg 2 à 3 fois par semaine) est recommandé lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou

	que le patient est sous hémodialyse. Affection hépatique : les concentrations de médicament ne sont pas modifiées par la présence d'une affection hépatique (à l'exception d'un volume de distribution plus important dans les cas de cirrhose alcoolique avec ascite). L'administration de kanamycine est supposée sans risque dans les cas d'affection hépatique grave, mais il convient de l'utiliser avec prudence – la pathologie hépatique sévère de certains patients peut évoluer rapidement vers un syndrome hépatorénal.
Effets indésirables	Fréquents : douleur au point d'injection, insuffisance rénale (habituellement réversible). Occasionnels : dommages vestibulaires et auditifs, habituellement irréversibles; prédisposition génétique possible (vérifier la présence d'antécédents familiaux d'ototoxicité liée aux aminoglycosides), néphrotoxicité (corrélation entre la dose et les concentrations cumulées ou de pointe, augmentation du risque d'insuffisance rénale, souvent irréversible), neuropathie périphérique, éruption cutanée. L'ototoxicité est potentialisée par certains diurétiques (en particulier les diurétiques de l'anse), un âge avancé et un usage prolongé. L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être accru. Pénicillines : antagonisme <i>in vitro</i>.
Interactions Médicamenteuses	Diurétiques de l'anse (bumétanide, furosémide, acide étacrynique, torasémide). L'administration concomitante d'aminoglycosides et de diurétiques de l'anse peut entraîner une ototoxicité additive ou synergique. L'effet ototoxique semble dose-dépendant et peut être majoré par un trouble de la fonction rénale. Des effets ototoxiques irréversibles ont été rapportés. L'administration concomitante de ces médicaments est à éviter. S'ils sont utilisés simultanément, un ajustement prudent de la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale et une surveillance étroite de l'ototoxicité s'impose. Myorelaxants non-dépolarisants (atracurium, pancuronium, tubocurarine, triéthiodure de gallamine) : possibilité d'une amplification de l'effet de ces agents susceptible d'entraîner une dépression respiratoire. Éviter la coadministration; si une administration concomitante est vraiment nécessaire, augmenter légèrement la posologie de l'agent myorelaxant non dépolarisant et suivre de près la fonction neuromusculaire. Agents néphrotoxiques (amphotéricine B, foscarnet, cidofovir) : néphrotoxicité additive. Éviter une coadministration; en cas d'utilisation concomitante, suivre étroitement la fonction rénale et poursuivre le traitement si celle-ci est correcte. Pénicillines : possibilité d'inactivation <i>in vitro</i>. Ne pas mélanger avant l'administration.
Contre-indications	Grossesse (observation de cas de surdité congénitale chez l'enfant après une grossesse sous streptomycine et kanamycine de la mère). Hypersensibilité aux aminoglycosides. A utiliser avec prudence en cas de lésion rénale, hépatique, vestibulaire ou auditive.

Surveillance	Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (sans comorbidité), plus fréquemment chez les patients à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH - positives ou atteintes d'une insuffisance rénale). Si le taux de potassium est bas, contrôler les taux de magnésium et de calcium. Procéder à un examen audiométrique de référence et à un suivi mensuel chez les patients à haut risque. En cas de troubles de l'équilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.
Symptômes d'alerte	– problèmes auditifs; vertiges – éruption cutanée – difficultés respiratoires – diminution de la quantité d'urines – œdème, douleur ou rougeur au niveau du site d'injection – contraction fasciculaire ou faiblesse des muscles
LEVOFLOXACINE (LFX) CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES	
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : la levofloxacin agit par inhibition sous unité A de l'ADN gyrase (topoisomérase), essentielle à la reproduction du métabolisme de l'ADN bactérien. On considère généralement la levofloxacin comme deux fois plus active que son isomère, l'ofloxacin. Métabolisme hépatique minimal : 87 % de la dose excrétée sans modification dans les urines en l'espace de 48 h par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
Préparation et Posologie	Comprimés (200, 500 et 750 mg), Solution aqueuse ou solution à 5 % de dextrose pour l'administration d'un traitement de TB-MR Ampoules (20 ou 30 ml) pour administrer 500 ou 750 mg et Poches souples (50, 100, 150 ml) pour administrer 250, 500 ou 750 mg Posologie habituelle : 750 mg/j.
Entreposage	Comprimés : température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.
Absorption par voie orale	La levofloxacin est absorbée rapidement et de manière pratiquement complète après administration orale. Si l'on utilise cette voie d'administration, la levofloxacin ne doit pas être ingérée dans les 4 h suivant la prise d'autres médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, zinc, vitamines, didanosine, sucralfate). Aucune interaction avec le lait ou le calcium.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Bonne distribution dans les fluides vésiculaires et pulmonaires et également large distribution dans les reins, la vésicule biliaire, les tissus gynécologiques, le foie, les poumons, le tissu prostatique, les phagocytes, l'urine, les expectorations et la bile; une concentration sérique de 30 à 50 % est obtenue dans le LCR en présence d'inflammation des méninges.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité C. Pour ce médicament, on ne dispose d'aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte. La levofloxacin ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel de son emploi justifie le risque

	qu'il peut comporter pour le fœtus. Des études sur l'animal ont mis en évidence l'apparition d'une arthropathie chez des jeunes, avec érosion du cartilage articulaire. En raison du risque de déclenchement d'effets indésirables graves par la levofloxaciné chez les enfants nourris au sein, il faut choisir entre interrompre l'allaitement ou suspendre la prise de ce médicament par la mère, en fonction de son importance pour elle. Affection rénale : les doses de levofloxaciné doivent être réduites chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la posologie recommandée est de 750 à 1000 mg 3 fois par semaine.
Effets indésira bles	Généralement bien tolérée. Occasionnels : intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité. Rares : allongement de l'intervalle QT; rupture tendineuse; neuropathie périphérique.
Interactions médicamenteuses	La levofloxaciné ne doit pas être administrée à des patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol). Sucralfate : diminution de l'absorption des fluoroquinolones due à la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate. Antiacides (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine) : l'antiacide se lie aux antituberculeux de type fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique. Probenécide : ce médicament interfère avec la sécrétion tubulaire rénale de la levofloxaciné, ce qui peut entraîner une augmentation de 50 % de la concentration sérique de levofloxaciné. Vitamines et minéraux contenant des cations divalents ou trivalents (p. ex., fer ou zinc) : la formation de complexes fluoroquinolone-ion entraîne une diminution de l'absorption des fluoroquinolones. Mexilétine : les fluoroquinolones peuvent inhiber le cytochrome P450 1A2, d'où une baisse des concentrations de mexilétine. Warfarine : cas rapportés d'amplification par la gatifloxaciné de l'effet anticoagulant de la warfarine.
Contre-indications	Grossesse, hypersensibilité aux fluoroquinolones, prolongation de l'intervalle QT
Surveillance	Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.
Symptômes d'alerte	- douleurs, oedème ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire. - éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires (dyspnée) - diarrhée - jaunissement de la peau ou des yeux (ictère) - anxiété, confusion ou vertiges

MOXIFLOXACINE (Mfx)		CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES	
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : la moxifloxaciné agit par inhibition de la sous unité A de l'ADN gyrase (topoisomérase), essentielle à la reproduction de l'ADN bactérien. Le système à cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme de la moxifloxacin��. Environ 45 % d'une dose orale ou intraveineuse de moxifloxacin�� sont excrétés sans modification (environ 20 % dans les urines et environ 25 % dans les fécès).		
Préparation et posologie	Comprimés (400 mg) ou injection intraveineuse de 200 ou 400 ml d'une solution saline �� 8 %. Posologie habituelle : 400 mg/j.		
Entreposage	Comprimés : température ambiante (15��25 ��C) dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.		
Absorption par voie Orale	La moxifloxacin�� administrée par voie orale est bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité absolue de ce médicament est de 90 % environ. L'ingestion concomitante d'un repas très gras (p. ex., 500 calories d'origine lipidique) n'influe pas sur son absorption.		
Distribution, pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR)	La moxifloxacin�� a été détectée dans la salive, les sécrétions nasales et bronchiques, les mucosités présentes dans les sinus, les fluides vésiculaires et les tissus sous-cutanés ainsi que dans les muscles squelettiques après l'administration par voie orale ou intraveineuse de 400 mg de ce médicament.		
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité C. Pour ce médicament, on ne dispose d'aucune étude convenable et bien contrôlée chez la femme enceinte. La moxifloxacin�� ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel de son emploi justifie le risque qu'il peut comporter pour le fœtus. Compte tenu du risque que la moxifloxacin�� provoque des effets indésirables graves chez les enfants nourris au sein, il faut choisir entre interrompre l'allaitement ou suspendre l'administration de ce médicament à la mère, en fonction de son importance pour elle. Affection rénale : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, y compris ceux sous hémodialyse ou dialyse p��ritoneale continue en ambulatoire. Affection hépatique : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée.		
Effets indésirables	Généralement bien tolérée. Occasionnels : intolérance gastro-intestinale; migraines cephal��es, malaises, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité. On a observé dans quelques cas isolés un allongement de l'intervalle QT du �� la moxifloxacin��.		
Intéractions Médicamenteuses	La moxifloxacin�� ne doit pas être administrée à des patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol). Sucralfate : diminution de l'absorption des fluoroquinolones du fait de la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate. Antiacides (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent		

	dans la didanosine) : l'antiacide se lie aux antituberculeux de type fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique. Vitamines et minéraux contenant des cations divalents ou trivalents tels que les ions du fer ou du zinc : la formation de complexes fluoroquinolone-ion provoque une diminution de l'absorption des fluoroquinolones.
Contre-indications	Grossesse, hypersensibilité aux fluoroquinolones, prolongation de l'intervalle QT
Surveillance	Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.
Symptômes d'alerte	- douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire. - éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires - diarrhée - jaunissement de la peau ou des yeux - anxiété, confusion ou vertiges
OFLOXACINE (Ofx) CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES	
Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme	Bactéricide : l'ofloxacine agit par inhibition de la sous-unité A de mécanisme d'action et l'ADN gyrase (topoisomérase), essentielle à la reproduction de métabolisme l'ADN bactérien. Il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres agents antituberculeux, mais il y a résistance croisée totale entre la l'ofloxacine et la ciprofloxacine. L'ofloxacine subit un métabolisme limité en composés des méthyle et N-oxyde, la desméthylfloxacine possédant une activité antibactérienne modérée. L'élimination de l'ofloxacine s'effectue principalement au niveau rénal, par sécrétion tubulaire ou filtration glomérulaire, et de 65 à 80 % d'une dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines sur plus de 24-48 h, ce qui entraîne de fortes concentrations urinaires de ce médicament.
Préparation et posologie	Comprimés (200, 300 ou 400 mg), ampoules (10 ml) ou contenants souples (50 ou 100 ml), contenant une solution aqueuse à 5 % de dextrose pour traitement de catégorie IV, équivalente à 200 ou 400 mg de produit respectivement. Posologie habituelle : 400 mg/ 2 f/j.
Entreposage	Température ambiante (15-25 °C), dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.
Absorption par voie Orale	Absorption orale de 90 à 98 %.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Environ 25 % de la dose sont liés aux protéines plasmatiques. L'ofloxacine se distribue largement dans les fluides corporels, y compris le LCR, et pénètre bien dans les tissus. Elle traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel, ainsi que dans la bile.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : habituellement compatible avec l'allaitement. Affection rénale : Il convient de réduire les doses d'ofloxacine chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque

	la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la posologie recommandée est de 600 à 800 mg 3 fois par semaine.
Effets indésirables	Généralement bien tolérée. Occasionnels : intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation et vertiges. Rares : réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité, augmentation des résultats des TFH, rupture tendineuse, neuropathie périphérique.
Interactions Médicamenteuses	Il est connu que les fluoroquinolones inhibent le métabolisme hépatique de certains médicaments et peuvent interférer avec la clairance de médicaments comme la théophylline ou la caféine, métabolisés par le foie. Des cations tels que ceux de l'aluminium, du magnésium ou du fer réduisent l'absorption de l'ofloxacine et des médicaments apparentes lorsqu'ils sont ingérés de manière concomitante. Des modifications de la pharmacocinétique des fluoroquinolones ont été signalées dans des situations d'administration concomitante avec des antagonistes du récepteur de l'histamine (bloquants H2) et peuvent éventuellement être imputées à des variations du pH gastrique, mais il ne semble pas qu'elles soient très significatives sur le plan clinique. L'excrétion urinaire de l'ofloxacine et de certaines autres fluoroquinolones est réduite par la prise de probenecide, qui n'implique pas forcément une augmentation des concentrations plasmatiques.
Contre-indications	Grossesse, intolérance aux fluoroquinolones.
Surveillance	Pas d'exigences en matière d'examen biologiques
Symptômes d'alerte	- douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire. - éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires - diarrhée - jaunissement de la peau ou des yeux - anxiété, confusion ou vertiges
ACIDE P-AMINOSALICYLIQUE CLASSE DE MÉDICAMENT : ACIDE SALICYLIQUE (PAS) ANTIFOLIQUE	
Activité contre la tb, mode d'action et métabolisme	Bactériostatique : perturbe le métabolisme de l'acide folique. Acétyle en acide N-acetyl-p-aminosalicylique et en acide p-aminosalicylique, qui sont excrétés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
Préparation et Posologie	Comprimés à enrobage sucre et contenant le sel de sodium du composé : p aminosalicylate de sodium, 0,5 g de PAS. Granulés de PAS à enrobage gastro-résistant capable de se dissoudre rapidement dans un milieu neutre, 4 g par emballage. 150 mg/kg ou 10 à 12 g par jour, sous forme fractionnée en 2 doses. Enfant : 200 à 300 mg/kg/j, sous forme fractionnée en 2 à 4 doses.

Entreposage	Les emballages doivent être conservés au réfrigérateur ou au congélateur. D'autres formes galéniques peuvent ne pas exiger de réfrigération (voir recommandations du fabricant).
Absorption par voie Orale	Absorption orale incomplète (habituellement 60 à 65 %); une augmentation de la posologie est parfois nécessaire pour obtenir des concentrations thérapeutiques.
Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)	Distribution dans les liquides péritoneal, pleural et synovial. Le PAS se retrouve en faible quantité dans le LCR (10 à 15 %) et dans la bile.
Situations particulières	Grossesse/allaitement : classe de sécurité C. Des malformations congénitales ont été rapportées chez des nourrissons ayant subi une exposition au PAS pendant le premier trimestre de grossesse. Le PAS est secreté dans le lait humain (1/70e de la concentration plasmatique maternelle). Affection rénale : aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. Cependant, le PAS peut aggraver l'acidose associée à une insuffisance rénale et son administration doit être si possible évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave due à une cristallurie. Il faut également éviter d'utiliser le PAS sous forme de sel de sodium chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.
Effets indésirables Fréquents :	intolérance gastro-intestinale (anorexie et diarrhée); hypothyroïdie (risque accru en cas d'utilisation concomitante d'éthionamide). Occasionnels : hépatite (0,3 à 0,5 %), réactions allergiques, dilatation de la thyroïde, syndrome de malabsorption, augmentation du temps de prothrombine; fièvre. A utiliser avec prudence chez les patients présentant un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate deshydrogenase)
Interactions Médicamenteuses	Digoxine : éventuelle diminution de l'absorption de ce produit. Suivre la concentration de digoxine, dont la posologie peut devoir être augmentée. Éthionamide : augmentation potentielle de la toxicité hépatique, surveiller les enzymes hépatiques; hypothyroïdie en cas de coadministration. Isoniazide : diminution de l'acétylation de l'isoniazide entraînant une augmentation des concentrations de ce médicament. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie.
Contre-indications	Allergie à l'aspirine, insuffisance rénale grave, hypersensibilité au médicament.
Surveillance	Surveillance de la TSH, des électrolytes, de la numération sanguine et des TFH.
Symptômes d'alerte	- éruption cutanée, fortes démangeaisons ou urticaire - fortes douleurs abdominales, nausées ou vomissements - fatigue inhabituelle ou perte d'appétit - selles noires dues à des saignements intestinaux

Effets indésirables courants, agent(s) suspecté(s) et stratégies de prise en charge		
Effet indésirable	Agent(s) suspecté(s)	Stratégie de prise en charge
Convulsions	Cs, H, Fluoroquinolones	1. Arrêter l'agent suspecté en attendant la résolution des convulsions. 2. Instaurer un traitement anticonvulsivant (phénytoïne, acide valproïque, par exemple). 3. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j). 4. Reprendre le traitement par l'agent suspecté à une dose plus faible, s'il s'agit d'un composant essentiel du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Neuropathie périphérique	Cs, H, S, Km, Am, C m, VI, Eto/Pto, fluoroquinolones	1. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j). 2. Changer d'agent injectable pour passer à la capréomycine si la sensibilité du patient à ce médicament est attestée. 3. Instaurer un traitement par des antidépresseurs tri-cycliques tels que l'amitriptyline. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de paracétamol peut contribuer à atténuer les symptômes. 4. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Perte auditive et perturbations vestibulaires	S, Km, Am, Cm, Clr	1. Procéder à des mesures audiométriques et les comparer aux mesures de référence éventuellement disponibles. 2. Passer à la capréomycine pour le traitement parentéral si la sensibilité du patient à ce médicament est avérée. 3. Réduire la fréquence d'administration ou la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique (envisager une administration trois fois par semaine). 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Symptômes psychotiques	Cs, H, fluoroquinolones, Eto/Pto	1. Arrêter l'agent suspecté sur une courte durée (1 à 4 semaines) jusqu'à ce que les symptômes psychotiques soient maîtrisés. 2. Instaurer un traitement antipsychotique. 3. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.

Dépression Conditions socio-économiques Maladie chronique	Cs, fluoroquinolones, H, Eto/Pto	1. Améliorer les conditions socio-économiques. 2. Apporter des conseils dans d'une thérapie de groupe ou sous forme individualisée. 3. Instaurer un traitement antidépresseur. 4. Réduire la dose de l'agent suspecte si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecte si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Hypothyroïdie	PAS/Eto/ Pto	1. Instaurer un traitement de l'hypothyroïdie.
Nausées et vomissements	Eto/Pto, PAS, H, E, Z	1. Déterminer si le patient est déshydraté; entreprendre une réhydratation au besoin. 2. Instaurer un traitement antiémétique. 3. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. (intervention rarement nécessaire).
Gastrite	PAS, Eto/Pto	1. H2-bloquant, inhibiteurs de la pompe protonique ou antiacides. 2. Suspendre la prise du ou des agents suspects sur une courte durée (une à sept semaines par exemple). 3. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'administration de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
Hépatite	Z, H, R, Eto/ Pto, PAS, E, fluoroquinolones	1. Suspendre l'intégralité du traitement en attendant la résolution de l'hépatite. 2. Éliminer les autres causes potentielles d'hépatite. 3. Envisager d'arrêter définitivement l'agent le plus probablement responsable, réintroduire les agents restants, un par un et en ordre décroissant d'hépatotoxicité, tout en surveillant la fonction hépatique.
Toxicité rénale	S, Km, Am, Cm, Vi	1. Interrompre la prise de l'agent suspecté. 2. Envisager l'administration de capréomycine si l'agent injectable précédent du schéma thérapeutique était un aminoglycoside. 3. Envisager une administration 2 à 3 fois par semaine si le médicament incriminé est un composant essentiel du schéma thérapeutique et si le patient peut tolérer cette posologie (surveiller de près la créatinine). 4. Adapter tous les antituberculeux en fonction de la clairance de la créatinine.
Perturbations électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie)	Cm, Vm, Km, Am, S	1. Surveiller la kaliémie. 2. Si celle-ci est basse, mesurer également la magnésémie (ainsi que la calcémie si l'on suspecte une hypocalcémie). 3. Procéder à une recharge électrolytique en fonction des besoins.
Névrite optique	E	1. Arrêter E. 2. Orienter le patient vers un ophtalmologiste.

Arthralgies	Z, fluoroquinolones	1. Instaurer un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 3. Interrompre la prise de l'agent suspecte si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.
-------------	------------------------	---

Désignations abrégées des antirétroviraux		
Classe	Nom	Abreviations
Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse	efavirenz evirapine	EFV NVP
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse	zidovudine lamivudine stavudine didanosine zalcitabine abacavir tenofovir	AZT 3TC D4T ddI ddC ABC TDFa
Inhibiteurs de la protéase	indinavir ritonavir saquinavir nelfinavir lopinavir/ritonavir	IDV RTV SQV NFV LPV/RTV

Chevauchement potentiel et toxicités additives du TARV et du traitement antituberculeux			
Toxicité	Antirétroviral	Antituberculeux	Observations
Neuropathie périphérique	D4T Ddl ddC	Lzd, Cs, H, aminoglycosides, Eto/Pto, E	Eviter d'utiliser le D4T, la ddi et la ddC en association avec la Cs ou le Lzd, car cela augmente en théorie la neuropathie périphérique. Si ces agents doivent être utilisés et qu'il apparaît une neuropathie périphérique, remplacer l'ARV par un agent moins neurotoxique et traiter conformément aux indications du chapitre 11.
Toxicité au niveau du système nerveux central (SNC)	EFV	Cs, H, Eto/Pto, Fluoroquinolones	L'EFV est associé à un taux élevé d'effets indésirables sur le SNC (confusion, altération de la concentration, dépersonnalisation, rêves anormaux, insomnie et étourdissements) au cours des 2 à 3 premières semaines, qui se résorbent généralement d'eux-mêmes. Si ces effets ne se résorbent pas d'eux-mêmes, envisager de substituer l'agent. A l'heure actuelle, on possède peu de données sur l'utilisation de l'EFV avec la Cs; l'utilisation concomitante est acceptée en pratique avec une surveillance fréquente de la toxicité au niveau du SNC. La psychose franche est rare avec l'EFV seul.
Dépression	EFV	Cs, fluoroquinolones, H, Eto/Pto	Une dépression sévère peut être observée chez 2,4 % des patients recevant l'EFV11. Envisager de substituer l'EFV en cas de dépression sévère. Les circonstances socioéconomiques sombres de nombreux patients atteints de maladie chronique peuvent aussi contribuer à la dépression.
Céphalées	AZT, EFV	Cs	Ecarter des causes plus graves de céphalées comme la méningite bactérienne, la méningite cryptococcique, la toxoplasmose touchant le SNC, etc. L'utilisation d'analgesique (ibuprofène, paracétamol) et une bonne hydratation peuvent être utiles. Les céphalées attribuables à l'AZT, à l'EFV et à la Cs sont généralement autorésolutives.
Nausées et Vomissements	RTV, D4T, NV P, et la plupart des autres	Eto/Pto, PAS, H, E, Z et d'autres	Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables courants et peuvent être traités au moyen des modalités décrites au chapitre 11. Les vomissements persistants et la douleur abdominale peuvent être une conséquence d'une acidose lactique ou d'une hépatite secondaire aux médicaments.
Douleur abdominale	Tous les ARV sont associés à une douleur abdominale	Cfz, Eto/Pto, PAS	La douleur abdominale est un effet indésirable courant et souvent bénin; toutefois, la douleur abdominale peut être un symptôme précoce d'effets indésirables graves comme la pancréatite, l'hépatite ou l'acidose lactique.

Chevauchement potentiel et toxicités additives du TARV et du traitement antituberculeux			
TOXICITÉ	Antirétroviral	Antituberculeux	OBSERVATIONS
Pancréatite	D4T, ddl, ddC	Lzd	Eviter d'utiliser ces agents ensemble. Si un agent provoque une pancréatite, l'arrêter définitivement et n'utiliser aucun autre agent anti-VIH susceptible d'entraîner une pancréatite (D4T, ddl ou ddC) à l'avenir. Envisager aussi la présence de calculs biliaires ou l'alcool comme cause potentielle de la pancréatite
Diarrhée	Tous les IP, ddl (formule tamponnée)	Eto/Pto, PAS, fluoroquinolones	La diarrhée est un effet indésirable courant. Envisager aussi des infections opportunistes comme cause de la diarrhée ou une infection à Clostridium difficile (cause de colite pseudomembraneuse)
Hépatotoxicité	NVP, EFV, tous les IP (RTV > autres IP), tous les INTI	H, R, E, Z, PAS, Eto/Pto, fluoroquinolones	Suivre les recommandations pour le traitement de l'hépatotoxicité au chapitre 11. Envisager aussi le TM P/SMX comme cause de l'hépatotoxicité si le patient reçoit ce médicament. Ecarter aussi les étiologies virales comme cause de l'hépatite (hépatite A, B, C et CMV).
Eruption cutanée	ABC, NVP, EFV, D4T et autres	H, R, Z, PAS, fluoroquinolones et autres	Ne pas réadministrer l'ABC (peut provoquer une anaphylaxie potentiellement mortelle). Ne pas réadministrer un agent responsable du syndrome de Stevens-Johnson. Envisager aussi le TM P/SMX comme cause de l'éruption cutanée si le patient reçoit ce médicament. La thioacetazone est contre-indiquée dans le VIH en raison du risque d'éruption cutanée potentiellement mortelle.
Acidose lactique	D4T, ddl, AZT, 3TC	Lzd	Si un agent provoque une acidose lactique, le remplacer par un agent moins susceptible de provoquer une acidose lactique.
Toxicité rénale	TD F (rare)	Aminoglycosides, Cm	Le TDF peut provoquer une lésion rénale ayant les caractéristiques du syndrome de Fanconi, une hypophosphatémie, une hypo-uricémie, une protéinurie, une glycosurie normoglycémique et, dans certains cas, une insuffisance rénale aiguë. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation concomitante de TDF et d'aminoglycosides ou de Cm. Utiliser le TDF avec précaution chez les patients recevant des aminoglycosides ou la Cm. Même sans l'utilisation concomitante de TDF, les patients infectés par le VIH courent un risque accru ARV et antituberculeux doit être ajustée en présence d'insuffisance rénale

Chevauchement potentiel et toxicités additives du TARV et du traitement antituberculeux			
TOXICITÉ	Antirétroviral	Antituberculeux	OBSERVATIONS
Néphrolithiase	IDV	Aucun	Aucun chevauchement de toxicité relative à la néphrolithiase n'a été signalé entre les ARV et les antituberculeux. Une hydratation ad équate prévient la néphrolithiase chez les patients sous IDV. En cas de néphrolithiase lors du traitement par IDV, substituer si possible cet agent par un autre IP.
Perturbations électrolytiques	TD F (rare)	Cm, Aminoglycosides	La diarrhée ou les vomissements peuvent contribuer à des perturbations des électrolytes. Même sans utilisation concomitante de TD F, les patients infectés par le VIH courent un risque accru de toxicité rénale et de perturbations des électrolytes attribuables aux aminoglycosides et à la Cm.
Suppression Médullaire	AZT	Lzd, R, Rfb, H	Surveiller régulièrement les numérations sanguines (voir chapitre 11). Remplacer l'AZT en cas de suppression médullaire. Envisager d'interrompre le Lzd. Envisager aussi le TM P/SMX comme cause possible si le patient reçoit ce médicament. Envisager d'ajouter des suppléments d'acide folinique, en particulier si le patient reçoit du TM P/SMX.
Névrite optique	ddl	E, Eto/Pto (rare)	Arrêter définitivement l'agent responsable de la névrite optique et le remplacer par un agent qui ne provoque pas de névrite optique.
Hyperlipidémie	IP, EFV	Aucun	Aucun chevauchement des toxicités relativement à l'hyperlipidémie n'a été signalé entre les ARV et les antituberculeux. Suivre les directives de l'OMS pour le TARV pour la prise en charge de l'hyperlipidémie (23).
Lipodystrophie	INTI (en particulier la D4Tet la ddl)	Aucun	Aucun chevauchement des toxicités relativement à la lipodystrophie n'a été signalé entre les ARV et les antituberculeux. Suivre les directives de l'OMS pour le TARV pour la prise en charge de la lipodystrophie (23).
Dysglycémie (trouble de la régulation du glucose sanguin)	IP	Gfx, Eto/Pto	Les IP ont tendance à provoquer une insulino-résistance et une hyperglycémie. L'Eto/Pto ont tendance à compliquer la maîtrise glycémique chez les diabétiques et peuvent entraîner une hypoglycémie et une mauvaise régulation du glucose. La gatifloxacine n'est plus recommandée par le Comité Geu Vert (GLC) pour le traitement antituberculeux en raison de ses effets indésirables.
Hypothyroïdie	D4T	Eto/Pto, PAS	Il existe un risque de chevauchement des toxicités, mais les données sont mixtes. Plusieurs études montrent une hypothyroïdie sous-clinique associée au HAART, en particulier la stavudine. Le PAS et l'Eto/Pto, en particulier administrés ensemble, peuvent souvent provoquer une hypothyroïdie.

Test de diagnostic rapide de la TB -MR : XpertMTB/RIF



Masque de protection respiratoire

Personnel soignant (FFP2)

Malades (masque chirurgical)



National DR-TB Control Program
DR-TB 01

Fiche de traitement catégorie IV
Category IV Treatment Card

Name (As registered in the CNIC): First _____ /Father _____ /Last _____ National ID
 Number/ Nationality: _____ / _____ Date of Birth: ____/____/____ Age: _____ Sex: _____
 Male _____/Female _____
 Address of the
 Patient: _____

_____ Patient's Phone Number: _____
 Ground _____ /Mobile _____ Patient's Occupation: _____
 Contact Person: Name _____ Address _____ Phone
 Number: Ground _____ /Mobile _____ Treatment Supporter (if different from the contact
 person): Name _____ Address _____ Phone Number: Ground _____
 /Mobile _____ Patient's Previous BMU (previous TB treatment center): _____ Old TB
 Number: _____ /Date of Registration of the old TB Number: _____

Previous Tuberculosis FLD Treatment History and Episodes

Type (CAT I, CAT II, Repeat CATI)	Date treatment started	Treatment regimen (write drugs abbreviations as mentioned below)	Date treatment stopped	Outcome

Previous History of using Second Line

Drug (SLD):

Did the patient use SLD before (Yes/No)	Date treatment started	Treatment regimen (write drugs abbreviations as mentioned below)	Date treatment stopped	Outcome

Drug Abbreviations: First Line Drugs (FLD):

H=Isoniazid/R=Rifampicin/B=Ethambutol/Z=Pyrazinamide/S=Streptomycin/T=Thioacetazone.

> (SLD):

Km=Kanamycin/Am=Amikacin/Cm=Capreomycin/Ofx=Ofloxacin/Cfx=Ciprofloxacin/Lfx=Levofloxacin/ CS=Cycloserine / Eto=Ethionamide / Pto=Prothionamide/PAS=Para aminosalicylic acid

Other Previous Medical and Social History

Name of the Disease	Date Disease was diagnosed	Treatment regimen (mention all the drugs and dosage)	Is the patient taking treatment regularly: Y/N	Outcome (disease controlled) Yes/No	Smoking History ____p/day	Other remarks

Name of the Person filling this form and Initial:

DR-TB Control Program**DR-TB 01****Category IV Treatment Card**

Patient Name: _____ **Category IV Registration Number (Serial Number/Year/Treatment**
Site/District Name): _____ **Date of CAT IV Reg. Number:** _____ **Registration**
Group (Choose only one): New _____ /Relapse _____ /Treatment after default _____ /Treatment after failure of CAT
 I _____ /Treatment after failure of CAT II _____ / _____ > _____ /Transfer in _____ /
 Other _____
Site of the Disease: Pulmonary _____ / Extra Pulmonary _____ /sub group if Extra Pulmonary _____ / Both (if
 Pulmonary and Extra Pulmonary) _____ **Type of Resistance:** Poly Drug Resistance _____ / MDR _____ /
 XDR _____ **Initial Weight:** _____

Review Panel Meetings

Date of the meeting	Decision	Next Date	Remarks

HIV Status of the Patient

HIV testing Done: Y/N/Unknown	Date test done/ Result	Started on ART: Y/N/ Date	Started on CPT: Y/N / Date	Remarks

Close Contact Screening and History

Name of the person / Relationship to patient/Age/Sex	Previous history of TB : Y/N and outcome(cured, died, etc)	Present Status: (Asymptomatic/ having symptoms such as cough, fever, malnourishment etc),	Action/ Remarks

Please add another sheet to the form for extra Contact Screening information

Name of the Person filling this form and Initial:

DR-TB Control Program**Category IV Treatment Card****DR-TB 01**

Date of Enrollment in DR-TB treatment: ____/____/____

Patient's Name: _____

Sputum Smear Microscopy during DR management

Month of treatment	Date Sputum collected	Sample Num	Result / signature	Month of treatment	Date Sputum collected	Sample Num	Result / signature
Diagnostic specimen				13			
0				14			
1				15			
2				16			
3				17			
4				18			
5				19			
6				20			
7				21			
8				22			
9				23			
10				24			
11				25			
12				26			

Method for recording smears: (No AFB = 0 / 1-9 AFB per 100HPF = Scanty and report the number of AFB/ 10-99 AFB per 100 HPF = + / 1-10 AFB per HPF = ++ / >10 AFB per HPF = +++)

TB Culture Results during DR management

Month of treatment	Date Sputum collected	Sample Number	Result / signature	Month of treatment	Date Sputum collected	Sample Num	Result/ signature
Diagnostic specimen				13			
0				14			
1				15			
2				16			
3				17			
4				18			
5				19			
6				20			
7				21			
8				22			
9				23			
10				24			
11				25			
12				26			

Method for recording cultures: (No growth = 0 / fewer than 10 colonies = Report the number of colonies / 10-100 colonies = + / More than 100 colonies = ++ / Innumerable or confluent growth = +++)

Name of the Person filling this form and Initial:

DR-TB Control Program
DR-TB 01

Category IV Treatment Card

Patient Name: _____

Drug Susceptibility Testing (DST) Results

Date Sputum collected	Date DST Rapid testing result	Result of the DST Rapid testing	Date DST Result	S	H	R	E	Z	K	A	C	Of	L	E	C	P	Other	Other	Other
		H: ____/R: ____																	

Method for recording DST result: (Resistant – R mark in red color/ Sensitive – S/ Contaminated – C / Not done – N/A)

Treatment Model: Hospitalized Based _____ /Community Based _____ Name and Date of Transfer to DR-TB BMU (DOT Site) _____ / _____

Category IV Treatment Regimen : (Please enter a new row every time a change of dosage or cessation of a drug occurs)

Date of treatment start or change	H mg /d	R mg /d	Z mg /d	E mg /d	K mg /d	A mg /d	C mg /d	L mg /d	E mg /d	C mg /d	PA mg /d	B6 mg /d	Other	Other	Other	Other	Remark

Other Laboratory tests results

Month	Hgb/Hct/WBC/ESR	Urea/Cr	SGOT/SGPT/Tot Bil/Dlr Bil	Hepatitis Profiles	K. Blood Sugar	Thyroid Function Tests	Fg test Urine	Visual test Rt: Lt:	Audiogram test	CXR	Signature
0											
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											

Name of the Person filling this form and Initial:

DR-TB Control Program
DR-TB 01

Category IV Treatment Card

Patient Name: _____

Other Laboratory tests results (Continued from the previous page)

Month	Hgb/ Hct/ WBC/ESR	Urea / Cr	SGOT/SGPT/Total Bili/Direct Bili	Hepatitis Profiles	F. Blood Sugar	Thyroid Function Tests	Fg test Urinal e	Visual test Rt: Lt:	CXR	Signature
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										

Administration of Drugs (one line per month) (Mark in the box: ✓ = directly observed / - = not observed/ 0 drug not taken)

Month	Wt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1																																					
2																																					
3																																					
4																																					
5																																					
6																																					
7																																					
8																																					
9																																					
10																																					
11																																					

Name of the Person filling this form and Initial:

DR-TB Control Program
DR-TB 01

Category IV Treatment Card

Patient Name: _____

Administration of Drugs: Continued (one line per month) (Mark in the box: ✓ = directly observed / - not observed/
 0 drug not taken)

M on th	W e d	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1 0	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	2 0	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7	2 8	2 9	3 0	3 1
12																																
13																																
14																																
15																																
16																																
17																																
18																																
19																																
20																																
21																																
22																																
23																																
24																																

History of Adverse reactions during DR management

Date	Adverse reaction	Degree of Adverse Reaction Mild/ Moderate/ Severe	Name of the drug(s) that is causing the adverse reaction	Action taken	Adjustment in treatment regimen

Please use an additional table if extra space is required

Treatment end date and outcome (please circle only one):

Treatment end date	Treatment outcome					
	Cure	Complete	Default	Died	Failure	Transfer out

Name of the person filling in this page and initial.....

DR-TB Control Program
DR-TB 06

Quarterly report on MDR/XDR-TB detection and Category IV treatment start

Name of treatment site: _____/District _____	Name of treatment site focal person: _____
Patients detected during _____ quarter of year _____	Date _____

1 - Number of patients detected with MDR/XDR-TB in the lab (by date of result of MDR-TB/XDR-TB in lab register) during the quarter:

MDR-TB

XDR-TB

Optional: separate patients by registration group

2 - Number of MDR-TB patients who started Category IV treatment during the quarter

	New case	Previously treated with 1st-line drugs	Previously treated with 2nd-line drugs
Confirmed cases			
Suspected cases			

1st quarter: 1st January - 31 March
 2nd quarter: 1st April - 30 June
 3rd quarter: 1st July - 30 September
 4th quarter: 1st October - 31 December

Signature

Name of the person filling in this page and initial