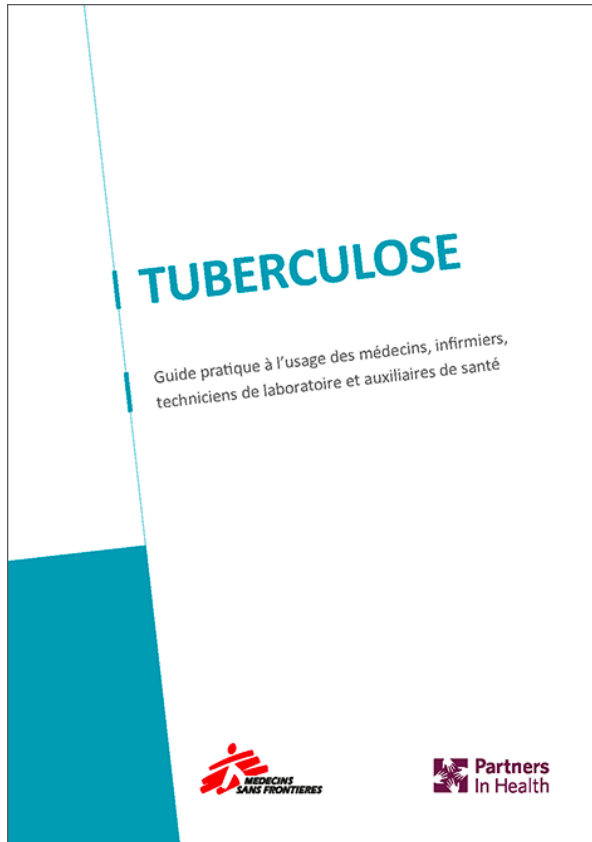


Tuberculose

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



© Médecins Sans Frontières

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

Médecins Sans Frontières et Partners in Health. Tuberculose.

Septembre 2023

ISBN 978-2-37585-223-1

Table des matières

[Auteurs/Contributeurs](#)

[Introduction](#)

[Abréviations, sigles et acronymes](#)

[Chapitre 1 : Introduction et épidémiologie](#)

[Chapitre 2 : Présentation clinique](#)

[Chapitre 3 : Examens de diagnostic et de suivi](#)

[Chapitre 4 : Diagnostic de la tuberculose active chez l'enfant](#)

[Chapitre 5 : Algorithmes pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire \(TBP\) chez les adultes et les adolescents](#)

[Chapitre 6 : Dépistage de la tuberculose active](#)

[Chapitre 7 : Définitions de cas pour notification](#)

[Chapitre 8 : Médicaments antituberculeux et schémas thérapeutiques](#)

[Chapitre 9 : Traitement de la tuberculose pharmacosensible](#)

[Chapitre 10 : Traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine](#)

[Chapitre 11 : Traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide](#)

[Chapitre 12 : Co-infection tuberculose et VIH](#)

[Chapitre 13 : Adhérence au traitement antituberculeux](#)

[Chapitre 14 : Prévention et contrôle des infections](#)

[Chapitre 15 : Suivi du personnel exposé à la tuberculose](#)

[Chapitre 16 : Traitement de l'infection tuberculeuse latente](#)

[Chapitre 17 : Suivi et évaluation](#)

[Annexes](#)

Auteurs/Contributeurs

Auteurs

Francis Varaine

Michael L. Rich

Responsable d'édition

Véronique Grouzard

Avec la participation de :

PIH

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

MSF

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

Publié par

Médecins Sans Frontières

Partners In Health

Introduction

Mise à jour : Janvier 2014

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

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

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

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

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

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

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

Abréviations, sigles et acronymes

Mise à jour : Février 2024

ADF	association à dose fixe
ALAT	alanine aminotransférase
Am	amikacine
Amx/Civ	amoxicilline/acide clavulanique
ARV	antirétroviral
ASAT	aspartate aminotransférase
BAAR	bacille acido-alcoolo-résistant
BCG	bacille de Calmette et Guérin
Bdq	bédaquiline
BPNS	dépistage rapide de la neuropathie périphérique
c.-à-d.	c'est-à-dire
CAH	changements d'air par heure
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFG	champs au fort grossissement
Cfz	clofazimine
Clcr	clairance de la créatinine
CMX	cotrimoxazole
CPC	chlorure de cétypyridinium
Cs	cyclosérine
Dlm	délamanide
DOT	thérapie sous observation directe
DST	test de sensibilité aux médicaments
E	éthambutol
ECG	électrocardiogramme
ESM	enceinte de sécurité microbiologique
Eto	éthionamide
FNA	aspiration à l'aiguille fine
FQ	fluoroquinolone
gDST	test génotypique de sensibilité aux médicaments
GUV	ultraviolets germicides
H	isoniazide (dose standard)
HbA1c	hémoglobine glyquée

HEPA	filtre à particules à haute efficacité
H ^h	isoniazide (haute dose)
Hr	résistance à l'isoniazide
IDR	intradermoréaction à la tuberculine
IGRA	test de détection de l'interféron gamma
IM	intramusculaire
Imp/Cln	imipénème/cilastatine
INH	isoniazide
INI	inhibiteur de l'intégrase
IP	inhibiteur de la protéase
IRIS	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
ITL	infection tuberculeuse latente
IV	intraveineuse
LCR	liquide céphalorachidien
LF-LAM	test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral
Lfx	lévofloxacine
LPA	test d'hybridation inverse
LSN	limite supérieure de la normale
LTR	schéma thérapeutique long
Lzd	linézolide
MDR	multirésistance
Mfx	moxifloxacine (dose standard)
Mfx ^h	moxifloxacine (haute dose)
Mpm	méropénème
MSF	Médecins Sans Frontières
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NAAT	test d'amplification des acides nucléiques
NGS	séquençage de nouvelle génération
NNRTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
NRTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
OMS	Organisation mondiale de la Santé
P	rifapentine

Pa	prétomanide
p. ex.	par exemple
PAS	acide para-aminosalicylique
PCI	prévention et contrôle des infections
PCP	pneumocystose
PCR	réaction en chaîne par polymérase
pDST	test phénotypique de sensibilité aux médicaments
PIH	Partners In Health
PO	voie orale (per os)
Pto	prothionamide
R	rifampicine
Rfb	rifabutine
RIF (ou Rif)	rifampicine
RR	résistance à la rifampicine
RP	radiographie pulmonaire
S	streptomycine
SAT	traitement auto-administré
SNC	système nerveux central
STR	schéma thérapeutique court
TARV	traitement antirétroviral
TB	tuberculose
TB-DS	tuberculose pharmacosensible
TBEP	tuberculose extrapulmonaire
TB-Hr	tuberculose résistante à l'isoniazide
TB-MDR	tuberculose multirésistante
TBP	tuberculose pulmonaire
TB-RR	tuberculose résistante à la rifampicine
TB-XDR	tuberculose ultrarésistante
TFH	tests de la fonction hépatique
tNGS	séquençage de nouvelle génération ciblé
TMR	test moléculaire rapide
TPC	traitement préventif par le cotrimoxazole

Trd	térizidone
TSH	thyroestimuline
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VOT	thérapie sous observation vidéo
WGS	séquençage du génome entier
XDR	ultrarésistance
Z	pyrazinamide

Chapitre 1 : Introduction et épidémiologie

[1.1 Caractéristiques de Mycobacterium tuberculosis](#)

[1.2 Transmission](#)

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

[1.4 Pronostic](#)

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

[1.6 Indicateurs épidémiologiques](#)

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

Mise à jour : Janvier 2024

1.1 Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis (variant tuberculosis), ainsi que d'autres variants (p. ex. bovis, africanum, microti), constituent le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, un groupe de bactéries responsables de la tuberculose (TB) clinique chez l'homme^[1].

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

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

Notes

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

Références

1. Riojas MA, McGough KJ, Rider-Riojas CJ, Rastogi N, Hazbón MH. *Phylogenomic analysis of the species of the Mycobacterium tuberculosis complex demonstrates that Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium caprae, Mycobacterium microti and Mycobacterium pinnipedii are later heterotypic synonyms of Mycobacterium tuberculosis*. Int J Syst Evol Microbiol. 2018 Jan;68(1):324-332. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.002507>

1.2 Transmission

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

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

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

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

Les personnes infectées par *M. tuberculosis* mais qui n'ont pas développé de TB active (c.-à-d. qui ont une infection tuberculeuse latente) ne sont pas contagieuses. Les personnes atteintes de TB extrapulmonaire (TBEP) ne le sont qu'exceptionnellement.

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

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

Contagiosité du patient-source (facteur le plus important)

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

Environnement dans lequel a lieu l'exposition

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

Durée de l'exposition

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

Le meilleur moyen d'interrompre la transmission est de commencer, le plus rapidement possible, un traitement antituberculeux efficace car les personnes atteintes de TB à frottis positif non diagnostiquée et non traitée transmettent le bacille.

1.3 Évolution du bacille dans l'organisme

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

1.3.1 Primo-infection et infection tuberculeuse latente

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

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

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

Parmi les personnes infectées, 5 à 10% développeront une TB active au cours de leur vie. Pour les personnes co-infectées par le VIH, ce risque est beaucoup plus élevé^[2].

1.3.2 Tuberculose active

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

Des foyers secondaires peuvent se constituer, en particulier dans les poumons, ganglions lymphatiques, membranes séreuses, méninges, os et reins. Dès que la réponse immunitaire est activée, la plupart de ces foyers disparaissent spontanément. Toutefois, certains bacilles peuvent rester dormants dans les foyers secondaires pendant des mois voire des années.

Différents facteurs peuvent réduire la réponse immunitaire (p. ex. l'infection par le VIH) et conduire à la réactivation des bacilles et à leur multiplication dans un ou plusieurs de ces foyers. Cette réactivation ou la progression de foyers primaires ou secondaires entraîne une TB active^[3].

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

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

1.3.3 Facteurs de risque de développer une tuberculose active

Certains facteurs augmentent le risque de développer une TB active au cours des 2 premières années qui suivent l'infection. Ces facteurs sont : l'immunodépression, l'existence de lésions pulmonaires préalables, l'intensité et de la durée de l'exposition :

Défenses immunitaires de l'hôte :

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

Lésions pulmonaires préalables :

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

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

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

1. Ahmad, S. *Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection*. Clin Dev Immunol. 2011; p. 814943.
<https://doi.org/10.1155/2011/814943>
2. World Health Organization *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf?sequence=1>
3. Ai, JW, et al. *Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements*. Emerging Microbes & Infections, 2016. 5: p. e10.
<http://doi.org/10.1038/emi.2016.10>
4. Marais, BG, et al. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2004. 8(4) p. 392-402.
<https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/jtld/2004/00000008/00000004/art00002;jsessionid=11hrh2bb6hf.pvx-ic-live-03#>
5. Erkens, CG., et al. *Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands*. Eur Respir J, 2016. 48(5): p. 1420-1428.
<http://doi.org/10.1183/13993003.01157-2016>

1.4 Pronostic

La TB est une maladie grave et souvent mortelle en l'absence de traitement. Après 10 ans sans traitement, le taux de létalité (TL) est estimé à 70% pour une TBP à frottis positif et 20% pour une TBP à frottis négatif et culture positive^[1].

Le TL est estimé à 3,5% chez les patients non infectés par le VIH sous traitement antituberculeux^[2].

Le TL chez les patients infectés par le VIH sous traitement antituberculeux reste plus élevé que chez les patients non-infectés par le VIH^[3].

Les facteurs de risque de mauvais résultats du traitement (décès ou rechute) comprennent une résistance aux médicaments antituberculeux, les comorbidités (p. ex. infection par le VIH non traitée, diabète^[4]), la présence de cavernes et une charge bacillaire élevée^[5].

Références

1. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. *Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review*. PLoS One. 2011;6(4):e17601. Published 2011 Apr 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017601>
2. Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach AL, Sismanidis C, van der Werf MJ (2011). *Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis*. PLoS ONE 6(6): e20755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020755>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
4. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. *The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2019 Jul 1;23(7):783 <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0433>
5. Imperial, M.Z., Nahid, P., Phillips, P.P.J. et al. *A patient-level pooled analysis of treatment-shortening regimens for drug-susceptible pulmonary tuberculosis*. Nat Med 24, 1708–1715 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0224-2>

1.5 Facteurs modifiant l'épidémiologie de la tuberculose

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

1.5.1 Conditions socio-économiques

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

1.5.2 Traitement antituberculeux

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

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

1.5.3 Infection par le VIH

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

1.5.4 Diabète

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

1.5.5 Vaccination par le BCG

Efficacité du BCG au niveau individuel

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

Impact épidémiologique de la vaccination

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

1.5.6 Autres facteurs

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

Références

1. Nardell, EA. *Transmission and institutional infection control of tuberculosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(2):1-12. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018192>
2. Giovanni Battista Migliori, Lia D'Ambrosio, Rosella Centis, Martin Van Den Boom, Soudeh Ehsani, Masoud Dara. *Guiding Principles to Reduce Tuberculosis Transmission in the WHO European Region*. World Health Organization, 2018.
3. E Vynnycky and PEM Fine. *Interpreting the decline of tuberculosis: the role of secular trends in effective contact*. International Journal of Epidemiology. 1999; 28:327-334 <https://doi.org/10.1093/ije/28.2.327>
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
5. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2011). *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44698>
6. World Health Organization. (2018). *BCG vaccines: WHO position paper – February 2018*. Weekly Epidemiological Record, 93(08),73-96. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260307/WER9308-73-96.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

1.6 Indicateurs épidémiologiques

Lorsque le programme national de lutte contre la TB fonctionne bien, les indicateurs peuvent être obtenus auprès des autorités locales et nationales. L'OMS publie également les profils de chaque pays avec tous les indicateurs du pays concerné^a.

Encadré 1.1 – Indicateurs les plus courants

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

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

Dénominateur : population au début de l'année considérée

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

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

Dénominateur : population au début de l'année considérée

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

Numérateur : nombre de cas de TBP à frottis positif

Dénominateur : population au début de la période considérée

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

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

Dénominateurs :

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

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

Numérateur : nombre de cas de TB ultrarésistante

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

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

Numérateur : nombre de patients infectés par le VIH

Dénominateur : nombre de nouveaux cas de TB

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

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

(c) La proportion est exprimée en %.

Notes

(a) Pour plus d'informations :

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

1.7 Tuberculose à l'échelle mondiale

1.7.1 Infection tuberculeuse latente

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

1.7.2 Tuberculose active

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

En 2022, l'OMS a estimé à 10,6 millions le nombre de cas incidents de TB et à 1,3 million le nombre de décès dus à la TB, dont 1,1 million parmi les personnes non infectées par le VIH et 167 000 parmi les personnes infectées par le VIH^[2].

Les patients de moins de 15 ans représentent 12% de tous les cas estimés de TB^[2]. Toutefois, les cas de TB chez l'enfant ne sont souvent ni diagnostiqués, ni rapportés.

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

La plupart des cas de TB surviennent en Asie du Sud-Est (46%), en Afrique (23%) et dans le Pacifique occidental (18%). Les pourcentages sont plus faibles en Méditerranée orientale, aux Amériques et en Europe^[2].

1.7.3 Tuberculose pharmacorésistante

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

L'OMS estime qu'il y a chaque année dans le monde :

- Plus d'un million de cas de TB sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide (TB-Hr), représentant 11% de tous les cas incidents de TB^[3].
- 3,3% de nouveaux cas et 17% de cas précédemment traités de TB multirésistante (TB-MDR)^a et de TB résistante à la rifampicine (TB-RR)^b, représentant 410 000 cas et 160 000 décès^[2].

En Europe de l'Est et en Asie centrale, l'incidence de la TB est plus faible qu'en Asie du Sud-Est et en Afrique mais jusqu'à 30% des nouveaux cas et 65% des cas précédemment traités présentent une résistance à la rifampicine^[3].

En Chine et en Inde, la proportion de cas résistants à la rifampicine parmi tous les cas de TB est faible. Pourtant, en raison leur importance démographique, ces deux pays représentent à eux seuls 41% des cas mondiaux de TB-MDR/RR^[3].

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

En 2022, la prévalence de la TB ultrarésistante (TB-XDR)^c, selon la nouvelle définition de l'OMS^[4], n'est pas connue.

La proportion de cas de TB pré-XDR^d parmi les cas de TB-MDR/RR est estimée à 18%^[2].

Notes

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

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

(c) TB ultrarésistante : TB MDR/RR avec une résistance additionnelle à n'importe quelle fluoroquinolone et au moins à la bédaquiline ou au linézolide.

(d) TB pré-ultrarésistante : TB MDR/RR avec une résistance additionnelle à n'importe quelle fluoroquinolone.

Références

1. Houben RM, Dodd PJ. *The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling*. PLoS Med. 2016;13(10):e1002152. Published 2016 Oct 25. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023. [9789240083851-eng.pdf \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/global-tuberculosis-report-2023)
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve>
4. World Health Organization. *Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020*. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/338776/9789240018662-eng.pdf?sequence=1>

Chapitre 2 : Présentation clinique

[2.1 Tuberculose pulmonaire](#)

[2.2 Tuberculose extrapulmonaire](#)

[2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire](#)

[2.4 Présentation clinique chez les personnes infectées par le VIH](#)

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

Mise à jour : Janvier 2022

2.1 Tuberculose pulmonaire

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

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

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

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

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

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

Le Tableau 2.1 présente les diagnostics différentiels possibles chez les personnes non-infectées par le VIH.

Tableau 2.1 – Diagnostics différentiels de la TBP

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

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

2.2 Tuberculose extrapulmonaire

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

En raison d'un déficit relatif de l'immunité, les jeunes enfants, les personnes infectées par le VIH et les patients malnutris ont plus de risques de développer une TB extrapulmonaire (TBEP).

Environ 16% des cas de TB dans le monde sont classés comme TBEP mais ce chiffre varie en fonction de l'épidémiologie locale^[1].

Un patient atteint de TBEP peut avoir en même temps une localisation pulmonaire (TBP), qu'il faut rechercher même si le diagnostic de TBEP est certain ou presque.

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

2.2.1 Tuberculose ganglionnaire

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

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

Le diagnostic peut être clinique mais chaque fois que possible, un échantillon de ganglion lymphatique doit être prélevé et testé ([Chapitre 3](#)).

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

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

2.2.2 Méningite tuberculeuse

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

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

Un échantillon de LCR doit être prélevé et testé ([Chapitre 3](#)).

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres formes de méningites.

2.2.3 Tuberculose osseuse et articulaire

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

TB du rachis (spondylodiscite ou Mal de Pott)

La TB peut toucher les vertèbres et les disques. Elle provoque une destruction et une déformation du rachis. Le segment thoracique est le plus souvent touché.

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

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

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

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

Arthrite

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

Ostéite

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

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

2.2.4 Tuberculose urogénitale

La localisation rénale est fréquente et peut rester longtemps silencieuse avant l'apparition lente de signes et symptômes : mictions douloureuses (dysurie) et fréquentes (pollakiurie), le jour et la nuit (nycturie) ; douleurs lombaires/abdominales ; sensibilité/œdème des testicules ou épididymite ou hématurie. En général, il y a peu de symptômes généraux tels que fièvre, sueurs nocturnes, malaise et perte de poids.

Le diagnostic est suspecté devant une pyurie (leucocytes dans les urines) et souvent d'une hématurie micro- ou macroscopique ne répondant pas à un traitement antibiotique à visée urinaire.

Un échantillon d'urine doit être prélevé et testé ([Chapitre 3](#)).

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

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

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

2.2.5 Tuberculose abdominale

La TB abdominale se manifeste le plus souvent par une ascite résultant de la localisation péritonéale de l'infection.

Une masse abdominale (souvent dans le quadrant inférieur droit), des douleurs et des diarrhées peuvent être présentes. La fréquence d'ascites chroniques d'étiologies différentes en région tropicale rend cette forme assez rare de TB difficile à diagnostiquer^[4].

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

Un échantillon d'ascite peut être prélevé et testé. L'imagerie médicale peut contribuer à poser le diagnostic ([Chapitre 3](#)).

2.2.6 Pleurésie tuberculeuse

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

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

Des symptômes généraux tels que fièvre, sueurs nocturnes, malaise, perte de poids peuvent être présents.

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

Un échantillon de liquide pleural peut être prélevé et testé. L'imagerie médicale peut contribuer à poser le diagnostic ([Chapitre 3](#)).

2.2.7 Péricardite tuberculeuse

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

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

L'imagerie médicale est l'élément clé du diagnostic ([Chapitre 3](#)).

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

2.2.8 Tuberculose cutanée

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

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

Références

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve>
2. Wang, M.G., et al., *Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pulm Med, 2019. 19(1): p. 200. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0966-8>
3. Qian, Y., et al., *Characteristics and management of bone and joint tuberculosis in native and migrant population in Shanghai during 2011 to 2015*. BMC Infect Dis, 2018. 18(1): p. 543. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3456-3>
4. Sinkala, E., et al., *Clinical and ultrasonographic features of abdominal tuberculosis in HIV positive adults in Zambia*. BMC Infect Dis, 2009. 9: p. 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-44>

2.3 Tuberculose disséminée ou miliaire

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

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

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

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

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

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

Les faux négatifs à l'intradermoréaction à la tuberculine sont plus fréquents que pour toute autre forme de TB.

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

Références

1. Sharma, S.K., A. Mohan, and A. Sharma. *Miliary tuberculosis: A new look at an old foe*. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2016. 3: p. 13-27. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.003>

2.4 Présentation clinique chez les personnes infectées par le VIH

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

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

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

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

L'algorithme présenté [Chapitre 5](#) combine des critères cliniques et paracliniques pour aider au diagnostic de la TB chez les personnes infectées par le VIH.

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

Tableau 2.2 – Diagnostics différentiels de la TBP

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

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

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

Références

1. Ford, N., et al., *TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the International AIDS Society 2016, 19:20714. <https://doi.org/10.7448/IAS.19.120714>
2. World Health Organization. *WHO Case definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-related disease in adults and children*. Geneva: World Health Organization; 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>

2.5 Résumé des présentations cliniques de la tuberculose

Tableau 2.3 – Présentations cliniques de la TB et particularités chez les personnes infectées par le VIH

Localisations	Présentations cliniques	Particularités chez les patients VIH
TB pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> Toux prolongée (> 2 semaines), avec ou sans expectoration. Perte de poids, anorexie, fatigue, essoufflement, douleurs thoraciques, fièvre modérée, sueurs nocturnes, hémoptysie. 	<ul style="list-style-type: none"> Fièvre et perte de poids plus fréquentes et prononcées. Toux et hémoptysie peuvent être moins fréquentes (moins d'inflammation et de cavernes). Voir algorithme, Chapitre 5.
TB disséminée (miliaire)	<ul style="list-style-type: none"> Symptômes non spécifiques : fièvre élevée, céphalées, perte de poids. Détérioration clinique en quelques jours ou semaines. Atteinte simultanée de plusieurs organes. Risque élevé de méningite chez l'enfant. Image radiologique de miliaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être confondue avec la perte de poids rencontrée aux stades avancés de l'infection par le VIH. <i>M. tuberculosis</i> parfois isolé par hémoculture.
TB ganglionnaire	<ul style="list-style-type: none"> Le plus souvent dans la région cervicale. Ganglions > 2 cm, non-inflammatoires, indolores, chroniques (> 4 semaines) ; fistulisation possible. 	<ul style="list-style-type: none"> L'infection par le VIH peut provoquer une lymphadénopathie persistante généralisée (LPG). Dans la LPG, les ganglions sont indolores et symétriques. Les ganglions cervicaux postérieurs ou épitrochléens sont souvent touchés. Les autres causes fréquentes de lymphadénopathie sont : lymphome, métastases cancéreuses, sarcome de Kaposi.
TB méningée	<ul style="list-style-type: none"> Évolution subaiguë, insidieuse. Céphalées, irritabilité, fièvre, altération de la conscience. Syndrome méningé présent dans la plupart des cas. 	<ul style="list-style-type: none"> Éliminer une cryptococcose méningée : réaliser un test antigénique sur le sérum et le LCR.
TB ostéoarticulaire	<ul style="list-style-type: none"> Mono-arthrite peu ou pas douloureuse avec destruction articulaire. Déformation du rachis (Mal de Pott). 	<ul style="list-style-type: none"> Atteintes multifocales plus fréquentes.
TB urogénitale	<ul style="list-style-type: none"> Rénale : symptômes urinaires, peu de signes généraux, suspectée en cas de non-réponse à une antibiothérapie à visée urinaire. Signes gynécologiques non spécifiques, stérilité, ou épидидymite et douleurs scrotales. 	
TB abdominale	<ul style="list-style-type: none"> Ascite (peut masquer une perte de poids). Masse abdominale, douleurs, diarrhée. 	<ul style="list-style-type: none"> Plus souvent associée à une TBP.
Épanchements	<ul style="list-style-type: none"> Pleural : douleurs pleurales, dyspnée. Péricardique : douleurs thoraciques, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs ou ascite, frottement péricardique. 	<ul style="list-style-type: none"> Épanchements souvent importants. En zone de forte prévalence TB-VIH, la TB est l'étiologie la plus fréquente.

Chapitre 3 : Examens de diagnostic et de suivi

[3.1 Tuberculose active](#)

[3.2 Infection tuberculeuse latente](#)

[3.3 Autres examens](#)

Mise à jour : Octobre 2022

3.1 Tuberculose active

3.1.1 Introduction

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

Les échantillons utilisés pour les tests bactériologiques comprennent les échantillons respiratoires et les échantillons extrapulmonaires ([Tableau 3.6](#)).

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

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

En cas de suspicion de TB :

- Réaliser un test moléculaire rapide (TMR) afin de détecter *M. tuberculosis* et une résistance à la rifampicine^a.
- Quel que soit le résultat du test de sensibilité à la rifampicine (résistance détectée ou non), réaliser un TMR pour détecter une résistance à l'isoniazide chez tous les patients, si possible, et au minimum chez ceux qui présentent un risque élevé de résistance à l'isoniazide (voir définition ci-dessous).
- Réaliser un test de résistance aux fluoroquinolones et aux autres antituberculeux en cas de résistance à la rifampicine.
- Réaliser un test de résistance aux fluoroquinolones en cas de résistance à l'isoniazide et sensibilité à la rifampicine.
- Une culture, un pDST et un séquençage du génome peuvent être nécessaires.

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

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

Remarques :

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

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

3.1.2 Tests moléculaires rapides

Les TMR sont des tests d'amplification des acides nucléiques (NAAT). Ils peuvent détecter *M. tuberculosis* et une pharmacorésistance, en identifiant au niveau de certains gènes, des mutations conférant une résistance ([Tableau 3.1](#)). D'autres mutations responsables de résistances peuvent être présentes mais non détectées par les TMR. Dans les régions où la prévalence de ces mutations est élevée, la sensibilité des TMR peut être diminuée^[1].

Tableau 3.1 – Tests moléculaires rapides et détection de la pharmacorésistance

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

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

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

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

Tests d'amplification d'acide nucléique de faible complexité

1) Tests Xpert

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

Les tests Xpert peuvent être réalisés sur :

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

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

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

L'OMS a validé leur utilisation sur la biopsie ou aspiration des ganglions lymphatiques, le LCR, le liquide pleural, péritonéal, péricardique, synovial, l'urine, et sur les selles chez l'enfant^[2]. Les tests Xpert sur le sang ont une faible sensibilité par rapport à la culture et ne sont pas recommandés en routine^[3].

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

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

Le test Xpert MTB/XDR doit être réalisé :

- Si une résistance à la rifampicine a été détectée par un test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra, pour détecter une résistance aux autres antituberculeux.
- Si *M. tuberculosis* a été détecté par un test Xpert MTB/RIF ou Xpert MTB/RIF Ultra ou une culture, pour détecter une résistance à l'isoniazide chez tous les patients, si possible, et au minimum chez ceux qui présentent un risque élevé de résistance à l'isoniazide ([Section 3.1.1](#)).
- Avant de prescrire un traitement contenant une fluoroquinolone en cas de TB résistante à l'isoniazide (TB-Hr), TB multirésistante (TB-MDR), TB résistante à la rifampicine (TB-RR) ou TB pharmacosensible traitée par le schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx.
- Avant de traiter une méningite tuberculeuse pharmacosensible avec le schéma 6HRZ-Eto.
- Chez les patients atteints de TB sensible aux fluoroquinolones, ayant reçu un traitement initial contenant une fluoroquinolone et présentant un examen microscopique positif au 2^e mois de traitement ou après.

Tableau 3.2 – Principales performances des tests Xpert

Tests Xpert	Performances
MTB/RIF	<p>Détection de <i>M. tuberculosis</i> (MTB) par rapport à la culture :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité sur échantillons respiratoires^[4] : <ul style="list-style-type: none"> ▫ frottis de crachats positif : 99% ▫ frottis de crachats négatif : 68% ▫ patients infectés par le VIH : 79% ▫ enfants : voir Annexe 1. • Sensibilité sur échantillons EP : voir Annexe 1. • Spécificité : très élevée sur tous les échantillons (99%), c-à-d. qu'il est peu probable qu'un résultat positif soit un faux positif. <p>Détection de la résistance à la rifampicine par rapport au pDST^[4] : Sensibilité : 95% ; spécificité : 98%</p>
MTB/RIF Ultra	<p>Détection de MTB sur échantillons respiratoires et EP^[5] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité : + 5% par rapport à Xpert MTB/RIF • Spécificité : - 3,2% par rapport à Xpert MTB/RIF ; - 5,4% si antécédent de TB <p>Pas de résultat pour la résistance à la rifampicine si résultat « trace ».</p>
MTB/XDR	<p>Détection de MTB sur échantillons respiratoires et EP (enfants et adultes) : Identique au test Xpert MTB/RIF.</p> <p>Détection des résistances par rapport au pDST^[6] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A l'isoniazide (niveau faible et élevé) : sensibilité : 94,2% ; spécificité : 98% • Aux fluoroquinolones (niveau faible et élevé) : sensibilité : 93,1% ; spécificité : 98,3% • Aux aminosides : sensibilité : 86,1% ; spécificité : 98,9% • Aux thionamides : sensibilité : 51,7% ; spécificité : 98,3%

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

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

Pour le formulaire de demande d'examen, voir [Annexe 34](#).

2) Tests Truenat

Les tests Truenat nécessitent :

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

Le test Truenat MTB Plus ne peut être réalisé que sur des échantillons de crachats (microscopie positive ou négative). Il n'est pas recommandé pour les autres échantillons respiratoires ni pour les échantillons EP^{[7][8]}.

Sa spécificité est élevée, c-à-d. qu'il est peu probable qu'un résultat positif soit un faux positif^[9].

Les tests peuvent être réalisés à des températures ambiantes allant jusqu'à 40 °C et une humidité allant jusqu'à 80%. L'appareil fonctionne sur batterie et peut être utilisé dans des structures périphériques ou mobiles.

L'interprétation des résultats est similaire à celle de Xpert ([Annexe 2](#)).

Tableau 3.3 – Principales performances des tests Truenat

Tests Truenat	Performances
MTB Plus	<p>Détection de MTB sur échantillons de crachats (enfants et adultes) par rapport à la culture :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité : <ul style="list-style-type: none"> frottis de crachats positifs : 80% frottis de crachats négatifs : 55% Spécificité : 96%^[9]
MTB-RIF Dx	<p>Détection de la résistance à la rifampicine par rapport au pDST :</p> <p>Réalisé sur l'ADN isolé à partir d'échantillons de crachats testés positifs avec Truenat MTB Plus.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité : 84% Spécificité : 97%

3) TB-LAMP

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

- Pas de détection de la résistance à la rifampicine.
- Sensibilité inférieure à celle des autres NAAT de faible complexité chez les patients infectés par le VIH ou à frottis négatif.
- Pas de diagnostic de la TB extrapulmonaire (TBEP)^[7].

Encadré 3.1 – Choix des NAAT de faible complexité

Xpert : tests de première intention pour le diagnostic de la TB chez l'enfant et l'adulte.

Truenat : si pas d'électricité ou température ambiante d'utilisation comprise entre 31 et 40 °C.

TB-LAMP : non recommandé.

Tests d'amplification d'acide nucléique de complexité modérée

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

Tableau 3.4 – Performances des NAAT de complexité modérée

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

Les NAAT de complexité modérée ont plusieurs limites :

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

Tests d'amplification d'acide nucléique de haute complexité

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

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

Les NAAT de complexité élevée ont plusieurs limites :

- Besoin d'espace, équipement, personnel hautement qualifié ; réalisables uniquement par des laboratoires de référence et nationaux.
- Risque de contamination croisée (les tests sont réalisés dans un système ouvert, avec risque de détection d'ADN provenant d'autres sources que l'échantillon).

- Pour bénéficier du bref délai d'exécution des tests : besoin d'un support logistique efficace pour le transport des échantillons au laboratoire et le retour rapide des résultats.
- Un pDST ou un séquençage du génome reste nécessaire pour :
 - tester la sensibilité aux autres antituberculeux
 - confirmer un résultat négatif chez les patients à risque élevé de résistance.
- Utilisation non validée sur échantillons respiratoires autres que crachats et échantillons EP.
- Même si les résultats des tests directs peuvent être obtenus en 1 à 2 jours, il faut attendre le temps nécessaire à la croissance bactérienne pour obtenir les résultats des tests indirects ([Annexe 5](#)).

Encadré 3.2 – LPA validés par l'OMS^b

LPA de première ligne

- GenoType MTBDRplus version 2 (« Hain test de première ligne ») : test initial pour détecter la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide sur échantillons de crachats à frottis positif et isolats de *M. tuberculosis*. Par rapport au pDST, sensibilité de 98,2% pour la rifampicine et 97,8% pour l'isoniazide ; spécificité de 95,4% pour la rifampicine et 98,8% pour l'isoniazide^[10]. Utilisation non recommandée sur les échantillons de crachats à frottis négatif (la sensibilité du test est faible, 44,4%)^[6].
- Genoscholar NTM+MDRTB II (« test Nipro ») : performances comparables au GenoType MTBDRplus pour détecter la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide sur échantillons de crachats à frottis positif et isolats de *M. tuberculosis*. Utilisation non recommandée sur des échantillons de crachats à frottis négatif. Peut différencier *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. kansasii* des autres mycobactéries non tuberculeuses.
- Genoscholar PZA-TB II : pour détecter une résistance au pyrazinamide sur isolats de *M. tuberculosis*. Par rapport au pDST, sensibilité de 81% et spécificité de 97%^[6].

LPA de deuxième ligne

GenoType MTBDRs/version 2 (« Hain test de deuxième ligne ») : chez les patients atteints de TB-MDR/RR confirmée, pour détecter une résistance aux fluoroquinolones (niveau faible et élevé) et aux aminosides, sur échantillons de crachats à frottis positif ou négatif et isolats de *M. tuberculosis*. Le nombre de résultats « indéterminés » est plus élevé pour les échantillons de crachats à frottis négatif que pour les échantillons à frottis positif. Pour les échantillons de crachats à frottis positif, sensibilité est de 93% pour les fluoroquinolones et 88,9% pour les aminosides ; spécificité de 98,3% pour les fluoroquinolones et 91,7% pour les aminosides^[11].

3.1.3 Séquençage du génome

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

Il peut rapidement :

- Détecter les mutations associées à la résistance aux antituberculeux. Si disponible, le séquençage est particulièrement utile pour identifier :
 - les résistances aux antituberculeux pour lesquels le pDST n'est pas fiable ou pour lesquels il n'existe pas de TMR ;
 - les mutations non identifiées par les TMR (+ 20% de la détection de la résistance aux médicaments par rapport aux TMR a été décrite^[12]).
- Détecter une infection mixte (c.-à-d. par des souches distinctes de *M. tuberculosis*).
- Identifier une hétérorésistance (même souche avec différents profils de résistance).
- Distinguer une rechute d'une réinfection avec une souche différente.

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

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

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

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

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

3.1.4 Examen microscopique de frottis

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

L'examen microscopique de frottis a plusieurs limites :

- Sensibilité inférieure à celle des TMR et de la culture sur les échantillons respiratoires (65% par rapport à la culture^[4]) et les échantillons EP (48% par rapport à la culture^[13]).
- Faible sensibilité chez les patients dont la charge bacillaire dans les crachats est faible (TB paucibacillaire), p. ex. chez les enfants et les patients infectés par le VIH.
- Pas de distinction entre *M. tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses. Toutefois, lorsque des BAAR détectés à l'examen microscopique des frottis dans les régions où la prévalence de la TB est élevée, il s'agit très probablement *M. tuberculosis*.
- Pas de distinction entre bacilles viables (vivants)/non viables (morts).
- Pas d'information sur la sensibilité des bacilles aux antituberculeux.

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

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

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

- 1) Deux échantillons doivent être examinés. Environ 86% des patients à frottis positif sont retrouvés lors du premier examen et 12% de plus lors du second. Il n'est pas utile de réaliser plus de deux examens^[14].
- 2) La microscopie fluorescente à diodes électroluminescentes (LED) pour examiner les frottis colorés à l'auramine est préférée à la microscopie de Ziehl-Neelsen car elle est plus sensible et la lecture est plus rapide.

Les techniques de concentration peuvent également augmenter la sensibilité de l'examen microscopique^[15].

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

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

Pour le formulaire de demande d'examen, voir [Annexe 34](#).

3.1.5 Culture

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

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

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

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

La culture est nécessaire pour :

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

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

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

La culture a plusieurs limites :

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

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

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

3.1.6 Test phénotypique de sensibilité aux médicaments

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

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

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

De plus, le pDST peut être nécessaire :

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

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

Le pDST n'est pas fiable pour tous les médicaments même s'il est réalisé par un laboratoire hautement qualifié^[16].

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

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

3.1.7 Résumé des tests bactériologiques

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

Tableau 3.6 – Échantillons pour tests bactériologiques

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

Tableau 3.7 – Tests de détection d'une pharmacorésistance spécifique

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

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

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

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

3.1.8 Test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral

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

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

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

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

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

Ce test doit être utilisé pour le diagnostic de la TBP et TBEP chez les enfants et adultes infectés par le VIH. Il peut contribuer à la réduction de la mortalité liée à la TB chez ces patients^[8] grâce à l'obtention rapide de résultats.

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

Le test LF-LAM est recommandé pour les groupes de patients suivants^[17] :

- Patients infectés par le VIH présentant des signes et symptômes de TB ou gravement malades⁹, quel que soit le taux de CD4 (sensibilité : 35% ; spécificité : 95%).

- Patients hospitalisés au stade avancé de l'infection par le VIH^h (sensibilité : 64% ; spécificité : 82%).
- Patients infectés par le VIH traités en ambulatoire, avec un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ (sensibilité : 40% ; spécificité : 87%).

Si le test LF-LAM est positif : un traitement antituberculeux doit être instauré¹.

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

3.1.9 Imagerie médicale

Radiographie

La radiographie pulmonaire (RP) est utilisée pour :

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

Elle est particulièrement utile pour diagnostiquer une PTB chez l'enfant ([Chapitre 4](#)).

Pour la TBP, la sensibilité de la RP est plus élevée que les symptômes de TB^[18] : il est peu probable qu'un patient ayant une RP normale ait une TBP. Pour cette raison, la RP peut également être utilisée comme outil de dépistage ([Chapitre 6](#)) et de triage, pour identifier les patients avec symptômes respiratoires éligibles à un TMR.

La RP est également utilisée pour :

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

La RP a plusieurs limites :

- Faible spécificité : à l'exception des cavernes ou de la miliaire tuberculeuse qui sont spécifiques de la TB, les autres anomalies observées à la radiographie peuvent être dues à d'autres pathologies pulmonaires.
- Qualité variable, en fonction de plusieurs facteurs :
 - équipement et consommables
 - positionnement (il est difficile d'obtenir un cliché de qualité chez l'enfant)
 - formation et compétence des lecteurs
- Difficulté à distinguer lésions actives et lésions cicatrisées
- Taux d'erreur d'environ 20%^[19] (sous/surinterprétation des clichés par des spécialistes)

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

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

L'interprétation de la RP numérique peut être assistée par les logiciels de détection assistée par ordinateur (DAO). La DAO analyse les RP pour détecter des anomalies compatibles avec la TBP, divisant les images en « normales » et « anormales » et réduisant ainsi le nombre de RP devant être lues par un clinicien. La DAO est aussi sensible qu'un radiologue^[20].

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

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

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

Échographie

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

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

Tableau 3.8 – Résultats d'imagerie médicale évocateurs de TB

Sites	Résultats
TB pulmonaire	<p>Enfants Voir Chapitre 4.</p> <p>Adolescents et adultes La RP peut montrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrats en général dans le segment apical et postérieur des lobes supérieurs et les segments supérieurs des lobes inférieurs. • Cavernes (spécifiques à la TB), consolidations inégales et mal définies. <p>Patients TB/VIH Comme ci-dessus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'immunodépression avancée : les infiltrats ont tendance à être plus homogènes, diffus et localisés dans les poumons inférieurs. • Moins de cavernes que chez les patients non-infectés par le VIH. • Adénopathies médiastinales et hilaires possibles. • Aspect de miliaire.
TB miliaire	La RP peut montrer des nodules miliaires (1 à 3 mm de diamètre) disséminés dans les 2 champs, uniformément répartis dans le poumon.
Epanchement pleural	<ul style="list-style-type: none"> • RP : épanchement (même avec des signes cliniques minimes) : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Souvent unilatéral. ▫ Oblitération de l'angle costophrénique. ▫ Opacité avec marge supérieure incurvée. • Échographie : liquide anéchogène sur l'angle costophrénique (peut être échogène en cas d'empyème).
Epanchement péricardique	<ul style="list-style-type: none"> • RP : élargissement de la silhouette cardiaque, silhouette « en bouteille d'eau » (si épanchements très importants). • Échographie : liquide anéchogène autour du cœur (peut être échogène si purulent).
TB osseuse et articulaire	<p>La radiographie peut montrer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os et articulations : ostéopénie (démérialisation), destruction osseuse avec une relative préservation du cartilage. • Rachis : destruction d'un disque intervertébral, ostéopénie, irrégularité de la marge osseuse, destruction osseuse, abcès paravertébraux.
TB abdominale	L'échographie peut montrer : lymphadénopathie compatible avec une TB (et d'autres maladies, en particulier l'infection par le VIH), épaissement de la paroi intestinale (région iléo-cæcale), micro-abcès hypoéchogènes du foie et/ou de la rate, ascite.

Remarques :

- Les résultats d'imagerie médicale ne sont pas spécifiques pour la TBEP. Un diagnostic différentiel doit toujours être envisagé.
- Chez les patients infectés par le VIH dans les régions où la prévalence de la TB est élevée, les signes suivants sont fortement évocateurs de TBEP^[21] : épanchement pleural/péricardique, hypertrophie des ganglions lymphatiques de l'abdomen, micro-abcès spléniques et ascite.
- Chez les adolescents, les anomalies radiologiques sont en général similaires à celles des adultes mais des anomalies fréquentes chez les enfants, comme des adénopathies hilaires, peuvent être présentes.

3.1.10 Autres tests sur les tissus et liquides biologiques

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

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

Tissus/liquides	Résultats
Ganglions	Cytologie : tissu granulomateux, présence de cellules géantes de Langhans et/ou nécrose caséuse. Les BAAR ne sont pas toujours retrouvés à l'examen microscopique.
LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide clair, hypertendu. • Protéines élevés : > 0,40 g/l (test de Pandy, Annexe 8). • Diminution du glucose : < 60 mg/l. • Ratio glycorachie/glycémie : < 0,5. • 100 à 1000 globules blancs/mm³ avec plus de 80% de lymphocytes. Chez les patients infectés par le VIH, exclure une cryptococcose méningée.
Ascite	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide clair, jaune citrin. • Exsudat riche en lymphocytes, habituellement > 300 globules blancs/mm³ ; test de Rivalta positif (Annexe 8). • Gradient d'albumine entre sérum et ascite : < 1,1 g/dl : compatible avec une TB (et beaucoup d'autres maladies) > 1,1 g/dl : TB péritonéale peu probable • Adénosine désaminase (ADA) > 39 U/l probablement dû à une TB ^[22].
Liquide pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide jaune citrin. • Protéines élevées : ≥ 30 g/l (test de Rivalta, Annexe 8). • Riche en globules blancs (1000-2500/mm³), avec prédominance des lymphocytes. • ADA généralement > 50 U/l. Il est beaucoup moins probable qu'un épanchement pleural soit dû à la TB si l'ADA est < 40 U/l. La spécificité est augmentée lorsque l'ADA est > 50 U/l et le rapport lymphocytes-neutrophiles > 0,75 ^[23].

Remarques :

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

Notes

- (a) Si l'examen microscopique est le seul test diagnostique disponible sur place, les échantillons doivent être envoyés à une structure capable de réaliser des TMR.
- (b) Pour plus d'informations sur les LPA, voir : Global Laboratory Initiative. Tests d'hybridation inverse sur bandelette pour la détection de la tuberculose pharmaco-résistante. Guide pour l'interprétation et la présentation des résultats destiné au personnel de laboratoire et aux cliniciens.
http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA_test_French.pdf
- (c) Pour plus d'information :
 • WHO catalogue of mutations in *M. tuberculosis* complex and their association with drug resistance: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
 • Relational Sequencing TB (ReSeqTB) Data Platform: <https://c-path.org/programs/cptr/cptr-tools/databases/relational-sequencing-tb-data-platform-reseqtb/>
- (d) Microscopic observation of drug susceptibility (MODS), nitrate reductase assay (NRA), Thin Layer Agar et colorimetric redox indicator (CRI).
- (e) L'antigène LAM est un composant des parois cellulaires mycobactériennes, libéré par *M. tuberculosis* puis excrété par le rein.
- (f) Alere Determine® TB LAM Ag (Alere Inc, Waltham, MA, USA).
- (g) Gravement malade : fréquence respiratoire > 30/minute, température > 39 °C, fréquence cardiaque > 120/minute et incapacité à marcher sans aide.
- (h) Pour les enfants > 5 ans et les adultes : CD4 < 200 cellules/mm³ ou stade clinique 3 ou 4 de l'OMS. Tous les enfants < 5 ans sont considérés comme étant à un stade avancé de l'infection par le VIH.
- (i) Les patients infectés par le VIH dont le diagnostic de TB a été établi par un LF-LAM doivent être enregistrés comme des cas de TB bactériologiquement confirmés.

Références

1. Sanchez-Padilla E, Merker M, Beckert P, Jochims F, Dlamini T, Kahn P, Bonnet M, Niemann S. *Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland*. N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1181-2.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1413930>
2. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342369/9789240030589-eng.pdf?sequence=1>
3. Pohl C, Rutaiwa LK, Haraka F, Nsubuga M, Aloï F, Ntinginya NE, Mapamba D, Heinrich N, Hoelscher M, Marais BJ, Jugheli L, Reither K. *Limited value of whole blood Xpert® MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in children*. J Infect. 2016 Oct;73(4):326-35.

4. World Health Organization. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update.* Geneva 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1
5. World Health Organization. *WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF.* Geneva 2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017_04-eng.pdf?sequence=1
6. World Health Organization. *Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB: rapid communication.* Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1332438/retrieve>
7. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection.* Geneva: World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1284635/retrieve>
8. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update.* Geneva 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
9. StopTB Partnership. *Practical Guide to Implementation of Truenat Tests for the Detection of TB and Rifampicin Resistance.* Geneva 2021. http://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/Truenat_Implementation_Guide.pdf
10. World Health Organization. *WHO Guideline: The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin.* 21–23 (2016). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Tagliani, E. et al. *Diagnostic performance of the new version (v2.0) of GenoType MTBDRsl assay for detection of resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: A multicenter study.* J. Clin. Microbiol. 53, 2961–2969 (2015). <https://doi.org/10.1128/JCM.01257-15>
12. Connie Lam, Elena Martinez, Taryn Crighton, Catriona Furlong, Ellen Donnan, Ben J. Marais, Vitali Sintchenko. *Value of routine whole genome sequencing for Mycobacterium tuberculosis drug resistance detection.* International Journal of Infectious Diseases, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.033>
13. Enrico Tortoli, Cristina Russo, Claudio Piersimoni, Ester Mazzola, Paola Dal monte, Michela Pascarella, Emanuele Borroni, Alessandra Mondo, Federica Piana, Claudio Scarparo, Luana Coltella, Giulia Lombardi, Daniela M. Cirillo. *Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.* European Respiratory Journal 2012 40: 442–447. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176311>
14. Mase, S.R., et al. *Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review.* Int J Tuberc Lung Dis, 2007. 11(5): p. 485-95. <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatid/10273719/v11n5/s3.pdf?expires=1611823630&id=0000&titleid=3764&checksum=39399CE1057042BD71BAC51B1470C1F8>
15. Bonnet M, Ramsay A, Githui W, Gagnidze L, Varaine F, Guerin PJ. *Bleach Sedimentation: An Opportunity to Optimize Smear Microscopy for Tuberculosis Diagnosis in Settings of High Prevalence of HIV.* Clin Infect Dis. 2008 Jun.;46(11):1710–6 <https://doi.org/10.1086/587891>
16. World Health Organization. (2018). *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis.* <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?ua=1>
17. World Health Organization. *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update 2019.* Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>
18. World Health Organization. *Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches.* I. World Health Organization, 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf;jsessionid=8552A4DE3F2B289132DA4342DBD962F9?sequence=1>
19. World Health Organization. Koppaka R, Bock N. *How reliable is chest radiography?* In: Frieden T, editor. *Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring. Questions and answers, second edition.* Geneva: World Health Organization; 2004. p. 51–60. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42701/9241546034.pdf?sequence=1>
20. World Health Organization. *Rapid communication on systematic screening for tuberculosis.* Geneva; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/rapid-communication-on-the-systematic-screening-for-tuberculosis>
21. Heller T, Wallrauch C, Goblirsch S, Brunetti E. *Focused assessment with sonography for HIV-associated tuberculosis (FASH): a short protocol and a pictorial review.* Crit Ultrasound J. 2012 Nov 21;4(1):21. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-4-21>
22. Riquelme A, et al. *Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis.* J Clin Gastroenterol. 2006 Sep; 40(8):705–10.
23. Porcel JM. *Tuberculous pleural effusion.* Lung. 2009 Sep–Oct;187(5):263–70.

3.2 Infection tuberculeuse latente

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

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

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

3.2.1 Intradermoréaction à la tuberculine

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

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

L'IDR a plusieurs limites :

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

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

Remarques :

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

3.2.2 Tests de détection de l'interféron gamma

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

Les tests suivants mesurent :

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

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

Les IGRA ont plusieurs limites :

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

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

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

Références

1. World Health Organization. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>
2. Pai M., et al. *Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection*. Clin Microbiol Rev, 2014. 27(1): p. 3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>

3.3 Autres examens

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

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

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

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

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

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

Chapitre 4 : Diagnostic de la tuberculose active chez l'enfant

[4.1 Introduction](#)

[4.2 Approche diagnostique](#)

[4.3 Algorithmes de diagnostic pédiatrique](#)

Mise à jour : Mars 2023

4.1 Introduction

Chez les enfants, définis dans ce chapitre comme les patients de moins de 10 ans, la tuberculose (TB), pulmonaire (PTB) et extrapulmonaire (TBEP), est une cause importante de morbidité et de mortalité.

À l'échelle mondiale, l'OMS estime que plus d'un million d'enfants développent une TB active chaque année^[1] et que 60 % des cas de TB chez l'enfant ne sont pas diagnostiqués ou notifiés^[2].

Après exposition, les risques d'infection tuberculeuse et de progression vers une TB active sont élevés chez l'enfant de moins de 5 ans^[3].

La progression vers une TB active est rapide (dans les 12 mois) chez l'enfant de moins de 2 ans^[4].

L'infection par le VIH est un important facteur de risque de développer une TB chez l'enfant de moins d'un an^[5].

Le risque de TB miliaire et de TBEP, y compris de formes sévères (p. ex. TB méningée) est majoré chez l'enfant de moins de 5 ans et chez l'enfant immunodéprimé^[3]. Les formes les plus courantes de TBEP sont la TB ganglionnaire et la pleurésie tuberculeuse (épanchement pleural). La TB ostéoarticulaire représente 1 à 2% des TB chez l'enfant^[4].

Le risque de décès dû à la TB est majoré chez l'enfant de moins de 2 ans et l'enfant ayant une infection par le VIH ou une malnutrition aiguë sévère (MAS)^[3]. Presque tous les décès dus à la TB chez les enfants surviennent chez ceux qui ne reçoivent pas de traitement antituberculeux, et dans la grande majorité des cas, chez les enfants de moins de 5 ans^[6].

Le traitement de la TB ne doit pas être retardé si les examens, ou les résultats d'examens, ne sont pas immédiatement disponibles chez les enfants chez qui le risque de TB ou le risque de décès dû à la TB est élevé.

Les enfants ont souvent le même profil de résistance que le cas index c.-à-d. la personne présumée source de l'infection. Si le profil de résistance n'est pas disponible pour l'enfant, le profil de résistance du cas index doit être pris en compte pour le traitement antituberculeux de l'enfant.

Les enfants ne sont pas considérés comme contagieux sauf s'ils ont des lésions pulmonaires étendues et/ou une TBP avec des cavernes ou un examen microscopique positif.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240046764>
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>
3. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240046832>
4. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402. <https://www.ingentaconnect.com/content/ijatld/jitld/2004/00000008/00000004/art00002;jsessionid=6n3ikij7549s8.x-ic-live-03#>
5. Hesseling AC, Cotton MF, Jennings T, Whitelaw A, Johnson LF, Eley B, Roux P, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. *High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies*. Clin Infect Dis. 2009 Jan 1;48(1):108-14. <https://doi.org/10.1086/595012>
6. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. *The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study*. Lancet Glob Health. 2017 Sep;5(9):e898-e906. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30289-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30289-9)

4.2 Approche diagnostique

Les enfants atteints de TB présentent en général des symptômes non spécifiques. Les cliniciens doivent donc rechercher une TB, en particulier chez les enfants :

- De moins de 2 ans, ou
- Ayant une infection par le VIH ou une MAS, ou
- En contact avec une personne atteinte de TB, ou
- Ne répondant pas aux traitements antibiotique et/ou nutritionnel.

Le diagnostic de TB chez l'enfant, en particulier de moins de 5 ans, est souvent basé sur la recherche d'antécédent d'exposition à un contact atteint de TB combinée à une évaluation clinique et des examens tels que la radiographie si disponible.

Chez les enfants à risque élevé de décès dû à la TB, le traitement doit être instauré dès qu'une TB est considérée probable.

Chez les enfants qui ne présentent pas un risque élevé de décès dû à la TB, le diagnostic peut ne pas être posé dès la première consultation. Une deuxième consultation après une à deux semaines est souvent nécessaire pour réévaluer l'enfant.

Le diagnostic est souvent posé sans confirmation bactériologique car :

- Les enfants de moins de 5 ans ont une faible charge bacillaire et les tests bactériologiques sont souvent négatifs.
- Les échantillons pour le diagnostic de la TBEP peuvent être difficiles à prélever.

La TB est confirmée bactériologiquement chez seulement 20 à 30% des enfants^[1].

Pour faciliter le diagnostic de la TBP et permettre un traitement rapide chez l'enfant, l'OMS a développé des algorithmes de diagnostic ([Section 4.3](#)).

Le diagnostic de TBEP est basé sur la même approche diagnostique mais aucun algorithme fondé sur des preuves n'est actuellement disponible.

Il n'est pas recommandé de tester un traitement antituberculeux d'épreuve pour établir un diagnostic de TB.

Une fois qu'un clinicien prend la décision de traiter une TB chez un enfant, un traitement complet doit être administré.

4.2.1 Antécédent d'exposition à la tuberculose

Les enfants sont à risque de TB s'ils sont exposés à une personne atteinte de TB.

Le risque est encore plus élevé si :

- Le cas index est un contact familial ou proche ;
- Le cas index a une TBP avec un frottis de crachat positif ou des cavernes à la radiographie pulmonaire ;
- L'exposition au cas index a eu lieu dans les 12 derniers mois.

Remarque : à l'inverse, lorsqu'une TB est diagnostiquée chez un enfant, il est important de détecter le cas index et toute(s) autre(s) personne(s) non diagnostiquée(s) parmi les membres du foyer ou les contacts proches.

4.2.2 Évaluation clinique

Symptômes évocateurs de tuberculose

Demander si l'enfant présente des symptômes habituellement associés à la TB :

- Toux depuis plus de 2 semaines
- Fièvre depuis plus de 2 semaines
- Sueurs nocturnes (qui détrempe les draps ou les vêtements)
- Perte de poids ou faible gain de poids ou absence de gain de poids
- Fatigue, manque d'intérêt pour le jeu, perte d'appétit
- Hémoptysie (rare chez l'enfant)
- Ganglions lymphatiques cervicaux, sous-mandibulaires ou axillaires non douloureux et hypertrophiés
- Respiration rapide

Examen clinique et évaluation de la croissance

Rechercher des signes évocateurs de TB :

- Fièvre, tachypnée, tachycardie
- Perte de poids, aplatissement de la courbe de croissance, insuffisance pondérale ou malnutrition selon l'indice poids/taille et/ou le périmètre brachial
- Auscultation pulmonaire anormale
- Signes de détresse respiratoire et $SpO_2 < 90-92\%$
- Léthargie, altération de la conscience (peut indiquer une méningite tuberculeuse)
- Signes de TBEP :
 - Très suggestifs, p. ex. :
 - Déformation angulaire du rachis, perte de la capacité à marcher
 - Ganglion lymphatique cervical avec formation de fistule
 - Nécessitant des examens plus approfondis, p. ex. :
 - Méningite subaiguë ne répondant pas au traitement antibiotique
 - Ascite
 - Ganglion lymphatique sans formation de fistule

- ▷ Articulation hypertrophiée non douloureuse

Le statut VIH doit être évalué chez tous les enfants en cas de TB présumée ou confirmée.

Réévaluation clinique

Si le diagnostic n'est pas posé à la première consultation, réévaluer l'enfant (signes/symptômes évocateurs de TB et croissance) dans un délai d'une à 2 semaines maximum.

Sont évocateurs de TB :

- Pneumonie traînante ou qui s'aggrave malgré un traitement antibiotique non antituberculeux.
- Pas de gain de poids ou perte de poids malgré un soutien ou un traitement nutritionnel.
- Fièvre persistante après exclusion ou traitement d'autres causes (p. ex. paludisme).
- Fatigue persistante ou qui s'aggrave, manque d'intérêt pour le jeu, perte d'appétit.

4.2.3 Examens initiaux

En cas de suspicion de TBP ou de TBEP, réaliser des tests bactériologiques, un dosage du lipoarabinomannane urinaire à flux latéral si indiqué, et une radiographie si disponible.

Tests bactériologiques

Réaliser des tests moléculaires rapides (TMR) sur des échantillons respiratoires, de selles ou extrapulmonaires (EP) pour le diagnostic initial. La sensibilité du test Xpert MTB/RIF Ultra étant supérieure à celle du test Xpert MTB/RIF, préférer le test MTB/RIF Ultra pour détecter une TB et une résistance à la rifampicine ([Chapitre 3](#)).

Il peut être difficile d'obtenir des échantillons de crachats chez l'enfant. Les explications et encouragements sont importants. Le clapping peut favoriser l'expectoration.

S'il n'est pas possible d'obtenir des crachats spontanément, des procédures plus invasives telles que l'aspiration nasopharyngée, l'expectoration induite ou l'aspiration gastrique ([Annexe 3](#)) peuvent être réalisées mais uniquement dans le but de faire des TMR, une culture ou un séquençage du génome. Ces procédures ne doivent pas être réalisées pour obtenir une microscopie de frottis.

Les échantillons de selles (qui peuvent contenir des crachats déglutis) sont une alternative aux échantillons respiratoires pour le diagnostic de la TBP chez l'enfant. La probabilité d'obtenir un résultat positif est plus élevée sur des échantillons respiratoires mais l'utilisation d'échantillons de selles peut permettre d'éviter des procédures invasives de prélèvement d'échantillons respiratoires.

Pour les enfants à risque de TB pharmacorésistante, c.-à-d. en contact avec une personne atteinte de TB pharmacorésistante ou provenant d'une région où la prévalence de la TB pharmacorésistante est élevée :

- Plusieurs échantillons (respiratoires, selles et EP) doivent être testés avec des TMR. Les tests multiples augmentent les chances de détecter la TB et d'obtenir le profil de résistance.
- S'efforcer de réaliser une culture et un test phénotypique de sensibilité aux médicaments ([Chapitre 3](#)).

Pour la précision diagnostique du test Xpert MTB/RIF sur les échantillons autres que les crachats, voir [Annexe 1](#).

Dosage de lipoarabinomannane urinaire à flux latéral (LF-LAM)

Le test LF-LAM doit être réalisé chez les enfants infectés par le VIH :

- Présentant des signes et symptômes de TB, ou
- Hospitalisés avec une infection par le VIH à un stade avancé, ou
- Suivi en ambulatoire avec un taux de CD4 bas.

Radiographie pulmonaire (RP)

La RP est particulièrement utile lorsque les tests bactériologiques sont négatifs ou non disponibles. Elle est également utile pour évaluer la sévérité de la TB et déterminer l'éligibilité au schéma thérapeutique de 4 mois pour la TB pharmacosensible ([Chapitre 9](#)).

La RP chez l'enfant atteint de TBP montre en général des anomalies mais une RP normale n'exclut pas une TB.

Pour les jeunes enfants qui ne tiennent pas encore debout seuls, réaliser une radiographie antéropostérieure et latérale si possible (la RP latérale améliore la détection des ganglions lymphatiques hilaires/médiastinaux hypertrophiés).

Pour les autres enfants, réaliser une radiographie postéro-antérieure standard.

Les anomalies évocatrices de TB chez l'enfant comprennent^a : hypertrophie des ganglions lymphatiques hilaires/médiastinaux, aspect de milliaire et cavernes. Bien que généralement moins spécifiques, une consolidation et un épanchement pleural/péricardique chez un enfant non gravement malade sont également évocateurs de TB.

Échographie

Voir [Chapitre 3](#).

Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

Chez l'enfant, une IDR positive est un élément parmi un ensemble d'arguments pour établir un diagnostic de TB active. Toutefois, l'IDR a de nombreuses limites ([Chapitre 3](#) et [Annexe 9](#)).

4.2.4 Examens de suivi

Pour les enfants capables de cracher spontanément, l'examen microscopique de frottis est utilisé pour suivre l'évolution du traitement ([Chapitre 3](#)).
Pour les enfants qui ne peuvent pas cracher spontanément, la surveillance de l'évolution du traitement est clinique. Ne pas utiliser les procédures invasives pour obtenir un examen microscopique de frottis.

Notes

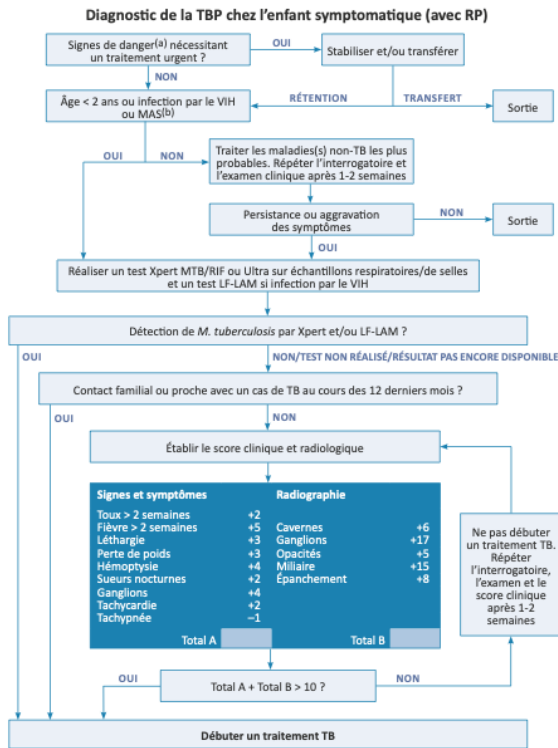
- (a) Pour plus d'informations, voir Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children: A guide to chest X-ray interpretation. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Second edition, 2022.
https://theunion.org/sites/default/files/2022-03/The%20Union_Diagnostic%20Atlas%20for%20TB%20in%20Children_2022.pdf

Références

1. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, Becerra MC, Graham SM, Sismanidis C, Dodd PJ. *Counting children with tuberculosis: why numbers matter*. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Dec;19 Suppl 1(0 1):9-16.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0471>

4.3 Algorithmes de diagnostic pédiatrique

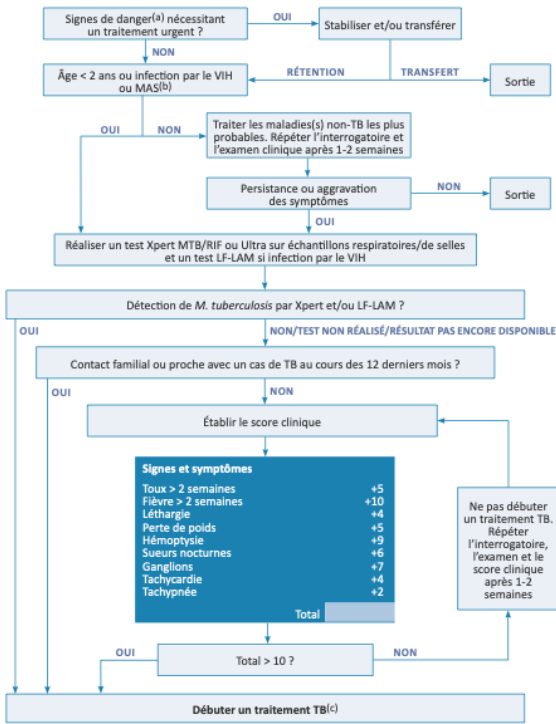
4.3.1 Diagnostic de la TBP chez l'enfant symptomatique (avec RP)



(a) Signes de danger :
 Enfant < 5 ans : âge < 2 mois ; incapacité de manger ou boire ; vomissements systématiques ; déshydratation sévère ; pâleur sévère ; stridor ; SpO₂ < 90 % ; détresse respiratoire ; convulsions ; léthargie profonde ou coma ; agitation, irritabilité permanente ; raideur de la nuque ou bombement de la fontanelle ; fièvre > 39 °C ; MAS.
 Enfant ≥ 5 ans : diarrhée avec déshydratation sévère ; pâleur sévère ; choc (extrémités froides, temps de remplissage capillaire > 3 secondes, pouls faible et rapide) ; obstruction partielle ou totale de la respiration ; détresse respiratoire ; cyanose centrale ; coma (ou altération sévère de la conscience) ; convulsions ; agitation, irritabilité permanente ; fièvre > 39 °C ; MAS.
 (b) MAS : la malnutrition aiguë sévère est définie comme un indice poids/taille en Z-score de -3 ou un périmètre brachial inférieur à 115 mm.

4.3.2 Diagnostic de la TBP chez l'enfant symptomatique (sans RP)

Diagnostic de la TBP chez l'enfant symptomatique (sans RP)



(a) Signes de danger :

Enfant < 5 ans : âge < 2 mois ; incapacité de manger ou boire ; vomissements systématiques ; déshydratation sévère ; pâleur sévère ; stridor ; SpO₂ < 90 % ; détresse respiratoire ; convulsions ; léthargie profonde ou coma ; agitation, irritabilité permanente ; raideur de la nuque ou bombement de la fontanelle ; fièvre > 39 °C ; MAS.
 Enfant ≥ 5 ans : diarrhée avec déshydratation sévère ; pâleur sévère ; choc (extrémités froides, temps de remplissage capillaire > 3 secondes, pouls faible et rapide) ; obstruction partielle ou totale de la respiration ; détresse respiratoire ; cyanose centrale ; coma (ou altération sévère de la conscience) ; convulsions ; agitation, irritabilité permanente ; fièvre > 39 °C ; MAS.

(b) MAS : la malnutrition aiguë sévère est définie comme un indice poids/taille en Z-score de -3 ou un périmètre brachial inférieur à 115 mm.

(c) Une fois que la décision de traiter une TB est prise, s'efforcez d'obtenir une RP pour évaluer la sévérité de la TB.

Chapitre 5 : Algorithmes pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (TBP) chez les adultes et les adolescents

[5.1 Utilisation des algorithmes](#)

[5.2 Algorithmes pour adultes et adolescents](#)

Mise à jour : Janvier 2014

5.1 Utilisation des algorithmes

Ces algorithmes ont pour but d'aider à poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire (TBP) et de minimiser les erreurs. Ils sont conçus pour les adultes et les adolescents.

5.1.1 Evaluation clinique ^[1]

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

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

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

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

5.1.2 Réponse clinique

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

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

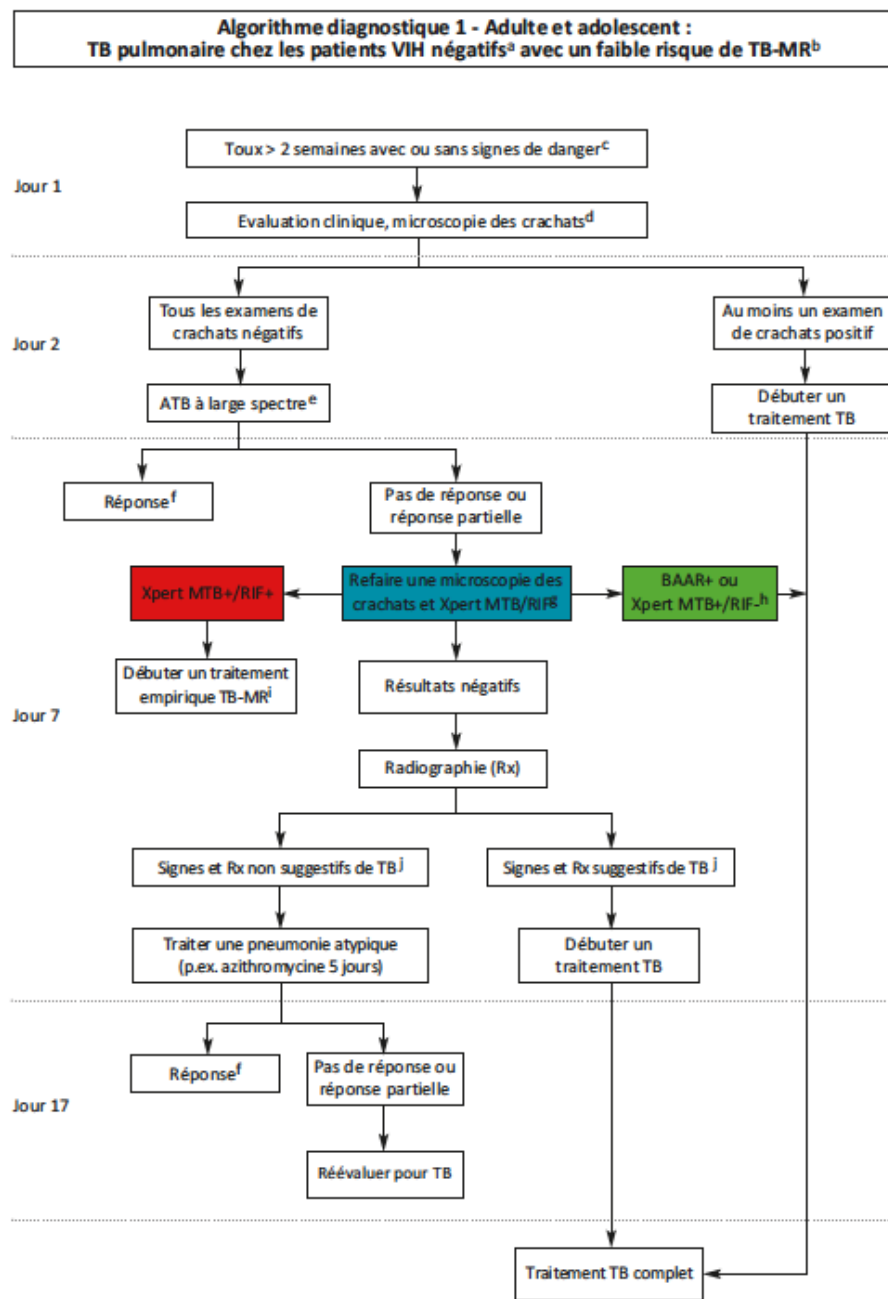
Références

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

5.2 Algorithmes pour adultes et adolescents

Algorithme diagnostique 1

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



^a. Si le statut sérologique du patient est inconnu, cet algorithme doit être utilisé dans les contextes où la prévalence du VIH est < 5%.

^b. Les patients sont considérés comme à faible risque de TB multirésistante (TB-MR) s'ils ne répondent à aucun des critères suivants : 1) résident d'une région où la prévalence de la TB-MR est élevée ; 2) toutes les catégories de retraitement ; 3) contact avec un cas connu de TB-MR ; 4) patient ayant un frottis positif au 2^e mois ; 5) résident d'une institution où le risque de TB-MR est élevé (p.ex. prisons).

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

^d. Microscopie des crachats : 2 frottis de crachats réalisés le même jour.

^e. Antibiothérapie à large spectre :

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

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

^g Selon le contexte :

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

^h Dans les groupes de patients où le niveau de résistance à l'isoniazide est élevé (> 10%), il est recommandé de réaliser un antibiogramme conventionnel de base (et/ou un line probe assay) afin d'instaurer un traitement adéquat.

ⁱ Selon le contexte :

- Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est < 10%, débiter immédiatement un traitement empirique de TB-MR si le patient est gravement malade. H et R sont inclus dans le schéma thérapeutique jusqu'à confirmation de la TB-MR par des méthodes conventionnelles. Si le patient est stable, le clinicien peut décider d'attendre la confirmation pour débiter le traitement.
- Dans les groupes de patients où la prévalence de la TB-MR est ≥ 10%, débiter un traitement empirique de TB-MR. Envisager l'inclusion de H dans les contextes où la monorésistance à R n'est pas rare.

^j Les signes cliniques et radiologiques sont généralement plus typiques chez les patients HIV négatifs :

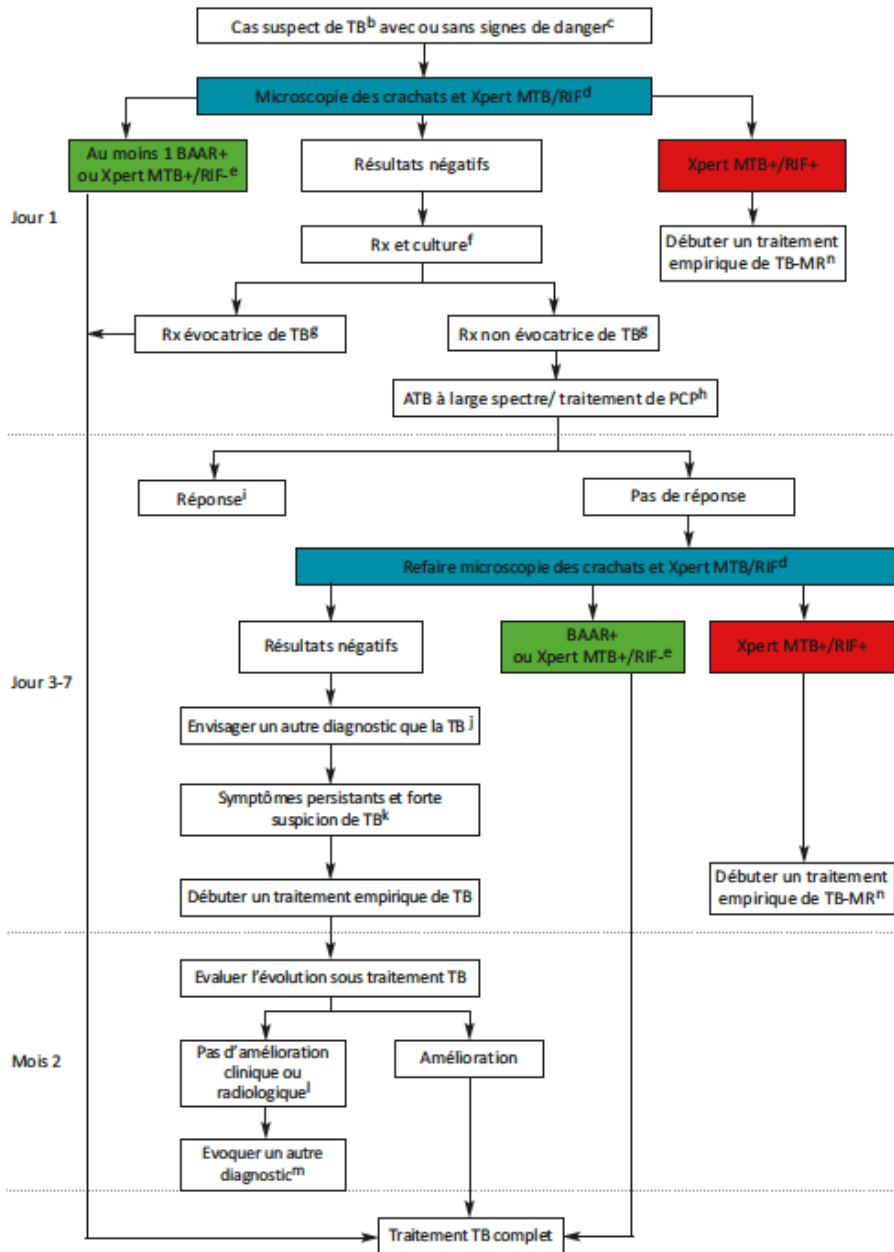
	TB	Pneumonie bactérienne
Signes cliniques	Perte de poids, toux productive, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	• Début brutal • Fièvre
Rx pulmonaire	<ul style="list-style-type: none">• Infiltrats, nodules avec ou sans cavités au niveau des lobes supérieurs et des segments supérieurs des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

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

Algorithme diagnostique 2

PTB chez les patients VIH+

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



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

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

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

^d. Selon le contexte :

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

^e. Dans les groupes de patients où le niveau de résistance à l'isoniazide est élevé (> 10%), réaliser un antibiogramme conventionnel de référence (et/ou un line probe assay) afin de donner un traitement adéquat.

^f. Réaliser une culture chaque fois que possible. Une culture positive à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.

^g. Débuter un traitement TB lorsque les signes cliniques ET radiologiques sont évocateurs de TB (Note k).

^h. Antiothérapie à large spectre/traitement de PCP :

- Pas de signes de danger : amoxicilline 7 jours (ou l'antibiotique oral recommandé pour les pneumonies communautaires dans la région. PAS de fluoroquinolones) ;
- Signes de danger : antibiotique injectable (p.ex. ceftriaxone) ET cotrimoxazole à haute dose.

ⁱ. En l'absence de signes de danger : réexaminer le patient 7 jours après.

Si signes de danger présents : réexaminer le patient chaque jour. En l'absence de réponse, débiter un traitement TB après 3 à 5 jours.

Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer le patient qu'il doit consulter en cas de réapparition des symptômes.

^j. Diagnostics différentiels en cas de toux chez les adolescents/adultes infectés par le VIH : pneumonie bactérienne (y compris atypique), PCP, infection fongique, mycobactérie non-tuberculeuse, nocardiose, sarcome de Kaposi et lymphome.

^k. Pour établir le diagnostic, prendre en compte l'examen clinique, la Rx, le taux de CD4, un éventuel traitement préventif par le cotrimoxazole (TPC) et les autres traitements déjà reçus par le patient. Si la suspicion de TB évolutive est élevée, débiter un traitement empirique de TB sans attendre la confirmation du diagnostic. D'autres traitements comme une antibiothérapie à large spectre ou un traitement de PCP peuvent être nécessaires en plus du traitement TB.

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

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

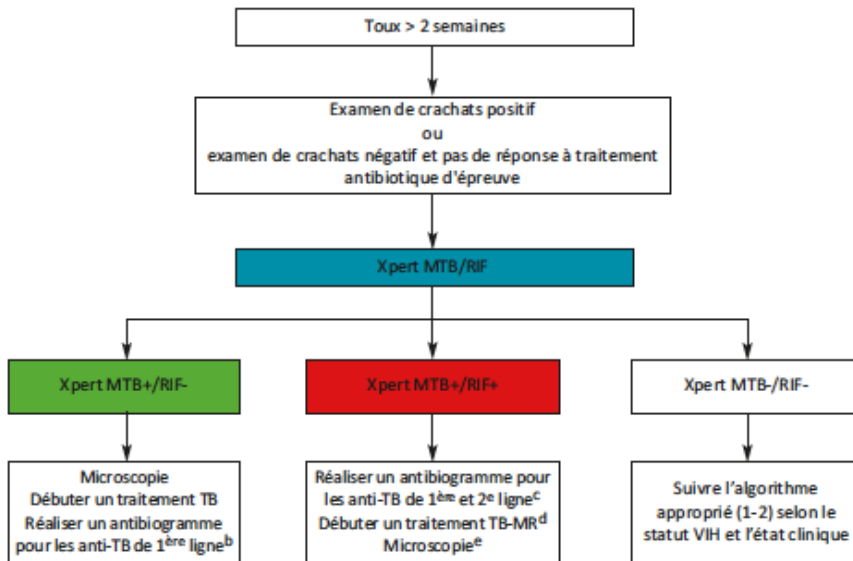
^m. En plus des diagnostics différentiels de la Note k ci-dessus, envisager une TB pharmacorésistante.

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

Algorithme diagnostique 3 avec Xpert MTB/RIF

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

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



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

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

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

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

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

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

Chapitre 6 : Dépistage de la tuberculose active

[6.1 Introduction](#)

[6.2 Groupes à haut risque](#)

[6.3 Stratégies et résultats de dépistage](#)

Mise à jour : Octobre 2023

6.1 Introduction

Jusqu'à 30% des personnes atteintes de tuberculose (TB) dans le monde seraient non diagnostiquées et par conséquent, non traitées^[1].

L'objectif du dépistage de la TB active (aussi appelé « recherche intensive de cas de TB ») est d'améliorer la détection des cas.

Il vise à identifier, au sein de groupes à haut risque de TB (p. ex. contacts de personnes atteints de TB, personnes infectées par le VIH), les individus les plus à risque, chez qui un test diagnostique devrait être réalisé.

En permettant un diagnostic précoce, et donc un traitement précoce, le dépistage contribue à améliorer les résultats du traitement et à réduire la transmission de TB.

Le dépistage permet également d'identifier les personnes qui pourraient bénéficier d'un diagnostic et/ou d'un traitement d'infection tuberculeuse latente (ITL).

Le dépistage de la TB active ne peut être entrepris que si les capacités de diagnostic et de traitement de la TB active sont disponibles.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : dépistage. Dépistage systématique de la tuberculose [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO
<https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240022676>

6.2 Groupes à haut risque

6.2.1 Contacts d'une personne atteinte de tuberculose

- Si le patient index est atteint de TB pulmonaire (TBP) confirmée bactériologiquement : un dépistage doit être réalisé rapidement chez tous les contacts familiaux et proches, quel que soit leur âge et leur statut pour le VIH.
- Si le patient index est atteint de TBP diagnostiquée cliniquement ou de TB extrapulmonaire (TBEP) : un dépistage doit être réalisé rapidement chez tous les contacts familiaux et proches âgés de moins de 15 ans et/ou qui ont une infection par le VIH.

En fonction des ressources et des recommandations nationales, le dépistage de la TB active peut être étendu à tous les contacts familiaux et proches, quelle que soit la forme de TB chez le patient index et quel que soit l'âge ou le statut pour le VIH du contact.

Pour plus d'informations sur les stratégies de dépistage, voir [Tableau 6.1](#).

Encadré 6.1 – Définitions des contacts selon l'OMS^[1]

- Un **contact familial** est une personne qui a partagé le même espace de vie fermé pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées durant la journée avec le cas index au cours des 3 mois qui précèdent le début du traitement en cours.
- Un **contact proche** est une personne qui ne vit pas dans le foyer mais qui a partagé un espace clos, tel qu'un lieu de rassemblement social, un lieu de travail ou un établissement, avec le cas index pendant de longues périodes de la journée au cours des 3 mois qui précèdent le début de l'épisode pathologique actuel.

6.2.2 Patients infectés par le VIH

- Chez les patients traités pour le VIH en ambulatoire, le dépistage recommandé par l'OMS doit être réalisé à chaque contact avec un personnel de santé formé (conseillers VIH, infirmiers, etc.)^{[1][2]}.
 - Enfants : le dépistage est basé sur la présence de symptômes et/ou d'antécédent de contact étroit avec une personne atteinte de TB.
 - Adolescents et adultes : le dépistage est basé la recherche des quatre symptômes recommandée par l'OMS (W4SS).
- Chez les patients traités pour le VIH à l'hôpital, réaliser d'emblée les tests diagnostiques (test urinaire de lipoarabinomannane à flux latéral et tests moléculaires rapides, voir [Chapitre 3](#)).

Pour plus d'informations sur les stratégies de dépistage, voir [Tableau 6.1](#).

6.2.3 Autres groupes à haut risque

Le dépistage de la TB active doit être réalisé systématiquement chez :

- Les personnes en détention.
- Les personnes travaillant dans des mines et étant (ou ayant été) exposées à la silice et les patients atteints de silicose.

Le dépistage de la TB active peut aussi être envisagé (selon l'épidémiologie locale, le contexte et les ressources) chez :

- Les patients atteints de malnutrition ou de maladies chroniques (p. ex. diabète, bronchopathie obstructive chronique), les personnes de plus de 60 ans ou ayant été traitées pour une TB par le passé.
- Les femmes enceintes.
- Le personnel de santé exposé à la TB ([Chapitre 15](#)).
- Les populations vivant dans des bidonvilles, les personnes sans domicile fixe, les migrants originaires de pays où la prévalence de la TB est estimée à 100/100 000 ou plus.
- La population générale dans les régions où la prévalence de la TB est estimée à 500/100 000 ou plus.

Pour plus d'informations sur les stratégies de dépistage, voir [Tableau 6.1](#).

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : dépistage. Dépistage systématique de la tuberculose [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240022614>
2. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 2 : dépistage. Dépistage systématique de la tuberculose [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240022676>

6.3 Stratégies et résultats de dépistage

Les personnes dont le dépistage est positif doivent être référées pour un diagnostic de TB active ([Chapitre 3](#)).

Les personnes dont le dépistage est négatif n'ont probablement pas de TB active et doivent être référées pour le diagnostic et/ou traitement d'une ITL ([Chapitre 16](#)).

Tableau 6.1 – Exemples de stratégies de dépistage par groupe cible

Stratégies de dépistage	Dépistage positif
Contacts et autres groupes à haut risque^(a)	
Demander au patient s'il tousse ET Réaliser une RP	Présence de toux ET/OU RP anormale
Demander au patient s'il tousse PUIS Réaliser une RP chez ceux qui n'ont pas de toux	Présence de toux OU RP anormale
Demander au patient s'il présente ces symptômes : • Toux • Fièvre • Perte de poids ou faible gain de poids • Sueurs nocturnes • Hémoptysie • Désintérêt pour le jeu ou léthargie chez le jeune enfant ET Réaliser une RP	Présence d'au moins un symptôme ET/OU RP anormale
Demander au patient s'il présente les symptômes ci-dessus PUIS Réaliser une RP chez ceux qui n'ont aucun symptôme	Présence d'au moins un symptôme OU RP anormale
Demander au patient s'il présente les symptômes ci-dessus ^(b)	Présence d'au moins un symptôme
Enfants < 10 ans infectés par le VIH et traités en ambulatoire^(c)	
Demander si l'enfant présente : • Toux • Fièvre • Faible gain de poids ^(d) • Contact avec une personne atteinte de TB	Présence d'au moins un symptôme ET/OU Contact avec une personne atteinte de TB
Adolescents (> 10 ans) et adultes infectés par le VIH sous TARV et traités en ambulatoire^{(e) (f)}	
Demander au patient s'il présente les W4SS : • Toux • Fièvre • Perte de poids • Sueurs nocturnes ET Réaliser une RP	Présence d'au moins un symptôme ET/OU RP anormale
Demander au patient s'il présente les W4SS ci-dessus PUIS Réaliser une RP chez ceux qui n'ont aucun W4SS	Présence d'au moins un symptôme OU RP anormale
Demander au patient s'il présente les W4SS ci-dessus ^(b)	Présence d'au moins un symptôme

- (a) Chez les patients suivis pour maladie chronique (diabète, etc.), personnes en détention et personnes travaillant dans des mines, le dépistage des symptômes peut être répété aussi souvent que nécessaire tandis que la RP n'est réalisée qu'une fois par an.
- (b) Seulement si la RP n'est pas disponible.
- (c) Chez les enfants infectés par le VIH, la RP n'est pas utilisée comme outil de dépistage.
- (d) Y compris : insuffisance pondérale, aplatissement de la courbe de croissance, perte de poids.
- (e) Le dépistage des symptômes peut être répété aussi souvent que nécessaire tandis que la RP n'est réalisée qu'une fois par an.
- (f) Chez les adolescents et adultes infectés par le VIH et stables sous traitement antirétroviral ainsi que chez les femmes enceintes, la combinaison W4SS + RP permet de détecter un plus grand nombre de personnes atteintes de TB active.

Il existe d'autres stratégies de dépistage en fonction des ressources et/ou recommandations nationales.

Par exemple :

- Chez les contacts et autres groupes à haut risque, le dépistage peut être basé uniquement sur la RP.
- Chez les adolescents et adultes infectés par le VIH et qui ne sont pas sous traitement antirétroviral, la protéine C-réactive (CRP) peut être utilisée en association avec d'autres outils de dépistage.

Remarque : préférer la RP numérique à la RP argentique. La détection assistée par ordinateur (DAO) est particulièrement utile lorsque le dépistage par RP est réalisé dans de grandes populations ([Chapitre 3](#)).

Chapitre 7 : Définitions de cas pour notification

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

[7.2 Antécédents de traitement antituberculeux](#)

[7.3 Localisation de la maladie](#)

[7.4 Statut bactériologique](#)

[7.5 Statut VIH](#)

[7.6 Autres co-morbidités](#)

[7.7 Résumé des définitions de cas](#)

Mise à jour : Janvier 2014

7.1 Définition d'un cas de tuberculose

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

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

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

7.2 Antécédents de traitement antituberculeux

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

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

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

Références

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

7.3 Localisation de la maladie

TB pulmonaire (TBP)

Cas de TB affectant le parenchyme pulmonaire.

Remarques :

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

TB extrapulmonaire (TBEP)

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

Remarques :

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

Notes

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

7.4 Statut bactériologique

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

7.4.1 Détection de *M. tuberculosis*

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

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

Les cas de TB confirmés peuvent être subdivisés en :

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

7.4.2 Sensibilité/résistance de la souche

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

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

Les patients ayant une TB pharmacorésistante sont classés comme suit :

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

7.5 Statut VIH

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

7.6 Autres co-morbidités

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

7.7 Résumé des définitions de cas

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

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

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

Références

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

Chapitre 8 : Médicaments antituberculeux et schémas thérapeutiques

[8.1 Introduction](#)

[8.2 Codification standardisée des schémas thérapeutiques](#)

[8.3 Médicaments de la tuberculose pharmacosensible](#)

[8.4 Médicaments de la tuberculose pharmacorésistante](#)

[8.5 Formulations des médicaments antituberculeux](#)

Mise à jour : Octobre 2022

8.1 Introduction

L'association de plusieurs médicaments antituberculeux est nécessaire pour traiter la tuberculose (TB) et éviter l'apparition de résistances. Chaque antituberculeux a une action spécifique sur une ou plusieurs populations bacillaires mais aucun n'agit sur les bacilles dormants.

Les antituberculeux sont classés en 2 catégories :

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

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

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

8.2 Codification standardisée des schémas thérapeutiques

8.2.1 Médicaments antituberculeux

Il existe une abréviation pour chaque médicament antituberculeux.

Tableau 8.1 – Catégories et abréviations des antituberculeux

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

Remarques :

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

8.2.2 Schémas thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques sont exprimés de la façon suivante :

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

Encadré 8.1 – Exemples

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

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

4Bdq₆-Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Lzd₂/5Lfx-Cfz-Z-E : la phase d'attaque dure 4 mois mais la bédacuiline est administrée 6 mois et le linézolide seulement 2 mois ; la phase d'entretien dure 5 mois.

8.3 Médicaments de la tuberculose pharmacosensible

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

8.3.1 Médicaments de première ligne

Tableau 8.2 – Principales caractéristiques des antituberculeux de première ligne

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

Isoniazide

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

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

Rifamycines (rifampicine, rifabutine, rifapentine)

Les rifamycines sont en général bien tolérées aux doses recommandées.

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

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

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

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

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

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

Éthambutol

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

Pyrazinamide

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

8.3.2 Autres médicaments

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

Références

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

8.4 Médicaments de la tuberculose pharmacorésistante

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

8.4.1 Médicaments du Groupe A

Tableau 8.3 – Principales caractéristiques des antituberculeux du Groupe A

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

Fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine)

Les FQ sont en général bien tolérées.

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

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

Bédaquiline

La bédaquiline est en général bien tolérée.

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

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

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

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

Linézolide

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

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

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

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

8.4.2 Médicaments du Groupe B

Tableau 8.4 – Principales caractéristiques des antituberculeux du Groupe B

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

Clofazimine

La clofazimine provoque un allongement de l'intervalle QT.

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

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

Cyclosérine ou térizidone

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

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

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

8.4.3 Médicaments du Groupe C

Tableau 8.5 – Principales caractéristiques des antituberculeux du Groupe C

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

Délamanide

Le délamanide est en général bien toléré.

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

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

Éthambutol

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

Pyrazinamide

Voir [Section 8.3.1](#).

Carbapénèmes (imipénème/cilastatine, méropénème)

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

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

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

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

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

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

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

Aminosides (amikacine, streptomycine)

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

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

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

Thionamides (éthionamide, prothionamide)

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

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

Sodium para-aminosalicylate ou acide para-aminosalicylique

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

Isoniazide à haute dose

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

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

8.4.4 Médicaments non classés

Prétomanide

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

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

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

Une résistance croisée est probable entre prétomanide et délamanide.

8.4.5 Autres médicaments

Amoxicilline/acide clavulanique

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

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

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

Références

1. Camus Nimmo, James Millard, Lucy van Dorp, et al. *Population-level emergence of bedaquiline and clofazimine resistance-associated variants among patients with drug-resistant tuberculosis in southern Africa: a phenotypic and phylogenetic analysis*. *Lancet Microbe* 2020; 1: e165–74. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30031-8)
2. Thi Van Anh Nguyen, Richard M Anthony, et al. *Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 10, 15 May 2018, Pages 1625–1630. <https://doi.org/10.1093/cid/cix992>

3. Ghodousi A, Rizvi AH, Baloch AQ, et al. *Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Aug 23;63(9):e00915-19.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00915-19>
4. Quinn DK, Stern TA. *Linezolid and serotonin syndrome*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(6):353-356.
5. Hoek K G P, Schaaf H S, Gey van Pittius N C, van Helden P D, Warren R M. *Resistance to pyrazinamide and ethambutol compromises MDR/XDR-TB treatment*. *SAMJ, S. Afr. med. j.* 2009 Nov; 99(11): 785-787.
<http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/3522/2557>
6. Arshad Javaid, Nafees Ahmad, Amer Hayat Khan, Zubair Shaheen. *Applicability of the World Health Organization recommended new shorter regimen in a multidrug-resistant tuberculosis high burden country*. *European Respiratory Journal* Jan 2017, 49 (1) 1601967.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01967-2016>
7. Matteo Zignol, Anna S Dean, Natavan Alikhanova, et al. *Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project*. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1185–92.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6)
8. Kwok Chiu Chang, Wing Wai Yew, Ying Zhang. *Pyrazinamide Susceptibility Testing in Mycobacterium tuberculosis: a Systematic Review with Meta-Analyses*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Sep 2011, 55 (10) 4499-4505.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00630-11>
9. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, Guenther G, Guglielmetti L, Oлару ID, Oliveira O, Rumetshofer R, Veziris N, van Leth F; European MDR-TB database collaboration. *Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):1029-1031.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1097LE>
10. Dooley KE, Rosencrantz SL, Conradie F, et al. *QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial*. *Lancet Infect Dis*. 2021.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30770-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30770-2)
11. British Thoracic Society. *Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease*. Prepared by members of the Guideline Group on behalf of the British Thoracic Society. Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee, *Thorax* 2010;65:559e570.
<https://doi.org/10.1136/thx.2009.133173>
12. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2019.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1, accessed 20 March 2020>

8.5 Formulations des médicaments antituberculeux

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

8.5.1 Associations à doses fixes

Les ADF combinent plusieurs antituberculeux (2, 3 ou 4) dans le même comprimé. Les ADF n'existent que pour les médicaments de première ligne. Les ADF permettent une meilleure observance (moins de comprimés à prendre, moindre risque d'oubli d'un ou plusieurs médicaments).

Tableau 8.6 – Associations à doses fixes de qualité garantie

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

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

8.5.2 Médicaments monocomposés

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

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

8.5.3 Formulations pédiatriques

Utiliser les formulations pédiatriques dans la mesure du possible.

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

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

Notes

(a) Assurance qualité :

- Système de préqualification de l'OMS : <http://apps.who.int/prequal/>
- Autorité de réglementation rigoureuse (SRA) : <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>

(b) Approvisionnement :

- Global Drug Facility : <https://www.stoptb.org/facilitate-access-to-tb-drugs-diagnostics/global-drug-facility-gdf>

Chapitre 9 : Traitement de la tuberculose pharmacosensible

[9.1 Introduction](#)

[9.2 Schémas thérapeutiques conventionnels](#)

[9.3 Schémas thérapeutiques alternatifs](#)

[9.4 Cas particuliers](#)

[9.5 Traitements adjuvants](#)

[9.6 Suivi des patients](#)

[9.7 Effets indésirables](#)

[9.8 Adaptation et changement de traitement](#)

[9.9 Interruptions de traitement](#)

Mise à jour : Octobre 2022

9.1 Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

9.2 Schémas thérapeutiques conventionnels

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Notes

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

Références

- Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240046832>
- World Health Organization. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. 2017 update. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, Switzerland 2010. WHO/HTM/TB/2010.13.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf

4. S. Ramachandran, I. J. Clifton, T. A. Collyns, J. P. Watson, S. B. Pearson. *The treatment of spinal tuberculosis: a retrospective study*. INT J TUBERC LUNG DIS 9(5):541–544 © 2005 The Union.
<https://www.ingentaconnect.com/content/iatId/jitId/2005/00000009/00000005/art00013?crawler=true>
5. World Health Organization. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva: WHO; 2014.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548748>

9.3 Schémas thérapeutiques alternatifs

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

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

Schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx

- Ce schéma est une alternative aux schémas conventionnels pour la TBP et TBEP chez les patients éligibles.
- Sa mise en œuvre nécessite la réalisation d'un DST pour les FQ et un approvisionnement en rifapentine.
- Il n'existe pas d'associations à doses fixes (ADF) pour ce schéma ce qui rend la prise du traitement plus contraignante.

Schéma 6HRZ-Eto

- Des études de petite taille ont montré que la mortalité était plus faible mais les séquelles neurologiques plus fréquentes avec le schéma 6HRZ-Eto qu'avec le schéma conventionnel de 12 mois. Toutefois, aucun essai clinique n'a été réalisé pour comparer ces deux traitements^[4].
- Ce schéma à l'avantage être court et l'éthionamide pénètre mieux dans le système nerveux central que l'éthambutol.
- Sa mise en œuvre nécessite un approvisionnement en éthionamide.
- Il n'existe pas d'ADF pour ce schéma ce qui rend la prise du traitement plus contraignante.
- Les doses quotidiennes des antituberculeux dans ce schéma sont plus élevées que celles utilisées dans les autres schémas thérapeutiques :
 - isoniazide 20 mg/kg par jour (max. 400 mg)
 - rifampicine 20 mg/kg par jour (max. 600 mg)
 - pyrazinamide 40 mg/kg par jour (max. 2 g)
 - éthionamide 20 mg/kg par jour (max. 750 mg)

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2022.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>
2. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. *Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis*. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1705-1718.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>
3. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240046832>
4. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240046832>

9.4 Cas particuliers

9.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes ou en âge de procréer

Femmes enceintes ou allaitantes

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

Femmes en âge de procréer

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

9.4.2 Malnutrition ou risque de malnutrition

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

9.4.3 Diabète

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

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

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

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

9.4.4 Insuffisance rénale

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

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

Références

1. World Health Organization. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care – Annex 6: Essential first line antituberculosis drugs*. 2017 update. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>
2. Wendy Carr, Ekaterina Kurbatova, et al. *Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis*. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Vol. 71 / No. 8 February 25, 2022. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a1>
3. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2011). *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44698/9789241502252_eng.pdf?sequence=1

9.5 Traitements adjuvants

9.5.1 Prophylaxie par la pyridoxine

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

9.5.2 Corticothérapie

La corticothérapie est indiquée :

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

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

Tableau 9.3 – Corticothérapie

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

Références

1. Burch Jane, Eisenhut Michael. *What effect do adjunctive corticosteroids have on mortality and disability in people with tuberculous meningitis?* Cochrane Clinical Answers 2016.
2. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, Volmink J, Majombozi D, Gumedze F, Pandie S, Mayosi BM. *Interventions for treating tuberculous pericarditis.* Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 13;9(9):CD000526. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000526.pub2>
3. Schutz C, Davis AG, Sossen B, et al. *Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy.* Expert Rev Respir Med. 2018;12(10):881-891. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1515628>
4. Kadiravan T, Deepanjali S. *Role of corticosteroids in the treatment of tuberculosis: an evidence-based update.* Indian J Chest Dis Allied Sci. 2010 Jul-Sep;52(3):153-8. PMID: 20949734.
5. BMJ Best Practice. Extrapulmonary tuberculosis [consulté le 01 mars 2023]

9.6 Suivi des patients

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

Le suivi comprend :

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

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

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

9.6.1 Consultations cliniques

Consultation initiale

L'évaluation comprend :

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

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

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

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

Consultations de suivi

Chaque consultation de suivi comprend :

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

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

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

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

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

9.6.2 Tests bactériologiques

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

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

Tests initiaux

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

- Tests moléculaires rapides (TMR) pour détecter *M. tuberculosis* et une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.
- Culture et DST phénotypique (pDST) si indiqué.
- Examen microscopique de frottis pour surveiller les progrès du traitement.

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

Tests de suivi

- Examen microscopique de frottis

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

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

Remarques :

- Des bacilles morts peuvent persister plusieurs mois dans les crachats chez les patients dont la charge bacillaire était élevée au départ.
 - L'examen microscopique ne permettant pas de distinguer les bacilles morts des bacilles vivants, un résultat positif ne signifie pas nécessairement que le traitement a échoué.
- Tests moléculaires rapides
- Les TMR ne peuvent pas être utilisés pour monitorer les progrès du traitement. Cependant, si la microscopie ou la culture est positive au 2^e mois ou plus tard, réaliser des TMR pour détecter l'apparition d'une nouvelle résistance qui n'était pas présente au départ ([Chapitre 3](#)).

- Culture et pDST
Réaliser une culture et un pDST :
 - au 2^e mois ou plus tard si les TMR montrent une nouvelle résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide ;
 - au 4^e mois si l'examen microscopique est positif.
 Un pDST complet (c.-à-d. pour les médicaments de première et de deuxième ligne) doit être réalisé sur toute culture positive.
- Remarque** : les tests bactériologiques sont réalisés à la fin du mois (p. ex. à la fin du 2^e mois de traitement).

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

Test de fin de traitement

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

9.6.3 Autres examens

Radiographie

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

Tests biologiques

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

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

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

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

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

9.7 Effets indésirables

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

- En cas d'effets indésirables mineurs, les médicaments ne doivent pas être arrêtés. Un soutien et un traitement symptomatique suffisent en général.
- En cas d'effets indésirables majeurs, il peut être nécessaire d'adapter le traitement.

Tableau 9.5 – Principaux effets indésirables et médicaments probablement responsables

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

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

9.8 Adaptation et changement de traitement

9.8.1 Adaptation du traitement

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

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

9.8.2 Changement de traitement

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

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

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

Références

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

9.9 Interruptions de traitement

Les interruptions de traitement peuvent provoquer l'apparition de résistances.

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

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

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

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

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

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

Chapitre 10 : Traitement de la tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine

[10.1 Introduction](#)

[10.2 Schémas thérapeutiques en conditions programmatiques](#)

[10.3 Schémas thérapeutiques en conditions de recherche opérationnelle](#)

[10.4 Situations particulières](#)

[10.5 Traitements adjuvants](#)

[10.6 Suivi des patients](#)

[10.7 Effets indésirables](#)

[10.8 Adaptation et changement de traitement](#)

[10.9 Interruptions de traitement](#)

[10.10 Chirurgie](#)

[10.11 Échec thérapeutique et soins palliatifs](#)

Mise à jour : Février 2023

10.1 Introduction

Pour choisir ou composer un schéma thérapeutique pour la tuberculose multirésistante (TB-MDR) et pour la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR), les éléments suivants doivent être pris en compte :

10.1.1 Schémas courts standards et schémas longs individualisés

Les patients doivent être traités selon un schéma thérapeutique court standard (STR) sauf s'ils ne répondent pas aux critères d'éligibilité aux STR ou s'ils ne tolèrent pas les STR. Dans ces cas, les patients doivent être traités selon un schéma thérapeutique long individualisé (LTR).

Il peut être nécessaire de passer d'un STR à un LTR en fonction des derniers résultats de tests de sensibilité aux médicaments (DST) et/ou de l'évolution clinique au cours du traitement (p. ex. intolérance médicamenteuse, persistance d'une culture positive).

10.1.2 Médicaments probablement efficaces

Le traitement est basé sur une association de médicaments antituberculeux « probablement efficaces ».

Tableau 10.1 – Définition d'un antituberculeux probablement efficace (adapté de l'OMS^[1])

DST	Définition d'un antituberculeux probablement efficace
Disponible et fiable	Le DST indique que la souche est sensible au médicament.
Non disponible ou non fiable ou attente du résultat	Les critères suivants doivent être réunis : <ul style="list-style-type: none">• Pas de résistance détectée par DST à un médicament présentant une résistance croisée avec celui-ci.• Pas de résistance au médicament détectée par DST chez le patient source présumé.• Pas d'exposition antérieure (> 1 mois) au médicament ou à un médicament présentant une résistance croisée avec celui-ci.• Le médicament n'a pas été largement utilisé dans le traitement de la TB ou les enquêtes de pharmacorésistance indiquent que la résistance au médicament est rare dans la région d'où provient le patient.

Lorsque les critères d'efficacité probable ne sont pas remplis :

- Si la souche du patient (ou du patient source présumé) est résistante à la clofazimine, la bédaquiline peut être utilisée mais pas comptée comme médicament probablement efficace jusqu'à ce que le DST démontre que la souche est sensible à la bédaquiline. Il en va de même pour tous médicaments présentant une résistance croisée connue ou potentielle (p. ex. délamanide/prétomanide). Pour plus d'informations sur la pharmacorésistance et la résistance croisée, voir [Chapitre 8](#).
- Si un médicament a été largement utilisé et qu'il n'existe pas de DST fiable pour ce médicament (p. ex. éthambutol, cyclosérine, para-aminosalicylate de sodium) : il peut être utilisé mais jamais compté comme médicament probablement efficace.
- Si un médicament a été largement utilisé et qu'il existe un DST fiable pour ce médicament (p. ex. pyrazinamide) : il peut être utilisé mais pas compté comme médicament probablement efficace jusqu'à ce que le DST démontre que la souche y est sensible.

10.1.3 Autres considérations

Les éléments suivants doivent également être pris en compte pour le choix ou la composition d'un schéma thérapeutique :

- Interactions et toxicités additionnelles entre les antituberculeux et autres médicaments pris par le patient (voir [Annexe 10](#) pour les antituberculeux et [Annexe 19](#) pour la co-administration des antituberculeux et des antirétroviraux) ;
- Comorbidités pouvant augmenter la toxicité médicamenteuse ;
- Contre-indications à l'un des médicaments composant le schéma thérapeutique ;
- Grossesse et allaitement ([Annexe 11](#)).

Références

1. World Health Organization. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Geneva: World Health Organization; 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/pdf/Bookshelf_NBK247420.pdf

10.2 Schémas thérapeutiques en conditions programmatiques

10.2.1 Schémas thérapeutiques courts

A. Schéma de 6 mois BPaLM

Éligibilité

(adapté de l'OMS^[1])

BPaLM est le traitement de choix chez tous les patients atteints de TB-MDR/RR remplissant les critères suivants :

- 1 - La bédaquiline, le prétomanide, le linézolide et la moxifloxacine sont probablement efficaces.
- 2 - Age \geq 14 ans.
- 3 - Pas de TB miliaire, TB osseuse ou articulaire, TB du système nerveux central (SNC) c.-à-d. affectant le cerveau, la moelle épinière ou les méninges.

Composition du traitement

Encadré 10.1 – Schéma de 6 mois BPaLM

6Bdq-Pa-Lzd-Mfx

Dans le schéma BPaLM, la dose initiale de linézolide (600 mg une fois par jour) est réduite après 16 semaines à 300 mg une fois par jour.

Remarque :

En cas de résistance aux fluoroquinolones (FQ), c.-à-d. TB pré-XDR, ce guide recommande un schéma court à quatre médicaments en conditions de recherche opérationnelle si possible ([Section 10.3](#)). Un LTR ou le schéma BPaL (6-9Bdq-Pa-Lzd avec linézolide administré à la dose de 600 mg pendant 6 mois) peut être prescrit si le contexte ne permet pas d'utiliser un STR en conditions de recherche opérationnelle. Noter que le linézolide provoque de nombreux effets indésirables et qu'il peut être nécessaire de le suspendre temporairement ou de l'arrêter définitivement de manière précoce. Si les interruptions sont récurrentes ou si le linézolide est arrêté définitivement au début du traitement, les patients sous BPaL recevraient un schéma à deux médicaments pendant une période de temps significative, ce qui n'est pas optimal^[1].

B. Schémas de 9 mois contenant de la bédaquiline^[1]

Éligibilité

Si le prétomanide n'est pas disponible ou pour les patients non-éligibles au schéma BPaLM, un STR de 9 mois^[2] doit être utilisé chez les patients atteints de TB-MDR/RR remplissant les critères suivants :

- 1 - La sensibilité aux FQ est confirmée par un test moléculaire rapide (TMR).
- 2 - Les autres antituberculeux utilisés dans le schéma, à l'exception de l'isoniazide, sont probablement efficaces ([Section 10.1.2](#)). Des taux d'échecs thérapeutiques élevés et une amplification de la résistance aux FQ ont été observés dans certains pays^[3] chez des patients présentant une résistance à d'autres médicaments du STR.
- 3 - Pas de tuberculose pulmonaire (PTB) étendue :
 - pas de cavernes bilatérales ni de lésions étendues,
 - pas de caverne ou de lésions bilatérales chez les patients < 15 ans.
- 4 - Pas de TB extrapulmonaire (TBEP) sévère :
 - pas de TB miliaire, TB osseuse ou articulaire, TB du SNC ou TB péricardique,
 - pas de TBEP autre qu'une TB ganglionnaire (ganglions périphériques ou masse médiastinale isolée sans compression) chez les patients < 15 ans.
- 5 - Pas de grossesse ni d'allaitement pour le schéma contenant de l'éthionamide.

Composition du traitement

Encadré 10.2 – Schémas de 9 mois contenant de la bédaquiline

4 à 6Bdq_{<6>}-Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Lzd_{<2>}/5Lfx-Cfz-Z-E
ou
4 à 6Bdq_{<6>}-Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Eto/5Lfx-Cfz-Z-E

Ce guide recommande le schéma comprenant du linézolide (qui est un médicament du Groupe A) plutôt que le schéma comprenant de l'éthionamide.

Schéma 4 à 6Bdq_{<6>}-Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Lzd_{<2>}/5Lfx-Cfz-Z-E

- Bdq_{<6>} signifie que la bédaquiline est administrée pendant 6 mois (et non 4 mois). Cependant, celle-ci doit être prolongée jusqu'à 9 mois si la microscopie des crachats est positive au 4^e mois.
- Lzd_{<2>} signifie que le linézolide est administré pendant 2 mois (et non 4 mois).
- H^h est administré pendant 4 mois ou prolongé jusqu'à 6 mois si la microscopie des crachats est positive au 4^e mois.
- Lfx-Cfz-Z-E sont administrés pendant 9 mois ou prolongés jusqu'à 11 mois si la microscopie des crachats est positive au 4^e mois.

- La moxifloxacine (Mfx) à dose standard peut être utilisée à la place de la lévofloxacine.

En pratique, le patient reçoit :

Un schéma de 9 mois si microscopie négative à Mois 4 :

Médicaments	Phase d'attaque				Phase d'entretien				
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Mois									
Bdq									
Lfx-Cfz-Z-E									
H^h									
Lzd									

Un schéma de 11 mois si microscopie positive à Mois 4 :

Médicaments	Phase d'attaque						Phase d'entretien				
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11
Mois											
Bdq											
Lfx-Cfz-Z-E											
H^h											
Lzd											

Schéma 4 à 6Bdq_{<6>}-Lfx-Cfz-Z-E-H^h-Eto/5Lfx-Cfz-Z-E

- Bdq_{<6>} signifie que la bédaquiline est administrée pendant 6 mois (et non 4 mois). Cependant, celle-ci doit être prolongée jusqu'à 9 mois si la microscopie des crachats est positive au 4^e mois.
- H^h-Eto sont administrés pendant 4 mois ou prolongés jusqu'à 6 mois si la microscopie des crachats est positive au 4^e mois.
- Lfx-Cfz-Z-E sont administrés pendant 9 mois ou prolongés jusqu'à 11 mois si la microscopie des crachats est positive au 4^e mois.
- La Mfx à dose standard peut être utilisée à la place de la Lfx.

En pratique, le patient reçoit :

Un schéma de 9 mois si microscopie négative à Mois 4 :

Médicaments	Phase d'attaque				Phase d'entretien				
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Mois									
Bdq									
Lfx-Cfz-Z-E									
H^h-Eto									

Un schéma de 11 mois si microscopie positive à Mois 4 :

Médicaments	Phase d'attaque						Phase d'entretien				
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11
Mois											
Bdq											
Lfx-Cfz-Z-E											
H^h-Eto											

10.2.2 Schémas thérapeutiques longs

Éligibilité

Tous les patients atteints de TB-MDR/RR non éligibles aux STR (en conditions programmatiques ou de recherche opérationnelle).

Composition du traitement

Le schéma doit inclure un nombre minimum de médicaments probablement efficaces.

Encadré 10.3 – Nombre de médicaments probablement efficaces requis dans les LTR

Au moins 4 antituberculeux probablement efficaces dont :

- 3 du Groupe A
- 1 du Groupe B

Si cette combinaison optimale n'est pas réalisable :

Au moins 5 antituberculeux probablement efficaces, en incluant des médicaments des Groupes A et B en priorité, et en ajoutant un ou des médicament(s) du Groupe C pour totaliser au moins 5 antituberculeux.

Les LTR peuvent comporter plus de 5 médicaments antituberculeux si l'on n'est pas sûr de l'efficacité de certains médicaments.

En attendant les résultats d'un DST complet, les patients peuvent être traités avec :

- Un LTR individualisé, ou
- Un LTR empirique^a selon le profil de résistance connu.

Il peut être nécessaire de passer d'un LTR empirique à un LTR individualisé en fonction des derniers résultats de DST et/ou de l'évolution clinique au cours du traitement (p. ex. intolérance médicamenteuse, persistance d'une culture positive).

Schémas longs individualisés

Pour composer un LTR individualisé, il est recommandé de procéder par étapes.

Tableau 10.3 – Étapes pour composer un LTR

Étape 1	Utiliser les 3 médicaments du Groupe A sauf si résistance confirmée ou contre-indication.
	<p>1.1 - Lévofloxacine (Lfx) ou moxifloxacine (Mfx)</p> <ul style="list-style-type: none"> Utiliser Lfx (plutôt que Mfx) si le patient prend d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT. Moxifloxacine haute dose (Mfx^h) peut être utilisée : <ul style="list-style-type: none"> en cas de faible niveau de résistance aux FQ, mais pas comptée comme médicament probablement efficace^[1]. avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT uniquement si les options sont très limitées (évaluer les bénéfices/risques et discuter avec le patient). <p>1.2 - Bédacilline (Bdq)</p> <p>1.3 - Linézolide (Lzd)</p>
Étape 2	Ajouter 1 ou 2 médicament(s) du Groupe B sauf si résistance confirmée ou suspectée ou contre-indication.
	<p>2.1 - Clofazimine (Cfz) Utiliser Cfz plutôt que Cs ou Trd si possible (meilleur profil d'innocuité).</p> <p>2.2 - Cyclosérine (Cs) ou térazidone (Trd) Interchangeables et utilisées aux mêmes doses.</p>
Étape 3	Ajouter des médicaments du Groupe C si la combinaison de 3 médicaments du Groupe A et au moins 1 médicament du Groupe B n'est pas possible, pour totaliser 5 médicaments probablement efficaces.
	<p>3.1 - Délamanide (Dlm) Premier choix (sûr et pharmacorésistance encore limitée).</p> <p>3.2 - Médicaments de première ligne : éthambutol (E), pyrazinamide (Z)</p> <p>3.3 - Imipénème/cilastatine (Ipm/Cln) ou méropénème (Mpm)</p> <ul style="list-style-type: none"> Si pas d'autre option (coût élevé et difficulté d'administration). Toujours administré avec amoxicilline/acide clavulanique (Amx/Clv). Utiliser Mpm chez les patients < 15 ans ou ayant des antécédents d'épilepsie. <p>3.4 - Amikacine (Am) ou streptomycine (S)</p> <ul style="list-style-type: none"> Si pas d'autre option et si la sensibilité de la souche est confirmée. Utiliser Am plutôt que S. Utiliser S si Am non disponible ou souche résistante à Am. <p>3.5 - Ethionamide (Eto) ou prothionamide (Pto) Interchangeables et utilisés aux mêmes doses.</p> <p>3.6 - Acide (ou sodium) para-aminosalicylique (PAS)</p> <p>3.7 - Isoniazide haute dose (H^h) En cas de faible niveau de résistance à H, peut être utilisé mais pas compté comme médicament probablement efficace.</p>

Remarque : l'isoniazide à dose standard peut être administré chez un patient atteint de TB-RR si la sensibilité à l'isoniazide est documentée. Utilisé de cette manière, l'isoniazide peut être considéré comme un médicament probablement efficace.

Schémas longs empiriques

Tableau 10.4 – Exemples de schémas longs empiriques lors du traitement initial

Profils de résistance	Exemples
Groupes A et B probablement efficaces	18Lfx-Bdq-Lzd-Cfz Si Bdq contre-indiquée : 18Lfx-Lzd-Cfz-Cs-Dlm Si Lzd contre-indiqué : 18Lfx-Bdq-Cfz-Cs-Dlm
FQ probablement pas efficaces Autres Groupes A et B probablement efficaces	18Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm-[Mfx ^h] ^(a) Si Bdq contre-indiquée : 18Lzd-Cfz-Cs-Dlm-Ipm/Cln

(a) La moxifloxacine à haute dose peut être utilisée mais pas comptée en cas de faible résistance aux FQ suspectée ou confirmée par DST.

Durée du traitement

Au moins 18 mois avec au moins 15 mois après conversion de la culture (pour la définition, voir [Chapitre 17](#)). Tous les médicaments doivent être pris pendant toute la durée du traitement s'ils sont bien tolérés^{[4][5]}.

Des résultats préliminaires suggèrent que l'arrêt de la bédacilline à 6 mois est associé à des taux élevés de réversion de la culture (pour la définition, voir [Chapitre 17](#)) chez les patients présentant une résistance à plusieurs médicaments ou des lésions pulmonaires étendues^[6]. Aucune toxicité n'a été signalée avec l'utilisation de la bédacilline pendant plus de 6 mois^{[2][4][7]}.

Les carbapénèmes sont couramment utilisés pendant 2 mois au moins après conversion de la culture. Lorsque le nombre de médicaments probablement efficaces inclus dans le schéma thérapeutique est limité, un carbapénème peut être nécessaire pendant toute la durée du traitement.

Notes

(a) Un schéma empirique est un schéma conçu pour traiter la plupart des patients d'une région en attendant les résultats complets du DST.

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>
2. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante* [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021. <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240006997>
3. du Cros P, Khamraev A, Tigay Z, et al. *Outcomes with a shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen from Karakalpakstan, Uzbekistan*. ERJ Open Res 2021; 7: 00537-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00537-2020>
4. endTB. *Bedaquiline and delamanid containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis*. 2018 Jul 13. <http://www.endtb.org/sites/default/files/2018-07/endTB%20interim%20analysis%20%2813%20July%202018%29.pdf>
5. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dù D, et al. French MDR-TB Management Group. *Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis*. Eur Respir J. 2017 Mar 22;49(3):1601799. <https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>
6. Hewison C, et al. *Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia*. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Jul 1;22(7):766-772. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0840>
7. endTB. *Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis*. 2018. Boston, MA.

10.3 Schémas thérapeutiques en conditions de recherche opérationnelle

Les patients atteints de TB-MDR/RR peuvent être traités en conditions de recherche opérationnelle avec des schémas thérapeutiques courts autres que les STR standards. Quels que soient les résultats de la recherche opérationnelle, ceux-ci doivent être communiqués car ils peuvent compléter ceux des essais cliniques.

10.3.1 Prérequis pour la recherche opérationnelle

Les conditions pour mener une recherche opérationnelle comprennent :

- Un protocole d'étude incluant un suivi post-traitement de 12 mois.
- Un protocole de traitement.
- Un processus de consentement du patient.
- Une approbation par un comité d'éthique et le ministère de la Santé.
- Un système de pharmacovigilance (core aDSM^a).

Des modèles de protocole d'étude sont disponibles auprès de l'Initiative mondiale pour la TB pharmacorésistante (GDI)^b et de l'OMS^c.

10.3.2 Schémas thérapeutiques à l'étude

Les schémas suivants sont des exemples de schémas standardisés qui peuvent être utilisés en conditions de recherche opérationnelle. Ces schémas ont été examinés par des comités scientifiques et sont actuellement testés dans des essais cliniques.

Pour les patients atteints de TB-MDR/RR sensibles aux FQ

- Les cinq schémas expérimentaux de l'essai endTB^[1] :
 - 9Bdq-Lzd-Mfx-Z
 - 9Bdq-Cfz-Lzd-Lfx-Z
 - 9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z
 - 9Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z
 - 9Dlm-Cfz-Mfx-Z
- Le schéma TB-PRACTECAL contenant de la clofazimine^[2] : 6Bdq-Pa-Lzd-Cfz (schéma BPaLC)

Pour les patients atteints de TB-MDR/RR résistants aux FQ

- Le schéma expérimental endTB-Q : 6 ou 9Bdq-Dlm-Lzd-Cfz^[3]
- Le schéma TB-PRACTECAL contenant de la clofazimine : 6Bdq-Pa-Lzd-Cfz (schéma BPaLC)

Notes

- (a) World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. WHO, Geneva, 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf;jsessionid=97A194C2FA7D78CF2E18BD60C8C6E3F7?sequence=1
- (b) Global Drug Initiative-StopTB Partnership: The Evaluation of Effectiveness and Safety of Novel Shorter Treatment Regimens for Multidrug-Resistant Tuberculosis Operational Research Protocol Template, May 2018. <http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/assets/documents/GDI%20OR%20generic%20protocol%20final.pdf>
- (c) World Health Organization. *ShORRT. (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) Research Package*. Version 4 June 2020. https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/shorrt-initiative/shorrt-generic-protocol-june2020_en.pdf?sfvrsn=df85f6c1_3

Références

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896685>

10.4 Situations particulières

10.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes ou en âge de procréer

Femmes enceintes

Il est recommandé de débiter un traitement immédiatement après le diagnostic. Pour le choix ou la composition du traitement, voir [Annexe 11](#). L'issue de la grossesse et toute anomalie congénitale chez le nouveau-né doivent être documentées.

Femmes allaitantes

L'utilisation de lait maternisé est recommandée car de nombreux antituberculeux de deuxième ligne doivent être évités chez la femme allaitante ([Annexe 11](#)). Les bénéfices et les risques doivent être expliqués à la mère. Le lait maternisé, l'eau propre, le combustible pour faire bouillir l'eau et l'équipement nécessaire (réchaud, casserole et biberons) doivent être fournis à la mère, ainsi que des instructions pour la préparation et l'utilisation du lait maternisé. Si le lait maternisé ne peut pas être utilisé en toute sécurité, il est préférable que le nourrisson soit nourri au sein.

Si la mère a un frottis de crachats positif, le contact mère-enfant doit être maintenu mais limité. Des mesures appropriées de prévention et contrôle de l'infection doivent être prises pendant le contact. Les soins de l'enfant doivent être majoritairement confiés aux membres de la famille jusqu'à ce que la mère ait un frottis négatif.

Femmes en âge de procréer

Un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement. Il doit être renouvelé au cours du traitement si nécessaire. Une contraception très efficace (p. ex. un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif) doit être proposée au début du traitement.

10.4.2 Enfants et adolescents

Compte tenu de la gravité de la TB-MDR/RR, aucun antituberculeux n'est contre-indiqué (sauf le prétéomanide, en attendant des données sur la posologie appropriée)^[1]. En général, les enfants et adolescents tolèrent bien les antituberculeux de deuxième ligne. Ils doivent être traités sans délai en fonction du profil de résistance du cas index lorsque le DST n'est pas disponible (p. ex. TB diagnostiquée cliniquement, TBEP).

Les enfants et adolescents doivent recevoir un STR lorsqu'ils sont éligibles, toutefois, les schémas BPALM et BPAL ne sont pas recommandés chez les patients de moins de 14 ans.

Chez les enfants atteints de TB non sévère, la durée du LTR peut, en général, être inférieure à 18 mois^[2]. Certains experts suggèrent qu'elle pourrait également être inférieure à 18 mois en cas de TB sévère^[3].

10.4.3 Malnutrition ou risque de malnutrition

Voir [Chapitre 9](#).

10.4.4 Tuberculose extrapulmonaire

Certaines formes de TBEP ne sont pas éligibles aux STR ([Section 10.2.1](#)) et doivent être traitées avec un LTR comme décrit [Section 10.2.2](#).

En cas de TB du SNC, tenir compte de la pénétration du médicament dans le SNC.

Tableau 10.5 – Choix des médicaments pour une TB du SNC^{[4][5][6]}

Médicaments	Pénétration dans le SNC
Groupe A	Fluoroquinolones et linézolide : bonne pénétration dans le SNC. Bédaquiline : données limitées ; peut être utilisée mais pas comptée.
Groupe B	Cyclosérine : bonne pénétration dans le SNC. Clofazimine : données limitées ; peut être utilisée mais pas comptée.
Groupe C	Pyrazinamide, carbapénèmes, thionamides et isoniazide à haute dose : bonne pénétration dans le SNC. Délamanide : données limitées ; peut être utilisé mais pas compté. Ethambutol et PAS : faible pénétration dans le SNC. Aminosides : meilleure pénétration si inflammation méningée.
Autres	Prétéomanide : pas de données.

Si le schéma thérapeutique contient un carbapénème, préférer le méropénème chez les patients atteints de méningite tuberculeuse (le risque de convulsions est plus faible qu'avec l'imipénème/cilastatine).

10.4.5 Diabète

La TB peut déséquilibrer la glycémie chez les patients diabétiques^[7]. Il est donc nécessaire de renforcer la surveillance de la glycémie chez ces patients.

Les antituberculeux peuvent exacerber les complications du diabète (p. ex. neuropathie périphérique). Éviter de prescrire éthambutol ou linézolide en cas de rétinopathie diabétique préexistante.

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

10.4.6 Insuffisance rénale

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

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

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414329/retrieve>
2. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414329/retrieve>
3. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. *Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide*. Boston, USA. November 2021, Fifth edition. http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2022/04/DRTB-Field-Guide-2021_v5.1.pdf
4. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>
5. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L, et al. *Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):6297–301. <https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14>
6. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA, et al. *Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3244–53. <https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>
7. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2011). *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44698/9789241502252_eng.pdf?sequence=1

10.5 Traitements adjuvants

10.5.1 Prophylaxie par la pyridoxine

Administrer systématiquement de la pyridoxine (vitamine B₆) à tous les patients sous linézolide, cyclosérine ou téridizone, thionamides ou isoniazide à haute dose, afin de prévenir leurs effets neurotoxiques (voir Neuropathies périphériques, [Annexe 17](#)).

10.5.2 Corticothérapie

Voir [Chapitre 9](#).

10.6 Suivi des patients

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

Le suivi comprend :

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

Pour le calendrier des examens de suivi, voir [Annexe 15](#).

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

10.6.1 Consultations cliniques

Consultation initiale

L'évaluation comprend :

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

D'autres examens peuvent être nécessaires selon la composition du schéma prescrit ([Section 10.6.3](#)).

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

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

Consultations de suivi

Chaque consultation de suivi comprend :

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

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

- Une consultation toutes les semaines le premier mois, puis 1 semaine sur 2 le deuxième mois puis une fois par mois s'il n'y a pas de problème particulier.
- Des consultations supplémentaires peuvent être nécessaires en cas de comorbidités, effets indésirables graves ou multiples, grossesse, etc.

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

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

10.6.2 Tests bactériologiques

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

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

Tests initiaux

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

- TMR pour détecter *M. tuberculosis* et une résistance à la rifampicine, l'isoniazide et les fluoroquinolones.
- Examen microscopique de crachats.
- Culture et DST phénotypique (pDST) complet ou séquençage du génome.

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

Si des résultats de DST sont obtenus sur un échantillon prélevé plus de 2 à 3 semaines avant le début du traitement, en prélever un nouveau juste avant le début du traitement. Les nouveaux résultats sont considérés comme des résultats initiaux.

Tests de suivi

- Examen microscopique : tous les mois jusqu'à la fin du traitement. Bien que moins fiable que la culture, il fournit des résultats immédiats qui contribuent à évaluer la réponse au traitement.
- Culture : tous les mois jusqu'à la fin du traitement. La conversion ou la réversion des cultures sont des marqueurs indiquant si le traitement est efficace ou non.
- pDST complet (ou un séquençage du génome) : si culture positive au 4^e mois ou après.

- TMR : test Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs/ si Xpert MTB/XDR n'est pas disponible) si microscopie positive au 4^e mois ou après, pour détecter des mutations conférant des résistances qui n'étaient pas présentes au départ ([Chapitre 3](#)).

Tests de fin de traitement

Réaliser une culture et un examen microscopique à la fin du traitement afin de confirmer le résultat final du traitement ([Chapitre 17](#)).

Tests post-traitement

Pour les patients sous schéma BPaLM ou BPaL, une culture et un examen microscopique doivent être réalisés 6 et 12 mois après la fin du traitement afin de détecter une rechute.

10.6.3 Autres examens

Radiographie

Au départ, puis tous les 6 mois :

- Pulmonaire : pour les patients atteints de TBP
- Osseuse : pour les patients atteints de TB ostéoarticulaire ou du rachis.

Électrocardiogramme

Certains antituberculeux provoquent un allongement de l'intervalle QT qui augmente le risque d'arythmie ventriculaire potentiellement mortelle, y compris torsades de pointes (TdP)^[1].

Réaliser un électrocardiogramme (ECG) pour surveiller l'intervalle QT :

- Au départ chez tous les patients sous antituberculeux allongeant l'intervalle QT

Puis :

- Une fois par mois chez les patients :
 - prenant < 2 antituberculeux provoquant un allongement modéré ou sévère de l'intervalle QT,
 - prenant < 3 médicaments (antituberculeux et non antituberculeux) allongeant l'intervalle QT.
- Une fois par semaine pendant un mois puis une fois par mois chez les patients :
 - prenant ≥ 2 antituberculeux provoquant un allongement modéré ou sévère de l'intervalle QT,
 - prenant ≥ 3 médicaments (antituberculeux et non antituberculeux) allongeant l'intervalle QT,
 - présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de TdP :
 - antécédent de syncope, TdP ou syndrome du QT long congénital ;
 - insuffisance cardiaque non compensée, coronaropathie sévère, bradycardie ;
 - hypothyroïdie non traitée.

Si un allongement de l'intervalle QT est détecté, une surveillance plus étroite de l'ECG est nécessaire.

Pour la lecture de l'ECG, voir [Annexe 16](#).

Pour la conduite à tenir en cas d'allongement de l'intervalle QT, voir [Annexe 17](#).

Pour la liste des médicaments allongeant l'intervalle QT, voir [Annexe 19](#).

Dépistage rapide de la neuropathie périphérique

Pour les patients sous linézolide : dépistage rapide de la neuropathie périphérique (BPNS), au départ puis une fois par mois pour détecter une neuropathie périphérique ([Annexe 16](#)).

Tests visuels

Pour les patients sous médicaments ayant une toxicité oculaire : tests d'acuité visuelle et de vision des couleurs (test d'Ishihara), au départ puis une fois par mois pour détecter les premiers signes de névrite optique.

Audiométrie

Pour les patients sous aminosides : au départ puis une fois par mois pour détecter une perte de l'audition. La surveillance est particulièrement importante chez l'enfant car une perte de l'audition dans l'enfance a des répercussions négatives sur le développement.

Numération-formule sanguine

Pour tous les patients : hémoglobine, globules rouges et blancs et plaquettes au départ puis si indiqué.

Pour les patients sous linézolide : toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois puis une fois par mois.

Pour les patients sous zidovudine (AZT) : une fois par mois pendant les 2 premiers mois puis si indiqué.

Tests de la fonction hépatique

Pour tous les patients : taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) au départ puis une fois par mois. Bilirubine si ASAT et ALAT élevés ou si indiqué.

Surveillance plus fréquente de la fonction hépatique en cas d'augmentation des ASAT/ALAT ou autres signes d'atteinte hépatique ou de facteurs de risque tels que l'hépatite B ou C.

Créatinine et potassium sériques

Pour tous les patients : au départ puis si indiqué (p. ex. insuffisance rénale).
Pour les patients sous aminosides : une fois par mois ou plus souvent si indiqué.

Clairance de la créatinine

Pour les patients insuffisants rénaux : au départ. Si < 30 ml/minute, la dose de certains antituberculeux doit être ajustée ([Annexe 12](#)).

Hémoglobine glyquée (HbA1c) et/ou glycémie (BGL)

Pour tous les patients : au départ pour détecter le diabète. Si un diabète est diagnostiqué, surveiller selon les protocoles standards.

VIH, hépatite B et C

Pour tous les patients dont le statut pour le VIH et les hépatites B et C n'est pas documenté au départ ; dépistage du VIH tous les 6 mois dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Les tests peuvent être répétés en cas d'exposition récente.

CD4 et charge virale

Pour les patients infectés par le VIH : au départ puis tous les 6 mois.

Thyréostimuline (TSH)

Pour les patients sous thionamides ou PAS : au départ puis tous les 3 mois.

Si une hypothyroïdie est diagnostiquée : 4 à 12 semaines après le début du traitement par lévothyroxine et après chaque ajustement de la dose de lévothyroxine, jusqu'à stabilisation, puis tous les 6 mois jusqu'à la fin du traitement antituberculeux ou du traitement par lévothyroxine.

Test de grossesse

Pour toutes les adolescentes et femmes en âge de procréer : au départ puis si indiqué.

Références

1. Roden DM. *Drug-induced prolongation of the QT interval*. New Engl J Med. 2004; 350: 1013-1022.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra032426>

10.7 Effets indésirables

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

Certains effets indésirables doivent être systématiquement prévenus (p. ex. la neuropathie périphérique).

La plupart des effets indésirables ne peuvent pas être prévenus mais peuvent être pris en charge avec un traitement symptomatique (p. ex. arthralgie due au pyrazinamide).

Certains effets indésirables ne peuvent pas être éliminés mais sont bénins (p. ex. décoloration de la peau due à la clofazimine). Les patients ont besoin d'être rassurés et soutenus pour tolérer ces effets indésirables, jusqu'à ce qu'ils disparaissent spontanément.

Certains effets indésirables peuvent être graves (p. ex. la névrite optique due au linézolide) et conduire à une réduction de la posologie ou à l'arrêt temporaire ou définitif du médicament.

Il peut être difficile de déterminer quel médicament est responsable d'un effet indésirable donné. Arrêter temporairement un médicament ou en réduire la dose peut contribuer à identifier le médicament responsable.

Les effets indésirables peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement. Les patients doivent être informés qu'ils peuvent ressentir ces effets et qu'ils doivent les signaler immédiatement au personnel médical. Les accompagnateurs DOT et les infirmiers doivent signaler rapidement les effets indésirables au clinicien. Seul le clinicien responsable peut modifier ou arrêter un traitement antituberculeux.

Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).

10.8 Adaptation et changement de traitement

10.8.1 Adaptation de traitement

Le clinicien peut effectuer une adaptation de traitement en cas d'effets indésirables graves ([Annexe 17](#)).

Sont considérées comme des adaptations de traitement :

- Pour BPALM et BPAL :
 - arrêt définitif du linézolide après le 4^e mois, ou
 - arrêt < 2 semaines consécutives ou < 4 semaines non consécutives d'un ou plusieurs médicaments ou de l'ensemble du traitement.
- Pour les schémas de 9 mois contenant de la bédaquiline :
 - arrêt temporaire d'un ou plusieurs médicaments ou de l'ensemble du traitement, ou
 - arrêt définitif de l'éthambutol ou du pyrazinamide pendant la phase d'entretien.
- Pour les LTR :
 - arrêt temporaire d'un ou plusieurs médicaments ou de l'ensemble du traitement, ou
 - changement d'une classe de médicaments (pas plus d'une) dans le schéma thérapeutique.

Pour un LTR, au moins 4 à 5 médicaments probablement efficaces ([Encadré 10.3](#)) sont nécessaires. Si l'un de ces médicaments doit être définitivement arrêté :

- pendant les 6 premiers mois, le schéma doit être modifié tout en maintenant le nombre requis de médicaments probablement efficaces ;
- après les 6 premiers mois, si l'état clinique du patient s'est amélioré et que les tests bactériologiques sont négatifs, le clinicien peut décider de poursuivre le traitement s'il comprend toujours au moins 3 médicaments du Groupe A et/ou B.

Ces modifications sont considérées comme des adaptations de traitement (et non des changements de traitement, voir [Section 10.8.2](#)) car elles ne répondent pas à la définition d'un « échec du traitement » ([Chapitre 17](#)).

10.8.2 Changement de traitement

Le changement de traitement est défini comme le passage d'un STR à un LTR ou d'un LTR à un nouvel LTR.

Un changement de traitement doit être effectué par le clinicien dans les circonstances suivantes^[1] :

- Apparition d'une nouvelle résistance après le début du traitement.
- Résistance non détectée au départ, quelle qu'en soit la raison.
- Pas de conversion bactériologique ou réversion bactériologique ([Chapitre 17](#)).
- Réponse clinique insuffisante au traitement chez les patients dont la TB :
 - n'est pas confirmée bactériologiquement (p. ex. TB miliaire, certaines formes de TBEP, enfants) ;
 - est confirmée bactériologiquement, lorsque la réponse bactériologique ne peut être évaluée ou que le résultat n'est pas concluant.
- Arrêt de médicament(s) dû à des effets indésirables graves^[2] :
 - Pour BPALM et BPAL :
 - arrêt définitif de la bédaquiline ou du prétomanide, ou
 - arrêt définitif du linézolide avant la fin du 4^e mois, ou
 - arrêt ≥ 2 semaines consécutives ou ≥ 4 semaines non consécutives de l'ensemble du traitement.
 - Pour les schémas de 9 mois contenant de la bédaquiline :
 - arrêt définitif de la bédaquiline, de la lévofloxacine/moxifloxacine, du linézolide, de l'éthionamide ou de la clofazimine, ou
 - arrêt définitif de l'éthambutol et du pyrazinamide simultanément.
 - Pour les LTR : changement d'au moins 2 classes de médicaments dans le schéma thérapeutique.

Remarque : pour le schéma BPALM, si la moxifloxacine doit être arrêtée, voir la note [Section 10.2.1](#).

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

Références

1. World Health Organization. *Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17-19 November 2020*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022195>
2. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>

10.9 Interruptions de traitement

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

Les interruptions d'un ou de plusieurs médicaments ou de l'ensemble du traitement peuvent provoquer l'apparition de nouvelles résistances.

De plus, en cas d'interruption de traitement, les médicaments à longue demi-vie, comme la bédaquiline ou la clofazimine, restent présents dans le sang pendant plusieurs mois. En pratique, c'est comme si le patient recevait bédaquiline et/ou clofazimine seule(s), ce qui amplifie le risque d'apparition de résistance à ces médicaments.

Les patients qui ont interrompu l'ensemble du traitement depuis 2 mois ou plus répondent à la définition des patients « perdus de vue » ([Chapitre 17](#)). Si le patient revient, réaliser de nouveaux tests bactériologiques (TMR, culture et pDST complet ou séquençage du génome) pour rechercher d'éventuelles nouvelles résistances ; débiter un nouveau schéma thérapeutique individualisé.

Pour les patients qui ont interrompu l'ensemble du traitement depuis 4 semaines ou plus mais depuis moins de 2 mois, réaliser de nouveaux tests bactériologiques comme ci-dessus. La suite du traitement dépend des résultats des TMR (en attendant les résultats complets des tests bactériologiques) et de l'état clinique du patient : nouveau schéma thérapeutique individualisé ou reprise du traitement avec rattrapage des doses manquées lors des interruptions pour terminer le traitement.

Pour les patients sous BPaLM/BPaL qui ont interrompu l'ensemble du traitement depuis 2 semaines ou plus, réaliser de nouveaux tests bactériologiques comme ci-dessus et débiter un nouveau schéma thérapeutique individualisé.

10.10 Chirurgie

La chirurgie est considérée comme un complément du traitement médicamenteux chez les patients atteints de TB-MDR/RR.

Elle peut être réalisée uniquement par des chirurgiens thoraciques entraînés, dans des unités chirurgicales spécialisées dotées d'excellents soins postopératoires. Ces unités doivent mettre en place des mesures strictes de prévention et contrôle des infections car la chirurgie thoracique, la ventilation mécanique et la kinésithérapie post-opératoire génèrent de grandes quantités d'aérosols.

Lorsque l'accès à la chirurgie est limité, celle-ci doit être envisagée en priorité pour les patients présentant une résistance à un grand nombre de médicaments et des lésions pulmonaires localisées.

La chirurgie peut être pratiquée précocement, lorsque la maladie est encore localisée (p. ex. à un lobe). La résection pulmonaire partielle (lobectomie ou résection cunéiforme) peut être efficace et sûre si elle est réalisée dans des conditions appropriées^{[1][2][3]}.

En début de traitement, il existe une « fenêtre » pendant laquelle la charge bacillaire diminue transitoirement sous la pression des antituberculeux (diminution des mycobactéries dans les frottis et/ou la culture). Cette fenêtre est le meilleur moment pour intervenir. Le pronostic est meilleur lorsque la résection est réalisée après conversion de la culture^{[1][2]}.

Il est recommandé de réaliser une culture du matériel de résection et un DST. Il pourra être nécessaire de modifier le traitement en fonction des résultats.

Références

1. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y, et al. *Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2016; 62(7):887–95.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw002>
2. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K, et al. *The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis. 2016; 16(1).
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>
3. World Health Organization. *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision*. Geneva. 2016.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>

10.11 Échec thérapeutique et soins palliatifs

Lorsqu'un traitement échoue, le résultat du traitement doit être enregistré en tant qu'« échec du traitement » ([Chapitre 17](#)).

Prélever un nouvel échantillon et débiter un nouveau schéma thérapeutique individualisé conçu selon les principes décrits [Section 10.2.2](#).

Lorsque le nombre minimum requis de médicaments probablement efficaces ne peut être atteint, l'utilisation d'antituberculeux en cours de développement et disponibles pour un usage compassionnel est encouragé ([Annexe 18](#)).

Lorsqu'aucune option thérapeutique ou nouveau schéma n'est possible, le patient peut poursuivre son traitement s'il est raisonnablement toléré ou bien le traitement peut être arrêté. La décision d'arrêter le traitement doit être prise après une évaluation minutieuse et une consultation avec le patient, la famille et l'équipe médicale. Les soins palliatifs le soutien nécessaire aux patients doivent être poursuivis.

Les soins palliatifs et de support font partie intégrante de la prise en charge des patients à tout moment de la maladie^{[1][2]}. Certains soins doivent être poursuivis après la guérison si le patient conserve des séquelles respiratoires importantes.

Les soins palliatifs et de support comprennent^[3] :

- Soulagement des symptômes respiratoires : oxygène en cas d'essoufflement ; corticoïdes (prednisolone) en cas d'insuffisance respiratoire sévère ; codéine pour aider à contrôler la toux.
- Identification, évaluation et traitement de la douleur : non opioïdes/opioïdes légers/opioïdes forts selon l'intensité de la douleur.
- Utilisation de tous les médicaments adjuvants nécessaires.
- Soutien nutritionnel pour les patients dénutris.
- Soins pour améliorer le confort et prévenir les complications chez les patients très affaiblis ; changements réguliers de position chez les patients alités pour prévenir les escarres de décubitus ; maintien de l'hygiène corporelle et buccale pour améliorer le confort du patient et prévenir les infections cutanées.
- Prise en charge d'une anxiété ou dépression (due à la maladie prolongée, la séparation d'avec la famille, les conditions de vie difficiles, etc.) ; soutien à l'entourage familial si besoin.

Proposer des soins à domicile aux familles qui ont besoin d'aide. Réserver des chambres d'hospitalisation pour les patients en fin de vie s'ils ne peuvent être pris en charge à domicile.

Références

1. World Health Organization. *Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers*. Geneva; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250584/9789241565417-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Hughes, J. Snyman, L. *Palliative care for drug-resistant tuberculosis: when new drugs are not enough*. *The Lancet Respiratory Medicine*. Volume 6, Issue 4, P251-252, April 01, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30066-3)
3. World Health Organization. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva; 2014. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/pdf/Bookshelf_NBK247420.pdf

Chapitre 11 : Traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide

[11.1 Introduction](#)

[11.2 Standard treatment regimen](#)

[11.3 Autres schémas thérapeutiques](#)

[11.4 Situations particulières](#)

[11.5 Traitements adjuvants](#)

[11.6 Suivi des patients](#)

[11.7 Effets indésirables](#)

[11.8 Adaptation et changement de traitement](#)

[11.9 Interruptions de traitement](#)

Mise à jour : Octobre 2023

11.1 Introduction

Le traitement de la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide (TB-Hr) est indiqué chez les enfants et adultes atteints de TB pulmonaire (TBP) et extrapulmonaire (TBEP) lorsque :

- La sensibilité à la rifampicine est confirmée par un test de sensibilité aux médicaments (DST) et la résistance à l'isoniazide est confirmée par un DST, ou
- La sensibilité à la rifampicine est confirmée par un DST et une résistance à l'isoniazide est fortement suspectée (c.-à-d. contact familial ou proche d'un patient atteint de TB-Hr confirmée), en attendant les résultats du DST pour l'isoniazide, ou si la sensibilité à l'isoniazide ne peut pas être testée.

Les patients atteints de TB-Hr doivent recevoir le schéma thérapeutique standard de la TB-Hr^{[1][2]} lorsque :

- La sensibilité aux fluoroquinolones est confirmée
- et, si possible,
- La sensibilité au pyrazinamide est confirmée.

Remarques :

- La résistance aux fluoroquinolones peut être détectée en même temps que la résistance à l'isoniazide par un test moléculaire rapide (Xpert MTB/XDR).
- La résistance au pyrazinamide est détectée par des tests plus complexes (DST phénotypique ou Genoscholar PZA-TB II) qui ne peuvent pas toujours être réalisés ou dont les résultats ne sont pas disponibles en début de traitement.
- La sensibilité à l'éthambutol ne peut être confirmée car il n'existe pas de DST fiable.

En cas de résistance additionnelle, contre-indication ou intolérance aux fluoroquinolones et/ou au pyrazinamide, d'autres schémas thérapeutiques doivent être envisagés.

Références

1. Fregonese F et al. *Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis*. Lancet Respir Med. 2018 Apr;6(4):265-275.
2. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. Geneva; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>

11.2 Standard treatment regimen

Encadré 11.1 – Composition du schéma standard contre la TB-Hr

6(HRZE)-Lfx

Bien qu'il n'y ait pas de données sur les conséquences de la prise d'isoniazide malgré la résistance à ce médicament, l'association à doses fixes (HRZE) est utilisée par commodité pour le patient car aucune association à doses fixes (RZE) n'est actuellement disponible.

L'association (HRZE) est administrée aux mêmes doses que pour la phase d'attaque du traitement d'une TB pharmacosensible (TB-DS).

Chez les enfants < 23 kg, l'éthambutol doit être administré avec l'association à doses fixes (HRZ). Voir [Annexe 13](#).

La lévofloxacine est préférée à la moxifloxacine dans le schéma standard de la TB-Hr (meilleur profil d'innocuité). De plus, la rifampicine réduit les concentrations plasmatiques de la moxifloxacine^[1].

Une prolongation du traitement peut être envisagée au cas par cas chez les patients présentant des cavernes pulmonaires ou un frottis de crachats toujours positif après la fin du 2^e mois. Toutefois, avant de prolonger le traitement, il faut avoir exclu l'apparition d'une résistance à la rifampicine, aux fluoroquinolones (et si possible au pyrazinamide).

Si une résistance à l'isoniazide est détectée alors que le patient a déjà débuté un traitement contre la TB-DS, réaliser un nouveau test moléculaire rapide (TMR) pour exclure l'apparition d'une résistance à la rifampicine. Une fois la sensibilité à la rifampicine confirmée, changer pour un schéma complet standard de 6 mois contre la TB-Hr.

Références

1. Naidoo A, Naidoo K, McIlleron H, Essack S, Padayatchi N. *A Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis*. J Clin Pharmacol. 2017 Nov;57(11):1369-1386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663285/pdf/nihms879749.pdf>

11.3 Autres schémas thérapeutiques

Il n'y a pas de recommandations fondées sur des preuves pour les patients atteints de TB-Hr présentant une résistance additionnelle. Les schémas suivants sont des exemples qui peuvent être utilisés en conditions de recherche opérationnelle. Pour plus d'informations sur les conditions de recherche opérationnelle, voir [Chapitre 10](#).

11.3.1 Résistance additionnelle à la lévofloxacine

Encadré 11.2 – Composition du schéma contre la TB-Hr résistante à la lévofloxacine

6RZE-Lzd

Pour éviter l'association isoniazide-linézolide (majoration du risque de neuropathie périphérique), ne pas utiliser l'association à doses fixes (HRZE).

- Si le linézolide est arrêté en raison d'effets indésirables :
 - avant la fin du 4^e mois : le remplacer par le délamanide jusqu'à la fin du traitement.
 - après la fin du 4^e mois : en fonction de l'évolution clinique et bactériologique, déterminer au cas par cas s'il est préférable de poursuivre le schéma RZE seul ou de remplacer le linézolide par le délamanide jusqu'à la fin du traitement.
- Si le linézolide est contre-indiqué, utiliser le schéma 6RZE-Dlm.

11.3.2 Résistance additionnelle au pyrazinamide

Encadré 11.3 – Composition du schéma contre la TB-Hr résistante au pyrazinamide

4RE-Lfx-Lzd/2RE-Lfx

- Si le linézolide est arrêté en raison d'effets indésirables avant la fin du 4^e mois : le remplacer par le délamanide jusqu'à la fin du traitement.
- Si le linézolide est contre-indiqué, utiliser le schéma 6RE-Lfx-Dlm.

11.3.3 Résistance additionnelle à la lévofloxacine et au pyrazinamide

Encadré 11.4 – Composition du schéma contre la TB-Hr résistante à la lévofloxacine et au pyrazinamide

6RE-Lzd-Dlm

11.4 Situations particulières

11.4.1 Femmes enceintes ou allaitantes ou en âge de procréer

Femmes enceintes ou allaitantes

- Il n'existe pas de données sur l'innocuité des schémas thérapeutiques contre la TB-Hr chez les femmes enceintes ou allaitantes. L'OMS recommande le schéma 6(HRZE)^[1].
Toutefois, il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation de la lévofloxacine. Chez les patientes atteintes de TB sévère (p. ex. lésions ou cavernes pulmonaires étendues ou bilatérales, TB miliaire ou du système nerveux central), le schéma standard peut être envisagé.
- Pour la prévention des neuropathies périphériques dues à l'isoniazide et des troubles de la coagulation dus à la rifampicine, voir [Chapitre 9](#).

Femmes en âge de procréer

- Chez les femmes sous contraception, la rifampicine diminue l'efficacité des implants et des contraceptifs oraux : utiliser un dispositif intra-utérin ou un progestatif seul injectable, tout au long du traitement antituberculeux.
- Pour les femmes qui ne prennent pas de contraception, un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement. Il doit être renouvelé au cours du traitement si nécessaire. Une contraception efficace (voir ci-dessus) doit être proposée au début du traitement.

11.4.2 Malnutrition ou risque de malnutrition

Voir [Chapitre 9](#).

11.4.3 Diabète

La TB peut déséquilibrer la glycémie chez les patients diabétiques^[2]. Il est nécessaire de renforcer la surveillance de la glycémie chez ces patients.

Les antituberculeux peuvent exacerber les complications du diabète (p. ex. la neuropathie périphérique). Éviter l'éthambutol et le linézolide en cas de rétinopathie diabétique préexistante. La rifampicine peut réduire l'effet des sulfonyles (p. ex. glibenclamide, gliclazide). En revanche, les antituberculeux de première ligne n'ont pas d'interactions avec la metformine.

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

11.4.4 Insuffisance rénale

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

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

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*. Geneva; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>
2. World Health Organization & International Union against Tuberculosis and Lung Disease. (2011). *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44698/9789241502252_eng.pdf?sequence=1

11.5 Traitements adjuvants

11.5.1 Prophylaxie par la pyridoxine

- La prophylaxie par la pyridoxine (vitamine B₆) est indiquée chez les patients sous isoniazide à risque de neuropathie périphérique, c.-à-d. les femmes enceintes ou allaitantes et les patients infectés par le VIH, alcooliques chroniques, malnutris, diabétiques, ou souffrant de maladie hépatique chronique ou d'insuffisance rénale.
- Tous les patients sous linézolide doivent recevoir de la pyridoxine.

Pour plus d'informations, voir Neuropathies périphériques, [Annexe 17](#).

11.5.2 Corticothérapie

Voir [Chapitre 9](#).

11.6 Suivi des patients

Le suivi clinique, bactériologique et radiologique du patient est le même que pour le patient sous traitement de la TB-DS ([Chapitre 9](#)),

- Si, alors que le patient a déjà débuté le schéma standard contre la TB-Hr :
 - une résistance aux fluoroquinolones est détectée : réaliser un nouveau TMR pour exclure l'apparition d'une résistance à la rifampicine,
 - une résistance au pyrazinamide est détectée : réaliser un nouveau TMR pour exclure l'apparition d'une résistance à la rifampicine ou aux fluoroquinolones.
- Le suivi biologique est renforcé et inclus les tests suivants :
 - Patients sous pyrazinamide : tests de la fonction hépatique au départ puis une fois par mois (risque d'hépatotoxicité en cas d'utilisation prolongée du pyrazinamide).
 - Patients sous éthambutol : test d'Ishihara ([Annexe 16](#)) et test d'acuité visuelle au départ puis une fois par mois (risque de toxicité visuelle en cas d'utilisation prolongée d'éthambutol).
 - Patients sous linézolide :
 - Numération-formule sanguine au départ puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois puis une fois par mois.
 - Dépistage des neuropathies périphériques (BPNS, [Annexe 16](#)) au départ puis une fois par mois.
 - Test d'Ishihara ([Annexe 16](#)) et test d'acuité visuelle au départ puis une fois par mois.

11.7 Effets indésirables

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

- En cas d'effets indésirables mineurs, les médicaments ne doivent pas être arrêtés. Un soutien et un traitement symptomatique suffisent en général.
- En cas d'effets indésirables majeurs, il peut être nécessaire d'adapter le traitement.

Tableau 11.1 – Principaux effets indésirables et médicaments probablement responsables

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

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

11.8 Adaptation et changement de traitement

11.8.1 Adaptation du traitement

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

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

11.8.2 Changement de traitement

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

- Un traitement de la TB-DS si le traitement de la TB-Hr a été débuté avant de recevoir le résultat du DST pour l'isoniazide et que celui-ci montre une sensibilité à l'isoniazide.
- Un traitement de TB multirésistante ou résistante à la rifampicine (TB-MDR/RR, [Chapitre 10](#)) dans les circonstances suivantes^[1] :
 - Apparition d'une nouvelle résistance à la rifampicine après le début du traitement.
 - Résistance à la rifampicine non détectée au départ, quelle qu'en soit la raison.
 - Pas de conversion bactériologique ou réversion bactériologique ([Chapitre 17](#)).
 - Réponse clinique insuffisante au traitement chez les patients dont la TB :
 - n'est pas confirmée bactériologiquement (p. ex. TB miliaire, certaines formes de TBEP, enfants) ;
 - est confirmée bactériologiquement, lorsque la réponse bactériologique ne peut être évaluée ou que le résultat n'est pas concluant.

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

Références

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

11.9 Interruptions de traitement

Les interruptions de traitement peuvent provoquer l'apparition de nouvelles résistances.

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

Les patients qui ont interrompu l'ensemble du traitement depuis 2 mois ou plus répondent à la définition des patients « perdus de vue » ([Chapitre 17](#)).

Pour la prise en charge des patients qui ont interrompu le traitement, voir [Chapitre 9](#).

Chapitre 12 : Co-infection tuberculose et VIH

[12.1 Consultation de dépistage du VIH](#)

[12.2 Traitement concomitant de la tuberculose et de la co-infection par le VIH](#)

[12.3 Interactions et toxicités additionnelles des antituberculeux et antirétroviraux](#)

[12.4 Prévention des infections opportunistes](#)

[12.5 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire](#)

[12.6 Suivi des patients](#)

Mise à jour : Mars 2023

12.1 Consultation de dépistage du VIH

En cas d'infection tuberculeuse latente (ITL) ou de tuberculose (TB) active présumée ou confirmée, il est recommandé de réaliser une consultation et un test de dépistage du VIH lorsque le statut du patient pour le VIH n'est pas connu.

Le test VIH est réalisé à l'issue de la consultation sauf si la personne le refuse explicitement.

12.2 Traitement concomitant de la tuberculose et de la co-infection par le VIH

12.2.1 Tuberculose active

Chez tous les patients infectés par le VIH, le traitement de la TB active doit débuter en premier.

Le traitement antirétroviral (TARV) doit débuter dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement de la TB, sauf en cas de méningite tuberculeuse.

En cas de méningite tuberculeuse, la mise en route précoce du TARV est associée à un risque accru d'effets indésirables graves. Le TARV doit être débuté 4 à 8 semaines après le début du traitement de la TB^[1].

Tableau 12.1 – TARV de première ligne en cas de TB active et co-infection par le VIH^[2]

ABC : abacavir ; AZT : zidovudine ; DTG : dolutégravir ; EFV : efavirenz ; FTC : emtricitabine ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; RAL : raltégravir ; TDF : tenofovir disoproxil fumarate ; 3TC : lamivudine

Patients	Premier choix	Principales alternatives
Nouveau-nés	AZT + 3TC + RAL ^(a)	AZT + 3TC + LPV/r ^{(b)(c)}
Enfants	ABC + 3TC + DTG ^(a)	Si DTG pédiatrique non disponible : ABC + 3TC + LPV/r ^(c) ABC + 3TC + RAL ^(d)
Adolescents et adultes Femmes enceintes ou en âge de procréer	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV ABC + 3TC + DTG AZT + 3TC + EFV

(a) Doubler la dose de DTG et de RAL chez les patients sous rifampicine.

(b) Le LPV/r en formulation pédiatrique peut être administré à partir de l'âge de 2 semaines.

(c) Ne pas utiliser le LPV/r chez les enfants sous bédaquiline. Ajuster la dose de LPV/r chez les nouveau-nés et enfants sous rifampicine.

(d) Utiliser le RAL uniquement si la formulation pédiatrique du LPV/r n'est pas disponible.

12.2.2 Infection tuberculeuse latente

En cas d'infection tuberculeuse latente (ITL) chez un patient qui n'est pas encore sous TARV, l'initiation de TARV a la priorité sur l'initiation du traitement de l'ITL. Voir [Chapitre 16](#).

Références

1. World Health Organization. *Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1336192/retrieve>
2. World Health Organization. *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens*. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1238289/retrieve>

12.3 Interactions et toxicités additionnelles des antituberculeux et antirétroviraux

Certaines associations d'antituberculeux et d'ARV sont contre-indiquées ou doivent être évitées ou nécessitent un ajustement de la dose, soit des antituberculeux, soit des ARV. Pour plus d'informations, voir [Annexe 19](#).

Remarque : il existe des interactions et toxicités additionnelles entre les antituberculeux et des médicaments autres que les ARV. Par exemple, la rifampicine réduit de 25% les concentrations plasmatiques du fluconazole. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de fluconazole. À l'inverse, le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de la rifabutine et il faut surveiller l'apparition de signes de toxicité de la rifabutine^[1]. Si les patients sous antituberculeux prennent d'autres médicaments que les ARV, le clinicien doit s'informer des potentielles interactions et toxicités additionnelles.

Références

1. European Medical Agency. *Fluconazole: Summary of Product Characteristics*. 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diflucan-article-30-referral-annex-iii_en.pdf

12.4 Prévention des infections opportunistes

Pendant le traitement de la TB, le traitement préventif par le cotrimoxazole (TPC) doit être débuté ou poursuivi afin de prévenir les infections courantes et opportunistes.

12.5 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé à la TB (TB-IRIS) peut apparaître chez un patient sous traitement antirétroviral (TARV) et/ou antituberculeux. Il se traduit par l'apparition ou l'aggravation de signes et symptômes de TB liée à la restauration du système immunitaire sous l'effet du TARV.

Les signes et symptômes les plus courants du TB-IRIS sont : fièvre, adénopathies, infiltrats pulmonaires, épanchement pleural, détresse respiratoire, signes neurologiques^[1].

Le TB-IRIS survient dans deux circonstances :

- TB-IRIS paradoxal : le diagnostic de TB active est posé, le patient débute un traitement antituberculeux, suivi d'un TARV et les signes et symptômes de TB s'aggravent.
- TB-IRIS « révélateur » (*unmasking TB-IRIS*) : la TB est passée inaperçue, le patient débute un TARV puis présente des signes et symptômes de TB.

Le TB-IRIS est plus fréquent lorsque le taux de CD4 est bas. Il survient en général dans les 3 mois qui suivent le début du TARV, le plus souvent au cours du premier mois^[2].

Penser aux diagnostics différentiels suivants avant de poser un diagnostic de TB-IRIS :

- Apparition d'une infection opportuniste
- Autre infection révélée après reconstitution immunitaire due au TARV
- Échec du traitement dû à une pharmacorésistance

Le TB-IRIS est considéré comme sévère si le patient présente des signes neurologiques, une détresse respiratoire ou si son état nécessite une hospitalisation ou des soins ambulatoires fréquents.

Le traitement du TB-IRIS sévère repose sur les corticoïdes (sauf en cas de sarcome de Kaposi ou de méningite à cryptocoque pour lesquels les corticoïdes sont contre-indiqués).

Les patients sous corticoïdes doivent être surveillés pour détecter l'apparition de toutes autres infections opportunistes.

Chez les patients qui ne présentent pas de forme sévère, le traitement repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En cas de TB-IRIS révélateur d'une TB active, un traitement antituberculeux doit être débuté rapidement.

Le TARV ne doit être interrompu que si l'IRIS met en jeu le pronostic vital.

Tableau 12.2 – Traitement symptomatique du TB-IRIS

TB-IRIS	Traitement
Sévère	prednisolone PO Enfant et adulte : 1,5 mg/kg une fois par jour (2 semaines) puis 0,75 mg/kg une fois par jour (2 semaines) ^[3]
Non sévère	ibuprofène PO pour la durée la plus courte possible Enfant de plus de 3 mois : 5 à 10 mg/kg 3 à 4 fois par jour (max. 30 mg/kg par jour) Enfant de 12 ans et plus et adulte : 200 à 400 mg 3 à 4 fois par jour (max. 1200 mg par jour)

Références

1. M. Lanzafame, S. Vento. *Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome*. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, Volume 3, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.002>
2. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 5 : prise en charge de la tuberculose chez les enfants et les adolescents [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240046832>
3. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C et al. *Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. Aids, 24(15), 2381–2390 (2010). [PubMed: 20808204]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940061/>

12.6 Suivi des patients

Pour un traitement de TB pharmacosensible, voir [Chapitre 9](#).

Pour un traitement de TB multirésistante ou résistante à la rifampicine, voir [Chapitre 10](#).

Pour un traitement de TB résistante à l'isoniazide, voir [Chapitre 11](#).

Chapitre 13 : Adhérence au traitement antituberculeux

[13.1 Introduction](#)

[13.2 Modèles de délivrance du traitement](#)

[13.3 Facteurs influençant l'adhérence](#)

[13.4 Éducation thérapeutique et soutien aux patients](#)

Mise à jour : Janvier 2022

13.1 Introduction

On parle de bonne adhérence lorsque le patient suit le traitement tel qu'il lui a été prescrit. Afin d'optimiser les chances de guérison, il est fondamental que le patient comprenne et accepte le traitement et soit motivé pour l'entreprendre et le poursuivre jusqu'à son terme. Une bonne connaissance des posologies, de la durée du traitement, des modalités de suivi clinique et des effets indésirables fréquents, aide le patient à suivre le traitement prescrit.

Le suivi inadéquat ou irrégulier ou l'interruption prématurée du traitement contre la tuberculose (TB) peut entraîner un échec thérapeutique ou une rechute et contribuer au développement de résistances qui compliquent les traitements ultérieurs et réduisent les chances de guérison.

13.2 Modèles de délivrance du traitement

13.2.1 Traitement auto-administré

Le traitement auto-administré (SAT) est pris par le patient de manière autonome, sans supervision quotidienne. Le patient se rend à intervalles réguliers (p. ex. une fois par mois) dans une structure de santé afin d'y recevoir médicaments, soutien et éducation thérapeutique. Des rappels envoyés sur le téléphone mobile du patient peuvent être envisagés pour renforcer l'adhérence.

13.2.2 Traitement directement observé

Dans certains cas, le traitement est directement observé (DOT) c.-à-d. dispensé quotidiennement, sous observation directe de la prise par un tiers.

Le DOT peut être organisé :

- Au sein des structures de santé : dans ce modèle, le DOT est centralisé ; la supervision du traitement est assurée par le personnel de santé.
- En dehors des structures de santé (DOT communautaire ou DOT à domicile) : dans ce modèle, le DOT est décentralisé et réalisé en général par des « accompagnateurs DOT » formés, supervisés et rémunérés.
Pour les rôles et responsabilités des accompagnateurs DOT, voir [Annexe 20](#).
- À distance (traitement observé par vidéo ou VOT) : une connexion internet sécurisée et une application sur téléphone mobile ou ordinateur est utilisée pour superviser à distance la prise du traitement.

Le DOT demande de nombreuses ressources et peut être contraignant pour le patient. Le DOT communautaire ou à domicile et le VOT demandent moins de ressources (humaines et transports) et peuvent être plus commodes pour les patients.

Encadré 13.1 – Modèles recommandés de délivrance du traitement

TB pharmacosensible (TB-DS)

- Il n'a pas été démontré que le DOT améliore les résultats du traitement par rapport au SAT pour la TB-DS dans des essais contrôlés^[1].
- Lorsqu'il n'y a pas de facteurs compliquant l'adhérence, le traitement doit être auto-administré et s'accompagner d'un soutien adéquat au patient.
- Il existe des situations dans lesquelles le DOT peut être préféré :
 - Patients ayant des troubles mentaux ou difficultés sociales majeures (p. ex. sans abris) et tous patients dans l'incapacité de suivre le traitement par eux-mêmes ;
 - Personnes en détention (risque de trafic ou vol des médicaments).

TB pharmacorésistante (TB-DR)

- Compte tenu de l'absence d'associations à dose fixe (ADF) pour la TB-DR, de la longueur du traitement, des effets indésirables des médicaments et du manque d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec du traitement, les patients ont en général besoin d'un soutien renforcé.
- Si le DOT est jugé utile, le DOT à domicile ou le VOT sont préférés au DOT dans une structure de santé^[2]. Des stratégies combinées peuvent être nécessaires pour certains patients.

Infection tuberculeuse latente (ITL)

- Le traitement de l'ITL peut être auto-administré.
- Le DOT peut être envisagé pour les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité légère au cours d'un traitement par des schémas thérapeutiques contenant HP. Toutefois, le SAT peut être poursuivi si les patients sont en mesure de consulter rapidement un médecin si cet effet indésirable devait se reproduire.

Références

1. Karumbi, J. and P. Garner. *Directly observed therapy for treating tuberculosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(5): p. CD003343. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>
2. Williams et al. *Community-based management versus traditional hospitalization in treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Global Health Research and Policy (2016) 1:10. <https://doi.org/10.1186/s41256-016-0010-y>

13.3 Facteurs influençant l'adhérence

Plusieurs facteurs, liés au patient, au traitement, ou à l'environnement thérapeutique, peuvent avoir une influence sur l'adhérence. S'il n'est pas toujours possible d'agir sur chacun de ces facteurs, il est au moins possible de contrôler les facteurs liés au traitement lui-même et à l'environnement thérapeutique.

13.3.1 Facteurs liés au patient

Une discussion avec le patient doit avoir lieu avant le début du traitement puis à chaque contact. L'objectif est d'identifier et anticiper les obstacles à l'adhérence thérapeutique. Les obstacles peuvent être :

- Facteurs socio-économiques (responsabilités professionnelles et familiales, coûts liés au traitement, baisse de revenu liée à la maladie, etc.) ;
- Facteurs psychologiques (sentiment de honte, crainte de la stigmatisation ou de la marginalisation, incertitude quant à l'avenir, croyances sur la maladie et son traitement, etc.) ;
- Handicap physique ou mental ;
- Manque de connaissances sur la maladie et son traitement ;
- Perception de la maladie et du traitement (un patient peut abandonner le traitement parce que son état s'améliore, ou au contraire parce qu'il ne s'améliore pas, ou en raison d'une expérience difficile lors d'un traitement antérieur, etc.).

Les solutions dépendent du contexte et du problème du patient et doivent être recherchées au cas par cas.

13.3.2 Facteurs liés au traitement

- La simplicité du traitement améliore l'adhérence. L'utilisation d'ADF simplifie le traitement en réduisant le nombre de comprimés. De plus, les ADF évitent l'oubli d'un ou plusieurs médicaments prescrits.
- Les effets indésirables peuvent conduire les patients à interrompre leur traitement. Ils doivent être détectés et pris en charge rapidement.

13.3.3 Facteurs liés à l'environnement thérapeutique

- Pour garantir un accès le plus large possible au traitement, le diagnostic, le suivi médical et les médicaments doivent être gratuits (antituberculeux, médicaments utilisés pour traiter les effets indésirables et les comorbidités, soins de santé mentale).
- La relation entre patients et soignants influence l'adhérence. Les patients sont plus à même de coopérer et de suivre des conseils des soignants s'ils leur font confiance. Les patients sont plus à l'aise pour poser des questions et exposer leurs préoccupations. Il en va de même avec les accompagnateurs DOT.
- Dans les structures de santé, l'accueil des patients est essentiel. La confidentialité des informations personnelles, médicales, administratives et sociales doit être assurée. Les temps d'attente (diagnostic ou visites de suivi) doivent être raisonnables.
- La gestion de l'approvisionnement en médicaments doit être rigoureuse. Les ruptures de stock peuvent entraîner des interruptions de traitement et avoir un impact négatif sur l'adhérence (les patients perdent leur temps en déplacements inutiles et leur confiance dans la structure de santé).
- La proximité du centre de distribution des médicaments limite les abandons liés aux difficultés de transport. Pour anticiper d'éventuels problèmes, donner aux patients quelques jours supplémentaires de traitement, au cas où ils ne pourraient venir chercher leurs médicaments à la date prévue.
- Pour la gestion des co-infections TB et VIH, il est préférable que les patients reçoivent à la fois les soins pour la TB et le VIH en même temps au même endroit (système de « guichet unique »). Cela permet de réduire le nombre de visites et les temps d'attente, avec pour conséquence une plus grande satisfaction des patients et de meilleurs résultats de traitement. Les autres comorbidités (p. ex. diabète, hypertension) doivent également être prises en charge au même endroit si possible.
- L'hospitalisation est réservée aux patients dont l'état clinique le justifie. Si une hospitalisation est nécessaire, les conditions d'hébergement (confort, nourriture, chauffage, etc.) doivent être convenables. À l'exception des patients en fin de vie, la durée du séjour doit être aussi courte que possible. Les patients doivent sortir dès que leur état le permet.

13.4 Éducation thérapeutique et soutien aux patients

L'éducation thérapeutique et le soutien des patients nécessitent la participation de toute l'équipe soignante (cliniciens, infirmières, accompagnateurs DOT formés, travailleurs sociaux, etc.). L'équipe soignante comprend parfois des « conseillers » dédiés à l'information et au soutien des patients.

Différents moyens peuvent être utilisés pour l'éducation thérapeutique et le soutien : organisation de session d'éducation lors des visites dans la structure de santé ou à domicile, contacts par téléphone ou vidéo.

Éducation thérapeutique et soutien sont nécessaires tout au long du traitement car l'adhérence peut fluctuer au cours du temps et les patients peuvent passer par des phases d'acceptation ou de rejet du traitement.

Les patients traités pour une TB-DR ont en général besoin d'un accompagnement soutenu, en raison de la toxicité et de la durée de leur traitement.

13.4.1 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste à :

- Aider les patients à comprendre la maladie et son traitement ;
- Aider les patients à gérer leur traitement et leur maladie dans leur vie quotidienne ;
- Répondre aux questions des patients pendant toute la durée du traitement.

Pour plus d'informations, voir [Annexe 21](#).

13.4.2 Soutien psychologique

Être à l'écoute des patients et les encourager leur permet de signaler plus facilement d'éventuels oublis ou erreurs. Ces incidents sont relativement fréquents, il est important d'en être informé pour pouvoir y remédier.

Les problèmes psychiques, tels qu'anxiété ou dépression, sont fréquents et peuvent avoir un impact négatif sur l'adhérence. L'équipe soignante doit être sensibilisée à leur détection et prise en charge précoce.

13.4.3 Soutien socio-économique

Mettre en place les actions d'accompagnement social pour les patients ayant des difficultés socio-économiques. Selon le contexte et les besoins spécifiques des patients :

- Les travailleurs sociaux peuvent aider à obtenir une pension d'invalidité, une aide au logement, un hébergement pour les sans-abris, etc.
- Il est possible de fournir des repas ou de la nourriture, des bons de transport ou de l'argent pour les transports, ou un remboursement des frais de transport, etc.

Chapitre 14 : Prévention et contrôle des infections

[14.1 Introduction](#)

[14.2 Mesures administratives dans les structures de santé](#)

[14.3 Mesures environnementales dans les structures de santé](#)

[14.4 Mesures de protection respiratoire dans les structures de santé](#)

[14.5 Domicile des patients](#)

Mise à jour : Octobre 2023

14.1 Introduction

La prévention et le contrôle des infections appliqués à la tuberculose (PCI-TB) consiste en une combinaison de 3 types de mesures^[1] :

- Mesures administratives
- Mesures environnementales
- Mesures de protection respiratoire

Ces mesures visent à réduire le risque d'exposition à *M. tuberculosis* chez les personnels de santé, patients, accompagnants, visiteurs et membres de la famille en contact avec une personne contagieuse (ou potentiellement contagieuse).

Encadré 14.1 – Potentiel de transmission de la TB en fonction des caractéristiques du patient

Contagieux : patients atteints de TB pulmonaire (TBP) à frottis positif ou culture positive, ne recevant pas de traitement, ou recevant un traitement inefficace, ou recevant un traitement efficace depuis moins de 2 semaines.

Potentiellement contagieux : patients en attente de diagnostic de TB.

Non contagieux : patients atteints de TBP à frottis négatif et culture négative (y compris après conversion du frottis et de la culture), patients atteints de TB extrapulmonaire (TBEP) sans TBP concomitante, la plupart des enfants.

Références

1. World Health Organization. *WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update*. Geneva; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

14.2 Mesures administratives dans les structures de santé

14.2.1 Évaluation du risque de transmission de *M. tuberculosis*

La première étape consiste à réaliser une évaluation initiale du risque de transmission de la TB. Elle doit être réalisée par le praticien PCI ([Section 14.2.3](#)). Pour un exemple d'outil d'évaluation des risques, voir [Annexe 23](#).

14.2.2 Plan de prévention et de contrôle des infections

À partir de l'évaluation initiale, chaque structure de santé doit élaborer un plan PCI-TB spécifique, écrit et détaillé, pour la mise en œuvre des mesures visant à réduire la transmission de la TB.

Le plan PCI-TB doit être réévalué et mis à jour sur la base d'évaluations périodiques (au minimum annuelles) du risque de TB.

Une version simplifiée du plan PCI-TB doit être accessible à tous, c.-à-d. au personnel de santé mais aussi au personnel qui n'est pas directement impliqué dans la prise en charge des patients.

De plus, un plan de la structure indiquant le risque de transmission de la TB spécifique à chaque secteur doit être dessiné et affiché.

Encadré 14.2 – Niveaux de risque dans les structures dédiées à la TB

Risque élevé

- Zones de recueil de crachats et autres échantillons respiratoires
- Laboratoire (zones de préparation des échantillons)
- Services ou chambres de patients contagieux
- Salles utilisées pour le diagnostic de la TB (consultation clinique, imagerie médicale)
- Salles d'attente dans les régions où la prévalence de la TB est élevée

Risque limité

- Services des enfants atteints de TB
- Services ou chambres de patients atteints de TBEP sans TBP concomitante ou de TBP à frottis négatif et culture négative
- Laboratoire (zones autres que celles utilisées pour la préparation des échantillons, p. ex. zones de réception des échantillons, de lecture des frottis)

Risque faible (secteurs non-TB)

- Cuisine
- Administration
- Pharmacie
- Services techniques

14.2.3 Praticien et comité de prévention et contrôle des infections

Un praticien en PCI-TB ayant l'autorité et les ressources budgétaires et humaines pour mettre en œuvre les mesures de PCI-TB et mener les évaluations de risque de transmission de la TB dans la structure, doit être désigné.

Selon le contexte, un comité PCI-TB multidisciplinaire peut être mis en place pour assister le praticien en PCI dans l'élaboration du plan PCI-TB et assurer sa diffusion au sein de la structure. Ce comité peut comprendre des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, logisticiens, personnels chargés de l'entretien ou des transports, personnel administratif.

14.2.4 Formation du personnel

Une formation sur les symptômes de la TB, la transmission de la TB et les mesures de PCI-TB (y compris les essais d'ajustement du masque de protection respiratoire) doit être fournie au personnel lorsque :

- Le plan PCI-TB est mis en œuvre.
- Une mesure de PCI-TB est introduite ou modifiée.
- Un nouveau personnel est embauché.

De plus, des sessions de formation continue doivent être organisées au moins une fois par an pour tout le personnel.

14.2.5 Triage des patients

Au niveau des salles d'attente, dans les régions où la prévalence de TB est élevée, les patients qui toussent doivent être rapidement identifiés. Ces patients doivent être isolés et référés/transférés vers une unité ou une structure où la TB peut être diagnostiquée et traitée.

14.2.6 Diagnostic et traitement précoce de la tuberculose

Les patients atteints de TBP ne sont plus considérés comme contagieux après 2 semaines de traitement efficace^{[1][2]}.

Par conséquent, il est essentiel de rapidement :

- Dépister les patients à risque de TB ([Chapitre 6](#)).

- Diagnostiquer la TB à l'aide de tests de diagnostic rapide ([Annexe 5](#)).
- Débuter un traitement antituberculeux efficace.

14.2.7 Séparation et isolement des patients

Toute structure de santé

- Patients atteints de TB (présumée ou confirmée) : placer en isolement ; pas de déplacement dans des zones où ils pourraient infecter d'autres patients.
- Patients non atteints de TB : pas de déplacements dans des zones où ils pourraient être exposés au bacille.

Structures de traitement ambulatoire de la TB

- Privilégier le traitement à domicile.
- Limiter la fréquence et la durée des visites dans la structure de traitement.

Structures de traitement hospitalier de la TB

- Hospitaliser uniquement les patients gravement malades qui ne peuvent pas être diagnostiqués ou traités en ambulatoire.
- Regrouper les patients selon leur contagiosité ([Encadré 14.1](#)) et leur profil de résistance (TB pharmacosensible/TB pharmacorésistante, p. ex. résistance à l'isoniazide, résistance à la rifampicine, multirésistance, ultrarésistance).
- Hospitaliser en chambre individuelle si possible.
- Si le nombre de chambres individuelles est limité, les attribuer en priorité aux patients en attente de diagnostic (contagiosité et profil de résistance potentiels encore inconnus) et aux patients susceptibles d'être les plus contagieux et/ou aux patients présentant les résistances les plus difficiles à traiter.
- S'il n'y a pas de chambres individuelles, placer les patients dans des chambres de 2 à 4 lits max., en respectant le principe de séparation selon la contagiosité et profil de résistance.
- Aménager des espaces communs pour que les patients puissent socialiser, en fonction de leur contagiosité et profil de résistance.
- Affecter du personnel dédié pour assurer les soins des patients en isolement.
- Assurer le maintien de l'isolement des patients contagieux si un transport en ambulance est nécessaire.
- Limiter le nombre d'accompagnants.
- Autoriser les visites dans des zones dédiées bien identifiées et signalées. Limiter le nombre de visiteurs et la durée de la visite. Éviter les visites d'enfants dans la mesure du possible.

14.2.8 Hygiène respiratoire et étiquette de la toux

Les patients, accompagnants, visiteurs et le personnel doivent se couvrir la bouche et le nez lorsqu'ils toussent ou éternuent. Des affiches leur rappelant l'hygiène respiratoire et l'étiquette de la toux doivent être affichées à divers endroits de la structure.

14.2.9 Information des patients, accompagnants et visiteurs

Une information sur le risque de transmission de la TB et les précautions à observer (étiquette de la toux, utilisation de masques de protection respiratoire ou chirurgicaux) doit être donnée par le personnel de santé, en utilisant du matériel pédagogique approprié.

Le personnel doit s'assurer que les patients, accompagnants et visiteurs respectent les mesures de PCI-TB.

14.2.10 Hygiène hospitalière

Toutes les précautions standards (hygiène des mains, port de blouses, gants, protection faciale si nécessaire ; nettoyage des sols et des surfaces ; manipulation du linge et du matériel souillés, des déchets) s'appliquent dans les services TB comme dans toute autre structure de santé.

Les crachoirs des patients hospitalisés doivent être remplacés quotidiennement. Les récipients à crachats usagés (provenant des services et du laboratoire) doivent être collectés dans un sac poubelle étanche. Ne pas remplir de solution chlorée les récipients à crachats usagés avant incinération (risque de production de gaz toxique).

Après la sortie du patient, sa chambre doit être correctement ventilée ([Section 14.3.1](#) et [Annexe 24](#)).

Références

1. Centers of Diseases Control and Prevention. *Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know*. Seventh edition, 2021. <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/CoreCurriculumTB-508.pdf>
2. Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, et al. *Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe*. Eur Respir J 2019; <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2019>

14.3 Mesures environnementales dans les structures de santé

14.3.1 Ventilation

La ventilation (naturelle ou mécanique) est un moyen efficace de réduire la concentration de *M. tuberculosis* en éliminant ou en diluant les gouttelettes (*droplet nucle*) en suspension dans l'air.

Elle est mesurée en changements d'air par heure (CAH), c.-à-d. en nombre de fois où la totalité du volume d'air d'une pièce est remplacé en une heure (pour le calcul des CAH, voir [Annexe 24](#)).

L'OMS recommande un minimum de 12 CAH dans les secteurs où la transmission de la TB peut se produire (services ou chambres, salles de diagnostic, couloirs, etc.)^[1].

Lors de la planification/construction d'une nouvelle structure dédiée à la TB ou de la conversion d'une structure existante en structure dédiée à la TB, l'aménagement du bâtiment doit permettre de maximiser la ventilation naturelle.

- Il est préférable que les portes des pièces s'ouvrent sur des corridors extérieurs pour faciliter la ventilation naturelle.
- Si les pièces sont distribuées le long d'un couloir central fermé, la ventilation naturelle peut être réalisée en ouvrant les fenêtres tout en gardant les portes fermées afin que le flux d'air soit dirigé vers l'extérieur.
- Des éoliennes de toit peuvent également être installées pour améliorer la ventilation naturelle.
- Si la ventilation naturelle est insuffisante, des ventilateurs peuvent être utilisés (ventilation naturelle assistée).
- Les zones d'attente, de visite et de rassemblement doivent être des espaces extérieurs ombragés ouverts sur au moins trois côtés.
- Les zones de recueil des crachats doivent être installées à l'air libre. Des « cabines de collecte de crachats » (semblables aux isolements utilisés pour les votes) peuvent être installées pour protéger l'intimité des patients.

Lorsqu'une ventilation naturelle adéquate ne peut être obtenue (p. ex. dans les régions froides), il est nécessaire d'avoir recours à la ventilation mécanique, c.-à-d. à l'aide d'équipements pour évacuer l'air de la pièce vers l'extérieur.

La collecte des crachats doit être effectuée dans des pièces intérieures très bien ventilées (au moins 20 CAH).

Les laboratoires doivent être équipés :

- d'un poste de travail ventilé pour la préparation des frottis de crachats et le chargement des cartouches Xpert si la ventilation est < 12 CAH ;
- d'une enceinte de sécurité biologique si l'échantillon doit être centrifugé ou découpé/broyé, quel que soit le taux de renouvellement d'air^[2].

Pour un aperçu des techniques de ventilation, voir [Annexe 25](#).

Pour le poste de travail ventilé et l'enceinte de sécurité microbiologique, voir [Annexe 6](#).

14.3.2 Lampes à ultraviolets germicides

Les lampes à ultraviolets germicides (*germicidal ultraviolet*, GUV) peuvent être efficaces pour tuer ou inactiver *M. tuberculosis*. Lorsque la ventilation est insuffisante (c.-à-d. n'atteint pas les 12 ou 20 CAH requis), elles doivent être utilisées en complément de la ventilation dans les structures de santé et les institutions confinées (p. ex. centres de détention) où le risque de transmission de la TB est élevé.

Pour plus d'informations sur les lampes GUV, voir [Annexe 26](#).

Remarque : l'intensité des rayons du soleil est variable et l'exposition au soleil ne doit pas être considéré comme un moyen fiable de PCI-TB.

Références

1. World Health Organization. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. World Health Organization; 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44148/9789241598323_eng.pdf?sequence=1
2. World Health Organization. *Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations*. World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf

14.4 Mesures de protection respiratoire dans les structures de santé

14.4.1 Masques de protection respiratoire

Le personnel médical et non médical doit porter un masque de protection respiratoire ([Annexe 27](#)) lorsqu'il :

- Entre dans une zone à haut risque ([Encadré 14.2](#))
- Entre dans une pièce précédemment occupée par un patient contagieux, si la pièce n'a pas été ventilée pendant le temps requis pour éliminer les bacilles en suspension dans l'air ([Annexe 24](#))
- Réalise des actes à haut risque (recueil de crachats ou autres échantillons respiratoires, paracentèse pleurale, chirurgie pulmonaire, etc.)
- Collecte et élimine des récipients à crachats

L'utilisation de masques de protection respiratoire nécessite une formation appropriée, des essais d'ajustement et une supervision continue.

Des posters rappelant au personnel quand et où porter le masque de protection respiratoire doivent être affichés dans la structure.

Les accompagnants doivent porter un masque de protection respiratoire lorsqu'ils partagent un espace clos avec un patient contagieux :

- Services ou chambres, salles de diagnostic, salles de recueil de crachats ou autres échantillons respiratoires, etc.
- Ambulance, taxi ou tout autre véhicule

Les visiteurs doivent porter un masque de protection respiratoire s'ils entrent dans un service ou dans la chambre de patients contagieux.

Des posters doivent être posés sur les portes d'entrée des services et chambres pour rappeler aux accompagnants et visiteurs de porter un masque de protection respiratoire.

Avant toute visite, le personnel de santé doit fournir des informations sur le risque de transmission de la TB et l'utilisation du masque de protection respiratoire dans les zones à haut risque.

14.4.2 Masques chirurgicaux

Les patients contagieux doivent porter un masque chirurgical ([Annexe 28](#)) lorsqu'ils :

- Quittent leur chambre pour se rendre dans tout autre espace clos, y compris lors du transport.
- Prennent soin des jeunes enfants

Le masque chirurgical ne doit pas être porté lorsque le patient est seul dans sa chambre ou qu'il est en plein air.

14.5 Domicile des patients

Les principes et mesures PCI-TB (mesures administratives, environnementales et de protection respiratoire) qui s'appliquent dans les structures de santé s'appliquent également, avec des adaptations, au domicile des patients, tant que les patients sont contagieux ou potentiellement contagieux ([Encadré 14.1](#)).

14.5.1 Dépistage des contacts familiaux et proches

Le dépistage de la TB active doit être réalisé chez les contacts familiaux et proches dès que possible après que le patient ait été le diagnostiqué ([Chapitre 6](#)).

14.5.2 Séparation et isolement

Les patients doivent :

- Dormir dans une pièce séparée si possible, avec la porte fermée.
- Éviter ou passer le moins de temps possible dans les lieux de rassemblement ou les transports en commun.

Les membres du foyer et contacts proches doivent passer le moins de temps possible dans des espaces fermés avec le patient.

14.5.3 Hygiène respiratoire et étiquette de la toux

Les patients, membres du foyer et contacts proches doivent se couvrir la bouche et le nez lorsqu'ils toussent ou éternuent.

14.5.4 Ventilation

Les patients doivent passer le plus de temps possible à l'extérieur si le climat le permet.

Les maisons doivent être suffisamment ventilées. Lorsqu'il n'est pas possible de garder les fenêtres ouvertes, aérer régulièrement la chambre du patient et les espaces communs.

14.5.5 Protection respiratoire

- Les accompagnateurs DOT, membres du foyer et contacts proches doivent porter un masque de protection respiratoire ([Annexe 27](#)) lorsqu'ils se trouvent dans un espace fermé (chambre, véhicule, etc.) avec le patient. Les accompagnateurs DOT et membres du foyer doivent être formés à l'utilisation appropriée des masques de protection respiratoire et un essai d'ajustement doit être réalisé.
- Les patients doivent porter un masque chirurgical ([Annexe 28](#)) lorsqu'ils se trouvent dans un espace fermé (chambre, véhicule, etc.) avec d'autres personnes et lorsqu'ils s'occupent de jeunes enfants.
- Les masques chirurgicaux ne sont pas nécessaires lorsque les patients sont seuls dans leur chambre ou en plein air.

14.5.6 Éducation des patients et des membres du foyer

Une éducation sur le risque de transmission de la TB et sur les précautions à prendre pour l'éviter doit être dispensée par le personnel soignant :

- Étiquette de la toux
- Utilisation des masques de protection respiratoire/masques chirurgicaux
- Gestion des déchets : enfermer les déchets (c.-à-d. crachoirs, mouchoirs, masques de protection respiratoire/masques chirurgicaux) dans un sac en plastique fermé hermétiquement et jeter le sac dans les déchets ménagers. Ne pas vider les crachoirs avant de les jeter. Alternativement, les mouchoirs en papier peuvent être jetés dans les latrines.

Chapitre 15 : Suivi du personnel exposé à la tuberculose

[15.1 Introduction](#)

[15.2 Évaluation initiale](#)

[15.3 Vaccination par le BCG](#)

[15.4 Suivi](#)

Mise à jour : Octobre 2022

15.1 Introduction

Les recommandations suivantes concernent le personnel des structures de santé en contact avec des patients atteints de tuberculose (TB) et/ou des échantillons de laboratoire à risque infectieux.

Ces recommandations sont données à titre indicatif et doivent être adaptées au contexte et à la réglementation de chaque pays.

15.2 Évaluation initiale

Une évaluation doit être réalisée au moment de l'embauche. Elle comprend :

- Contrôle du statut vaccinal pour le BCG (recherche de la cicatrice du BCG).
- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test de détection de l'interféron gamma (IGRA) initial.
- Radiographie pulmonaire (RP) initiale.
- Test de dépistage du VIH

Par ailleurs, le personnel doit recevoir les informations suivantes :

- Risque de transmission de *M. tuberculosis* au cours des soins.
- Mesures de prévention et contrôle des infections (PCI) pour réduire ce risque.
- Majoration du risque de TB active en cas d'immunodépression (p. ex. infection par le VIH, diabète) ou de grossesse.
- Autosurveillance et déclaration des signes/symptômes évocateurs de TB.

Les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ne devraient pas travailler dans les services ou secteurs où le risque d'exposition à *M. tuberculosis* est élevé ([Chapitre 14](#)).

15.3 Vaccination par le BCG

Les recommandations varient d'un pays à l'autre. Certains pays recommandent la vaccination par le BCG pour le personnel qui n'a jamais été vacciné et dont l'IDR est négative.

Les données sont limitées sur les bénéfices de la vaccination par le BCG chez les adultes n'ayant jamais reçu le vaccin^[1].

Elle doit être envisagée au cas par cas, dans les situations suivantes^[2] :

- Exposition significative à la TB multirésistante (TB-MDR) : p. ex. structures accueillant des patients atteints de TB-MDR, centres de détention ou régions où la prévalence de la TB-MDR est élevée.
- Pendant que des actions correctrices sont mises en œuvre :
 - si des cas de transmission de TB-MDR au personnel ont été notifiés ;
 - si les mesures de PCI sont mal appliquées ou inadaptées.

Si la vaccination par le BCG est proposée, le personnel doit recevoir les informations suivantes :

- Bénéfices et risques de la vaccination.
- Impact du BCG sur l'interprétation de l'IDR pour le diagnostic d'une éventuelle infection tuberculeuse latente (ITL).
- Pas de protection complète par la vaccination : une TB est toujours possible si les mesures de PCI ne sont pas appliquées.

Le vaccin par le BCG ne doit être administré que si la personne :

- N'a jamais été vaccinée par le BCG.
- A un résultat de test VIH négatif.
- N'est pas enceinte.
- N'a pas d'antécédent de TB active.
- A un résultat d'IDR négatif.

Pour plus d'informations sur le vaccin par le BCG, voir [Annexe 29](#).

Références

1. Punam Mangtani, Ibrahim Abubakar, Cono Ariti, Rebecca Beynon, Laura Pimpin, Paul E. M. Fine, Laura C. Rodrigues, Peter G. Smith, Marc Lipman, Penny F. Whiting, Jonathan A. Sterne. *Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 4, 15 February 2014, Pages 470–480.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit790>
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Fact Sheets on BCG Vaccine*.
<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/prevention/bcg.htm>

15.4 Suivi

Le suivi du personnel régulièrement exposé comprend :

- Évaluation clinique une fois par an.
- Recherche de TB (y compris RP) et d'infection par le VIH, si symptomatique.

Une IDR ou un IGRA peut être réalisé une fois par an pour le personnel dont le test était négatif au départ.

En cas de survenue d'une immunodépression (infection par le VIH récente, mise sous traitement immunosuppresseur, etc.) ou d'une grossesse, le personnel travaillant dans un service TB doit être déplacé dans un autre service ou dans un secteur du service TB où le risque d'exposition à *M. tuberculosis* est faible ([Chapitre 14](#)).

Le traitement d'une ITL ([Chapitre 16](#)) doit être proposé, après avoir exclu une TB active :

- Une fois aux personnes qui deviennent positives à l'IDR ou à l'IGRA.
- À tout personnel atteint d'infection par le VIH.

Chapitre 16 : Traitement de l'infection tuberculeuse latente

[16.1 Introduction](#)

[16.2 Populations cibles](#)

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

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

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

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

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

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

Mise à jour : Janvier 2022

16.1 Introduction

L'exposition à *M. tuberculosis* peut provoquer une infection tuberculeuse latente (ITL). L'OMS définit l'ITL comme un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose (TB) active^[1]. L'ITL est également appelée « infection tuberculeuse ».

L'identification et le traitement de l'ITL permettent de réduire la morbidité et la mortalité liées à la TB, ainsi que la transmission de la TB.

L'intradémoréaction à la tuberculine (IDR) ou le test de détection de l'interféron gamma (IGRA) peuvent être utilisés pour détecter une ITL ([Chapitre 3](#)).

L'objectif du traitement de l'ITL est de réduire le risque d'évolution vers une TB active. Le traitement ne peut être mis en œuvre qu'après avoir exclu une TB active par une évaluation appropriée.

Si un patient développe des signes et symptômes de TB active au cours du traitement de l'ITL, prélever un échantillon pour diagnostic et détection d'une pharmacorésistance (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/XDR, culture, tests de sensibilité aux médicaments, DST) et débiter un traitement antituberculeux en fonction des résultats.

Références

1. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>

16.2 Populations cibles

L'IDR ou l'IGRA ne permettent pas de prédire quels patients atteints d'ITL seront susceptibles de développer une TB active. Par conséquent, le dépistage et traitement généralisés de l'ITL ne sont pas recommandés.

Toutefois, dans certaines populations, le risque d'évolution d'une ITL vers une TB active est largement supérieur à celui de la population générale. Pour ces populations à risque, les avantages du traitement l'ITL en termes de prévention de la TB active et transmission de la TB l'emportent sur les risques.

Encadré 16.1 – Populations qui bénéficient le plus du traitement de l'ITL

- Patients infectés par le VIH.
- Contacts familiaux de patients atteints de TB pulmonaire (TBP) bactériologiquement confirmée, en particulier, enfants de moins de 5 ans.
- Autres personnes ou populations à risque (p. ex. personnel de santé, personnes en détention).

16.3 Schémas thérapeutiques pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente

Il existe 3 schémas thérapeutiques recommandés et 2 schémas thérapeutiques alternatifs pour traiter l'ITL^[1]. La décision de prescrire un schéma thérapeutique plutôt qu'un autre doit prendre en compte :

- La sensibilité aux médicaments de la souche du cas-source présumé, si celle-ci est connue.
- Les comorbidités (p. ex. infection par le VIH, maladie hépatique ou neuropathies préexistantes).
- Le risque d'interactions médicamenteuses (en particulier avec les antirétroviraux), la tolérance du patient, la durée et la probabilité d'adhérence au traitement.
- Les caractéristiques individuelles (p. ex. âge, grossesse, conditions de vie, préférences individuelles).
- Les aspects épidémiologiques et programmatiques (p. ex. prévalence du VIH, médicaments disponibles, recommandations nationales).

Tableau 16.1 - Schémas thérapeutiques pour le traitement de l'ITL

Schémas recommandés	
Isoniazide une fois par jour pendant 6 mois (6H) ou 36 mois (36H)	isoniazide PO une fois par jour : < 30 kg : 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) ≥ 30 kg : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) (dose max. 300 mg par jour)
OU Isoniazide + rifapentine une fois par semaine pendant 3 mois (3HP)	isoniazide PO une fois par semaine : < 30 kg et ≥ 2 ans : 20 à 30 mg/kg ≥ 30 kg : 900 mg + rifapentine PO une fois par semaine ^[2] : 10 à 14 kg et ≥ 2 ans : 300 mg 14,1 à 25 kg et ≥ 2 ans : 450 mg 25,1 à 32 kg : 600 mg 32,1 à 49,9 kg : 750 mg ≥ 50 kg : 900 mg max.
OU Isoniazide + rifampicine une fois par jour pendant 3 mois (3HR)	isoniazide PO une fois par jour : < 30 kg : 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) ≥ 30 kg : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) (dose max. 300 mg par jour) + rifampicine PO une fois par jour : < 30 kg : 15 mg/kg ≥ 30 kg : 10 mg/kg (dose max. 600 mg par jour)
Schémas alternatifs	
Isoniazide + rifapentine une fois par jour pendant un mois (1HP)	isoniazide PO une fois par jour : ≥ 13 ans : 300 mg + rifapentine PO une fois par jour : ≥ 13 ans : 600 mg
OU Rifampicine une fois par jour pendant 4 mois (4R)	rifampicine PO une fois par jour : < 30 kg : 15 mg/kg ≥ 30 kg : 10 mg/kg (dose max. 600 mg par jour)

16.3.1 Isoniazide en monothérapie

L'isoniazide en monothérapie (ou traitement préventif à l'isoniazide, IPT) est actuellement le traitement le plus souvent utilisé pour traiter l'ITL. Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir une TB active chez les patients infectés ou non par le VIH^{[3][4]}.

L'OMS recommande ce traitement pour tous les patients quel que soit leur statut pour le VIH, y compris les enfants quel que soit leur âge, et les femmes enceintes.

Le principal inconvénient de l'isoniazide en monothérapie est la durée du traitement. Les patients sont en général en bonne santé et peuvent ne pas être motivés pour suivre un traitement de 6 mois.

Les effets indésirables (p. ex. neuropathie périphérique, hépatotoxicité) peuvent également conduire à une interruption du traitement.

Tous les patients à risque de neuropathie périphérique doivent recevoir de la pyridoxine (vitamine B₆) pendant toute la durée du traitement de l'ITL pour prévenir ce risque (pour les doses, voir [Annexe 17](#)).

Chez les patients infectés par le VIH, ce traitement peut être difficile en raison des toxicités additionnelles des antirétroviraux et de l'isoniazide, du prolongement de la durée du traitement à 36 mois chez certains adolescents et adultes ([Section 16.4.2](#)) et du nombre élevé de comprimés à prendre quotidiennement. L'utilisation de l'association à dose fixe (ADF) isoniazide/cotrimoxazole/pyridoxine permet de réduire le nombre de comprimés.

16.3.2 Schémas thérapeutiques contenant de la rifapentine

Association isoniazide-rifapentine une fois par semaine pendant 3 mois (3HP)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir une TB active chez les patients infectés ou non par le VIH. L'OMS le recommande chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes, quel que soit leur statut pour le VIH.

Le traitement est court, le nombre de doses réduit, le taux d'achèvement élevé, le risque d'hépatotoxicité faible^{[5][6]}.

Ses inconvénients sont l'absence d'ADF et la survenue de réactions d'hypersensibilité chez près de 4% des patients^[4] ([Section 16.8.3](#)).

Association isoniazide-rifapentine une fois par jour pendant 1 mois (1HP)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir une TB active chez les patients infectés par le VIH. L'OMS le recommande comme alternative chez les patients de 13 ans et plus, quels que soient leur poids et statut pour le VIH.

Le traitement est court, le taux d'achèvement élevé, le risque d'hépatotoxicité faible^[7]. Il est toutefois associé à de fréquentes réactions cutanées (éruption, démangeaisons).

A l'heure actuelle, les schémas thérapeutiques contenant de la rifapentine ne sont pas recommandés chez les femmes enceintes. Bien qu'il existe des données rassurantes sur ces traitements^[8], leur innocuité n'est pas formellement établie.

16.3.3 Schémas thérapeutiques contenant de la rifampicine

Association isoniazide-rifampicine une fois par jour pendant 3 mois (3HR)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir la TB active chez les patients infectés ou non par le VIH. L'OMS le recommande pour tous les patients quel que soit leur statut pour le VIH, y compris les enfants quel que soit leur âge, et les femmes enceintes.

Il est court, sûr, le taux d'achèvement est élevé^[9] et des ADF sont disponibles pour les enfants et adultes. Une réaction d'hypersensibilité peut survenir chez environ 2% des patients^[9].

Rifampicine en monothérapie une fois par jour pendant 4 mois (4R)

Ce traitement s'est montré efficace pour prévenir la TB active chez les patients de tous âges non infectés par le VIH. L'OMS le recommande comme alternative chez tous les patients quel que soit leur statut pour le VIH, y compris les enfants quel que soit leur âge, et les femmes enceintes.

Les avantages de ce schéma (sécurité et taux d'achèvement supérieurs à 6H)^[10] doivent être mis en balance avec le risque associé à l'utilisation de la rifampicine en monothérapie (développement d'une résistance à la rifampicine chez les patients atteints de TB active non diagnostiquée).

Remarques :

Pour les schémas thérapeutiques contenant une rifampicine :

- La rifapentine et la rifampicine ont des interactions avec de nombreux médicaments, en particulier les antirétroviraux ([Annexe 19](#)) et les contraceptifs ([Chapitre 9](#)).
- Chez les femmes enceintes sous rifampicine, administrer de la phytoménadione (vitamine K) au cours des dernières semaines de grossesse ([Chapitre 9](#)).
- La rifapentine et la rifampicine ne sont pas interchangeables.
- La rifabutine peut remplacer la rifampicine si la rifampicine ne peut être utilisée en raison d'interactions médicamenteuses^[2].

Références

1. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>
2. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. *Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC*. 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-1):1–11. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.r6901a1>

3. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. *Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis*. Ann Intern Med. 2017 Aug 15; 167(4):248.
<https://doi.org/10.7326/M17-0609>
4. Badje et al. *Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial*. Lancet Glob Health 2017; 5: e1080–89.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30372-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30372-8)
5. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. *Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection*. New England Journal of Medicine. 2011;365(23):2155–66.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104875>
6. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. *Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid*. JAMA Pediatr. 2015;169(3):247–55.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3158>
7. BRIEF TB/A5279 Study Team. *One month of Rifapentine plus Isoniazid to prevent HIV-related Tuberculosis*. n engl j med 2019; 380: 1001.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806808>
8. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzmann K, et al. *Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The Prevent TB and the iAdhere Trials*. Annals ATS. 2018 May; 15 (5): 570.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-326OC>
9. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>
10. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. *Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults*. New Eng J Med. 2018 Aug 2;379(5):440.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714283>

16.4 Infection tuberculeuse latente chez les patients infectés par le VIH

Le traitement de l'ITL réduit le risque de TB active de 33 à 64%^[1].

Parmi les patients qui ne sont pas encore sous traitement antirétroviral (TARV), le TARV doit avoir la priorité sur le traitement de l'ITL.

Chez ces patients, il existe une proportion élevée de cas de TB asymptomatique non diagnostiqués et il est capital de mettre en œuvre tous les moyens diagnostiques existants pour exclure une TB active.

Remarque : un programme de traitement de l'ITL doit être associé à un programme de screening de la TB active chez les patients infectés par le VIH ([Chapitre 6](#)).

16.4.1 Enfants

Les enfants exposés au VIH^a ou infectés par le VIH et qui n'ont pas de TB active (pour l'évaluation, voir [Chapitre 4](#)), doivent être traités pour une ITL :

- Après contact avec un cas de TB, y compris à frottis positif, frottis négatif et TB extrapulmonaire (TBEP) quel que soit leur âge ;
- Dans les régions où la transmission de la TB est élevée : s'ils ont 12 mois et plus, quels que soient leurs antécédents de contact.

De plus, pour les enfants traités pour une TB active et vivant dans des régions où la transmission de la TB est élevée, le traitement de l'ITL peut aussi être prescrit immédiatement après avoir suivi avec succès un traitement antituberculeux.

16.4.2 Adolescents et adultes

Le traitement de l'ITL doit être administré à tous les adolescents et adultes infectés par le VIH, quels que soient leurs antécédents de contact et la prévalence de la TB dans la région.

Dans les régions où la transmission de la TB est élevée, les adolescents et adultes infectés par le VIH dont le résultat du test pour l'ITL est positif ou n'est pas connu et chez qui une TB active est peu probable (pas de toux, pas de fièvre, pas de perte de poids, pas de sueurs nocturnes) doivent recevoir le traitement au moins 36 mois (traitement à long terme).

En termes de prévention d'une TB active, ce schéma est plus efficace chez les adultes ayant une IDR positive que chez ceux ayant une IDR négative^[2].

Si l'IDR n'est pas disponible ou si le protocole national n'inclut pas la monothérapie à l'isoniazide à long terme, les adolescents et adultes infectés par le VIH sans symptôme de TB active doivent recevoir un autre traitement (6H ou un schéma thérapeutique contenant de la rifapentine ou de la rifampicine).

Tableau 16.2 – Traitement de l'ITL pour les patients infectés par le VIH^[3]

Âge	Schémas recommandés	Schémas alternatifs
Enfant < 2 ans	6H ou 3HR	4R
Enfant ≥ 2 ans	6H ou 3HP ou 3HR	4R
Adolescent et adulte	6H ou 3HP ou 3HR ou 36H	1HP (si ≥ 13 ans) ou 4R

Notes

- (a) Les enfants exposés au VIH sont les enfants nés de femmes infectées par le VIH, dont le statut pour le VIH n'a pas été établi et/ou qui sont toujours à risque d'infection (p. ex. toujours allaités).

Références

1. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons*. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000171.pub3>
2. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. *Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. 2016 Mar;30(5):797. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000985>
3. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>

16.5 Infection tuberculeuse latente chez les contacts familiaux

Un contact familial est une personne qui a partagé le même espace de vie fermé que le cas index pendant une ou plusieurs nuits ou pendant des périodes fréquentes ou prolongées de la journée au cours des 3 mois précédant le début du traitement actuel^[1].

16.5.1 Nouveau-nés de mère atteintes de tuberculose pulmonaire active

Tous les nouveau-nés de mères atteintes de TBP active doivent être traités pour une ITL, après qu'une TB active ait été exclue, si la mère :

- A été traitée moins de 2 semaines pour la TBP au moment de la naissance de l'enfant, ou
- un frottis positif à l'examen microscopique de crachats prélevés au moment de la naissance ou peu après^[2].

Un test Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/XDR doit avoir été réalisé sur un échantillon de la mère pour exclure la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide avant de commencer le traitement de l'ITL chez le nouveau-né.

Les schémas thérapeutiques recommandés sont 3HR ou 6H. Pour les nouveau-nés exposés au VIH recevant de la névirapine, seul le schéma 6H est recommandé.

La vaccination par le BCG doit être effectuée juste après la fin du traitement de l'ITL (et non pendant le traitement).

Si une IDR est réalisable et que le traitement choisi est 6H :

- Administrer l'isoniazide pendant 3 mois puis réaliser une IDR.
- Si l'IDR est positive, poursuivre la monothérapie à l'isoniazide.
- Si l'IDR est négative, arrêter l'isoniazide et administrer le vaccin BCG.

Remarques :

- Le nouveau-né ne doit pas être séparé de sa mère, sauf si elle est gravement malade.
- L'allaitement doit être poursuivi et le nouveau-né allaité doit recevoir de la pyridoxine (vitamine B₆).

16.5.2 Autres contacts familiaux

Enfants de moins de 5 ans

Il n'est pas obligatoire d'effectuer une IDR ou un test IGRA avant le traitement de l'ITL.

Tous les enfants de moins de 5 ans, en contact avec un cas confirmé de PTB, et qui n'ont pas de TB active (pour l'évaluation, voir [Chapitre 4](#)), doivent être traités pour une ITL, quels que soient leur statut VIH et vaccinal pour le BCG.

Si le traitement de l'ITL est contre-indiqué ou en cas de refus parental, surveiller étroitement l'enfant pendant l'année qui suit pour détecter précocement une TB active.

Enfants de 5 ans et plus, adolescents et adultes

Une IDR ou un test IGRA doit être réalisé avant le traitement de l'ITL. Si ce n'est pas faisable, le traitement de l'ITL peut être envisagé, en évaluant les bénéfices et risques.

- Les enfants de 5 ans et plus, en contact avec un cas confirmé de TBP, et qui n'ont pas de TB active (pour l'évaluation, voir [Chapitre 4](#)), peuvent recevoir un traitement contre l'ITL quel que soit leur statut pour le VIH.
- Les adolescents et adultes, en contact avec un cas confirmé de PTB, et qui n'ont pas de TB active (pas de signes et symptômes de TB ni d'anomalie à la radiographie pulmonaire), peuvent recevoir un traitement contre l'ITL quel que soit leur statut pour le VIH.

Tableau 16.3 – Schémas thérapeutiques contre l'ITL pour les contacts familiaux^[3]

Âge	Schémas recommandés	Schémas alternatifs
Enfant < 2 ans	6H ou 3HR	4R
Enfant ≥ 2 ans	6H ou 3HP ou 3HR	4R
Adolescent et adulte	6H ou 3HP ou 3HR	1HP (si ≥ 13 ans) ou 4R

Références

1. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>
2. Mittal H, Das S, Faridi MM. *Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge*. Indian J Med Res. 2014;140(1):32-39.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181157/>

3. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization, 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>

16.6 Infection tuberculeuse latente chez les autres personnes à risque

Le dépistage (IDR ou IGR) et le traitement de l'ITL, après exclusion d'une TB active :

- Sont recommandés chez les patients atteints de silicose ou sous dialyse ou traitement immunosuppresseur au long cours.
- Peuvent être envisagés pour le personnel de santé, les populations vivant en collectivités fermées (p. ex. personnes en détention, réfugiés), les migrants provenant de pays où la prévalence de la TB est élevée, les personnes sans domicile fixe et les usagers de drogues.

Le dépistage doit être effectué périodiquement (p. ex. une fois par an).

Le dépistage et le traitement de routine de l'ITL ne sont pas recommandés pour les patients diabétiques, malnutris ou alcooliques, à moins qu'ils n'appartiennent aux groupes à risque mentionnés ci-dessus.

16.7 Traitement de l'infection tuberculeuse latente et tuberculose multirésistante

En raison de données limitées, le traitement de l'ITL pour l'ensemble des contacts familiaux de patients atteints de TB multirésistante (MDR-TB) ne peut être recommandé pour le moment.

Toutefois, le traitement de l'ITL doit être envisagé chez certains contacts familiaux à haut risque, sur la base d'une évaluation individuelle bénéfice-risque. L'évaluation individuelle comprend :

- Risque élevé de progression vers une TB active : enfant de moins de 5 ans, infection par le VIH ou traitement immunosuppresseur.
- Profil de résistance du patient-source : le traitement doit être personnalisé car les contacts des patients atteints de TB-MDR sont souvent infectés par la même souche que le patient-source^[1].
- Intensité d'exposition.
- Contre-indication ou risque d'effets indésirables médicamenteux.

Un test (IDR ou IGRA) doit être réalisé avant le traitement de l'ITL. S'il ne peut être réalisé, le traitement de l'ITL peut être envisagé sur la base d'une évaluation bénéfice-risque.

16.7.1 Contacts familiaux de cas de tuberculose multirésistante éligibles au traitement

Les données manquent sur le choix du traitement permettant de prévenir la maladie chez les contacts de patients atteints de TB-MDR. Quelques d'études observationnelles, utilisant principalement une fluoroquinolone (FQ) pendant 6 mois, ont rapporté des résultats prometteurs^{[2][3]}. Des essais cliniques randomisés sont en cours^{[4][5]}.

Pour les contacts de patients TB-MDR sensibles aux FQ, la **lévofloxacine** PO pendant 6 mois peut être proposée, aux doses suivantes :

Poids	5 à 9 kg	10 à 15 kg	16 à 23 kg	24 à 34 kg	35 à 45 kg	> 45 kg
Dose/jour	150 mg	200 à 300 mg	300 à 400 mg	500 à 750 mg	750 mg	1 g

Si une TB active se développe pendant le traitement de l'ITL, réaliser un DST comprenant un test de résistance aux FQ en raison du risque lié à l'utilisation des FQ en monothérapie (développement d'une résistance aux FQ chez les patients atteints de TB active non diagnostiquée). Indépendamment du traitement de l'ITL, surveiller ces patients pendant 2 ans pour le développement d'une TB active.

16.7.2 Contacts familiaux de cas de tuberculose multirésistante non éligibles au traitement

Si le contact n'est pas éligible au traitement de l'ITL, surveiller étroitement l'apparition de signes et symptômes de TB active (tous les 3 mois pendant 2 ans).

Si une TB active se développe, commencer rapidement un traitement antituberculeux avec un schéma thérapeutique conçu selon des résultats du DST. Le schéma thérapeutique peut être conçu en fonction du profil de résistance du patient-source s'il n'est pas possible de réaliser le DST.

Références

1. Verver S et al. *Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area*. Lancet, 2004, 363(9404):212. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15332-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15332-9)
2. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. *Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB*. New York, USA. Emerg Infect Dis. 2015;21(3):500-3. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141313>
3. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. *Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012*. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(8):912-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
4. *Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>
5. *Tuberculosis child multidrug-resistant preventive therapy: TB CHAMP trial*. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN92634082>

16.8 Suivi des patients traités pour une infection tuberculeuse latente

Pour les modalités d'administration du traitement de l'ITL, voir [Chapitre 13](#).

16.8.1 Évaluation la fonction hépatique avant traitement

Avant de commencer le traitement d'une ITL, rechercher des signes de maladie hépatique et des risques spécifiques d'hépatotoxicité.

Pour les patients atteints de maladie hépatique, des tests de la fonction hépatique (TFH), c.-à-d. aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) et bilirubine, doivent être réalisés avant le début du traitement.

Le bénéfice du traitement de l'ITL doit être mis en balance avec le risque d'aggravation d'une maladie hépatique préexistante. Le traitement de l'ITL est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique terminale ou des TFH > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Il doit être utilisé avec prudence en cas de TFH > 3 fois la LSN^[1].

En fonction des ressources disponibles, les TFH avant traitement peuvent être réalisés pour les groupes à risque d'hépatotoxicité (p. ex. patients infectés par le VIH, femmes au cours de la grossesse et de la période post-partum, patients alcooliques chroniques, personnes > 35 ans, utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques, antécédents de maladie hépatique).

16.8.2 Suivi

Tous les patients doivent être évalués chaque mois pour rechercher des signes et symptômes de TB active, évaluer l'adhérence au traitement ([Annexe 22](#)) et les effets indésirables.

L'IDR ou les IGRA ne doivent pas être répétés.

Chez un patient présentant une maladie hépatique préexistante :

- TFH de base normaux : les contrôler une fois par mois.
- TFH de base élevés ou en augmentation pendant le traitement de l'ITL : les contrôler une fois par semaine^[2].

Les autres patients doivent être testés s'ils développent des symptômes d'hépatotoxicité.

Toute difficulté d'adhérence au traitement doit être discutée avec le patient.

Si des signes et symptômes de TB active se développent, réaliser une évaluation complète ([Chapitre 3](#), [Chapitre 4](#)).

16.8.3 Prise en charge des effets indésirables

Hépatotoxicité

Le tableau clinique ressemble à celui de l'hépatite virale. Les premiers symptômes sont : malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires. Des nausées, vomissements et douleurs abdominales sont fréquents en cas de maladie grave. Un ictère cutané et scléral, des urines sombres (couleur thé) et des selles décolorées sont des signes d'aggravation clinique.

Une hépatite clinique peut être mortelle et des mesures doivent être prises immédiatement.

- Patient présentant des symptômes d'hépatite :
Arrêter tous les antituberculeux et réaliser des TFH :
 - ASAT ou ALAT ou bilirubine \geq 3 fois la LSN ou symptômes sévères : ne pas reprendre le traitement de l'ITL.
 - ASAT, ALAT, et bilirubine < 3 fois la LSN et symptômes légers (pas d'ictère) : après discussion avec le patient sur les bénéfices et risques, le traitement peut être repris. Surveiller étroitement le patient et réaliser les TFH une fois par semaine. Poursuivre le traitement tant que les TFH restent < 3 fois la LSN et qu'il n'y pas de signe d'aggravation de l'hépatite.
 - TFH non disponibles : ne pas reprendre le traitement de l'ITL.
- Patient sans symptômes d'hépatite mais TFH élevés :
 - ASAT ou ALAT \geq 5 fois la LSN ou bilirubine \geq 3 la LSN : arrêter et ne pas reprendre le traitement de l'ITL.
 - ASAT et ALAT < 5 fois la LSN et bilirubine < 3 la LSN : arrêter le traitement de l'ITL. Réaliser les TFH une fois par semaine. Si les TFH reviennent à la normale, après discussion avec le patient sur les bénéfices et risques, le traitement peut être repris. Surveiller étroitement le patient et réaliser les TFH une fois par semaine.

Remarque : une élévation légère, transitoire et asymptomatique des TFH (ASAT et/ou ALAT) peut survenir chez 10 à 20% des patients sous isoniazide seul. Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement.

Réaction d'hypersensibilité

De possibles réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez environ 2% des patients sous 3HR et 4% des patients sous 3HP, généralement après les 3 à 4 premières doses^[3].

Les symptômes peuvent inclure : syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons et malaises, céphalées), nausées et vomissements persistants et/ou diarrhée aqueuse nécessitant une réhydratation dans les cas graves, réactions cutanées (éruption cutanée, avec vésicules dans les cas graves), et plus rarement, angioœdème, essoufflement, bronchospasme aigu et hypotension.

Dans tous les cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. Les symptômes disparaissent en général dans les 24 heures suivant l'arrêt du traitement. En cas de réaction légère, envisager la reprise du traitement. Dans ce cas, le patient doit être surveillé au moins 4 heures après l'administration de chaque dose afin de détecter les premiers signes de réaction d'hypersensibilité.

En cas de réactions modérées à sévères, ne pas reprendre le traitement et envisager un schéma sans rifamycine (6H).

Autres effets indésirables

Voir [Annexe 17](#).

Références

1. World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment*. Geneva: World Health Organization. 2020.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>
2. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR; ATS (American Thoracic Society). *Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):935-52.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1666ST>
3. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium. *Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study*. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 15;61(4):527-35.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ323>

Chapitre 17 : Suivi et évaluation

[17.1 Introduction](#)

[17.2 Définitions des résultats du traitement](#)

[17.3 Outils d'enregistrement](#)

[17.4 Rapports](#)

[17.5 Fonctionnement](#)

Mise à jour : Janvier 2014

17.1 Introduction

Le suivi et l'évaluation repose sur des données quantitatives et qualitatives afin de documenter les aspects suivants :

- Performance du programme (p.ex. nombre de patients mis sous traitement antituberculeux, résultats du traitement, nombre de patients testés pour une tuberculose multirésistante (TB-MR), etc.) ;
- Planning des ressources humaines, accompagnement du patient, commandes de tests diagnostiques et de médicaments, etc. ;
- Evaluation du fonctionnement du programme (qualité des médicaments, diagnostics, accompagnement du patient, etc.).

L'enregistrement et le reporting sont basés sur des définitions de cas et de résultats de traitement standardisés.

Pour les définitions de cas, se référer au [Chapitre 7](#).

17.2 Définitions des résultats du traitement

Quelle que soit la forme de la TB, les définitions de résultats de traitement présentent des similarités :

- Les définitions sont standardisées, de manière à permettre des comparaisons entre les cliniciens, les périodes et les lieux.
- Elles reposent en grande partie, mais pas exclusivement, sur les paramètres bactériologiques (frottis ou culture^a).
- Les résultats sont exhaustifs et mutuellement exclusifs.

Pour toutes les formes de TB, il existe des définitions pour :

- Les résultats intermédiaires (destinés à donner des indications sur le fonctionnement du programme en attendant les résultats finaux) ;
- Les résultats finaux (guéri, traitement terminé, échec, traitement interrompu, décès ou non évalué).

17.2.1 Résultats intermédiaires pour la TB pharmacosensible et multirésistante

Etant donné que le traitement est long (6 à 18 mois ou plus), les résultats intermédiaires (Tableau 17.1) sont des indicateurs précoces des résultats du programme.

Tableau 17.1 - Résultats intermédiaires

TB	Résultats intermédiaires
TB pharmacosensible	Au 2 ^e -3 ^e et 4 ^e -5 ^e mois : <ul style="list-style-type: none">• Statut bactériologique (négatif/positif/pas d'information)• Résultats finaux chez les patients qui ont interrompu le traitement ou sont morts
TB-MR	Au 6 ^e mois : <ul style="list-style-type: none">• Statut bactériologique (négatif/positif/pas d'information) basé sur le frottis et la culture• Résultats finaux chez les patients qui ont interrompu le traitement ou sont morts

7.2.2 Résultats finaux pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante

Le Tableau 17.2 présente les définitions des résultats finaux.

Tableau 17.2 - Résumé des définitions de résultats finaux^{[1][2]}

Résultats	TB	Définitions
Guéri	TB sensible	Patient initialement confirmé bactériologiquement (microscopie, culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement ET ne présentant aucun signe de TB évolutive ET ayant au moins 2 frottis ou cultures négatifs : un au 4-5 ^e mois et l'autre à la fin du traitement ET ne répondant pas à la définition d'un échec.
	TB polyrésistante (TB-PR)	Patient initialement confirmé bactériologiquement (culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement ET dont les cultures sont restées constamment négatives, avec au moins 3 résultats sur des crachats prélevés à au moins 1 mois d'intervalle au cours des 6 derniers mois de traitement ET ne répondant pas à la définition d'un échec.
	TB-MR	Patient initialement confirmé bactériologiquement (culture ou test moléculaire), ayant terminé son traitement ET présentant au moins 3 cultures négatives au cours des 8 derniers mois de traitement ET ne répondant pas à la définition d'un échec. S'il n'existe qu'une seule culture positive ou un seul frottis positif au cours de cette période, sans détérioration clinique évidente, le patient peut être considéré comme guéri à condition que cette culture positive soit suivie d'au moins 3 cultures négatives consécutives à au moins 30 jours d'intervalle.
Terminé	Toutes	Patient ayant terminé son traitement ET ne présentant aucun signe de TB évolutive ET ne remplissant pas les critères bactériologiques de guérison.
Echec	TB sensible	Patient ayant des signes persistants de TB évolutive ou dont la détérioration clinique impose un changement de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Patient frottis positif ou culture positive au 4-5^e mois de traitement ou après ; • Absence d'amélioration clinique significative, de gain de poids significatif après 4-5 mois de traitement et diagnostic d'échec établi par un clinicien.
	TB résistante ^{(a),(b)} (c)	Arrêt ou changement permanent de traitement pour au moins 2 classes d'antituberculeux pour une ou plusieurs des raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Pas de négativation des cultures de contrôle à 6 mois pour les TB-MR (3 mois pour les TB polyrésistantes (TB-PDR), et/ou • Amplification de la résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide (TB-PR) ou aux médicaments du Groupe 2 ou 3 (TB-MR), et/ou • Réversion bactériologique (au moins 2 frottis ou cultures positifs à 7 jours d'intervalle au moins après que les frottis ou cultures de contrôle aient été négatifs), ou • Le clinicien a pris la décision d'interrompre prématurément le traitement en raison d'une réponse insuffisante ou d'effets indésirables. Ce type d'échec peut être notifié séparément à des fins d'analyses détaillées.
Interruption	Toutes	Patient ayant interrompu son traitement pendant 2 mois ou plus.
Décès	Toutes	Patient décédé sous traitement antituberculeux ou en attendant le traitement, quelle que soit la cause du décès. La cause du décès doit être notifiée.
Traitement adapté ^{(d),(e)}	TB sensible	Patient initialement sous traitement standard, chez qui le traitement a ensuite été adapté en fonction de l'antibiogramme (et non à cause d'un échec du traitement).
Non évalué	Toutes	Patient dont on ne connaît pas le résultat du traitement (y compris les

patients «transférés vers une autre structure» dont le résultat de traitement est inconnu).

- (a) Un patient enregistré comme «échec» peut être réenregistré comme TB pharmacorésistante «précédemment traité 2^e ligne» et débiter un nouveau traitement si possible.
- (b) Cette catégorie n'inclut pas la substitution d'un médicament par un autre ou l'arrêt temporaire de médicaments en raison d'effets indésirables sévères.
- (c) Si un patient a été défini comme «échec» et qu'aucun traitement approprié n'était possible mais que le traitement a été poursuivi et le patient l'a ensuite interrompu ou est mort, le résultat est un «échec» (enregistrer le premier résultat).
- (d) Pour les programmes utilisant les six résultats mutuellement exclusifs de l'OMS, le résultat «Traitement adapté» peut être inclus dans les «échecs» à des fins de reporting mais il faut garder une trace de cette catégorie pour le suivi et l'évaluation du programme.
- (e) Sans objet pour les TB pharmacorésistantes.

Si le traitement est toujours en cours au moment de l'analyse de cohorte, le résultat « *toujours sous traitement* » peut être attribué provisoirement.

Notes

- (a) Les techniques moléculaires ne sont pas utilisées pour contrôler la réponse au traitement ou déclarer un échec. Ces tests peuvent identifier des bacilles morts depuis longtemps et peuvent rester positifs après une guérison réelle.

Références

1. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. *Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005;9(6):640–5.
2. World Health Organization. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision* (WHO/HTM/TB/2013.2). WHO Geneva. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf

17.3 Outils d'enregistrement

Des exemples de documents destinés à l'enregistrement et au reporting sont présentés dans les annexes. Les programmes ou pays peuvent créer leurs propres documents à partir de ces exemples.

17.3.1 Carte de traitement et registre des TB pharmacosensibles

La carte de traitement et le registre des TB pharmacosensibles sont utilisés pour tous les nouveaux patients ou les patients précédemment traités, sous traitement standard de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme).

17.3.2 Carte de traitement et registre des TB pharmacorésistantes

La carte de traitement des TB pharmacorésistantes permet en particulier de noter la prise de chaque dose de chaque médicament pendant toute la durée du traitement. Le nombre de doses à prendre et le nombre de doses effectivement prises sont reportés chaque mois. En plus de cette carte, il est recommandé d'établir un dossier médical et d'y rédiger un compte-rendu d'observation complet au moment de l'inclusion et de le compléter par une note sur l'évolution du patient à chaque visite médicale.

Le registre des TB pharmacorésistantes comporte des données sur la définition des cas, les examens bactériologiques (indiquer la date de prélèvement de l'échantillon et non la date d'obtention du résultat), le type de traitement et le résultat du traitement. Il s'agit d'un registre distinct de celui utilisé pour la TB pharmacosensible.

Chaque patient identifié comme ayant une TB pharmacorésistante doit y être enregistré, y compris les patients qui refusent le traitement.

Le transfert des patients du registre des TB pharmacosensibles au registre des TB pharmacorésistantes se fait habituellement en cours de traitement, une fois les résultats de l'antibiogramme connus. Le résultat est reporté comme «traitement adapté» dans la colonne «Remarques» du registre des TB pharmacosensibles.

17.3.3 Formulaires et registres de laboratoire

- Formulaire de demande de microscopie et tests Xpert ([Annexe 34](#)) ;
- Formulaire de demande de culture, pDST, LPA, séquençage du génome ([Annexe 35](#)) ;
- Registre des examens microscopiques de crachats ;
- Registre des tests Xpert MTB/RIF.

17.3.4 Drug-O-Gram

Le Drug-O-Gram est un résumé de l'histoire du traitement du patient. Il contient, présentés dans un ordre chronologique, les résultats des antibiogrammes successifs et les changements de traitement consécutifs aux résultats obtenus. Il donne une rapide description de l'état du patient ([Annexe 36](#)).

17.4 Rapports

Le rapport périodique est l'outil essentiel de l'évaluation pour toutes les formes de TB. Il doit être présenté de manière standardisée, en deux parties : inclusion des cas et résultats du traitement. Les données présentées dans le rapport proviennent du registre TB. Il est en général trimestriel pour la TB pharmacosensible et semestriel pour la TB pharmacorésistante.

L'évaluation des résultats de traitement, intermédiaires et finaux, est une étape fondamentale. Elle est réalisée par une analyse de cohorte. Une cohorte est un groupe d'individus présentant certaines caractéristiques communes et vivant les mêmes événements. Dans le cas de l'évaluation du traitement des patients TB, une cohorte est représentée par tous les patients mis sous traitement au cours d'une période donnée (en général 3 mois pour la TB pharmacosensible et 6 mois pour la TB pharmacorésistante). A la fin du traitement, le résultat final du traitement est défini ([Tableau 17.1](#)).

Remarques :

- Le nombre de patients dans chaque groupe doit, en principe, être identique à celui enregistré pour la même période dans la partie *inclusion* des cas du rapport périodique correspondant. En cas de différence, il faut en trouver l'explication (p.ex., les patients ayant «interrompu avant traitement» peuvent être exclus de l'analyse de résultats).
- Les résultats de traitement des patients référés par une autre structure ne doivent pas être inclus dans les résultats de la structure dans laquelle ils sont transférés. Leurs résultats sont enregistrés dans la structure qui a initialement inclus le patient pour un traitement de la TB.

17.4.1 Rapport de détection et inclusion des cas de TB

Les éléments nécessaires à la définition d'un cas de TB (antécédents de traitement, statut bactériologique, site anatomique de la maladie et statut VIH) sont définis dans le [Chapitre 7](#).

Principaux indicateurs

- *Proportion de cas de TB pulmonaire (TBP) confirmés*
= Nombre de cas de TBP confirmés inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Avec l'introduction de tests moléculaires automatisés et des cultures rapides, la proportion de cas de TBP confirmés devrait augmenter par rapport aux contextes où le seul examen disponible est la microscopie des crachats.
- *Proportion de TBP à frottis négatif*
= Nombre de cas de TBP à frottis négatif inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Cet indicateur dépend essentiellement : de la qualité de la microscopie, du nombre d'enfants sous traitement (les enfants sont rarement frottis positif), de la prévalence de l'infection par le VIH dans la population (les patients infectés par le VIH sont plus souvent frottis négatif) et des autres moyens diagnostiques utilisés (culture, Xpert MTB/RIF, etc.).
La proportion de TBP à frottis négatif est d'environ 20% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 40 à 60% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes à frottis négatif.
- *Proportion de TBP à frottis positif*
= Nombre de cas de TBP à frottis positif inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
En pratique, la proportion de TBP à frottis positif doit correspondre à environ la moitié de tous les patients. Cependant, elle est inférieure dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Elle est d'environ 60% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 30 à 40% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes à frottis négatif et des TB extrapulmonaires (TBEP).
- *Proportion de nouveaux cas*
= Nombre de nouveaux cas de TB inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Cet indicateur reflète indirectement les taux de rechute et d'échec et les éventuels traitements parallèles (en dehors du programme).
- *Proportion d'enfants*
= Nombre de patients TB de moins de 15 ans inclus/Nombre total de cas de TB inclus pendant la période
Les enfants doivent représenter environ 10 à 15% du total de patients. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic de la TB chez l'enfant.
- *Proportion de cas détectés mis sous traitement*
= Nombre de cas mis sous traitement/Nombre total de cas détectés pendant la période
Les patients mis sous traitement sont comptés à partir du registre TB. Les patients détectés sont comptés à partir du registre de laboratoire et comprennent les patients qui ont «interrompu avant traitement».
- *Taux de détection des cas*
= Nombre de nouveaux cas de TBP à frottis positif détectés/Nombre de cas de TBP à frottis positif attendus pendant la période
Une estimation approximative du nombre de nouveaux cas à frottis positif attendus peut être obtenue en se basant sur l'incidence estimée de la TB dans le pays (p.ex. à partir du rapport annuel de l'OMS), ce qui permet d'estimer l'efficacité de la détection.

Remarque : les meilleurs programmes détectent rarement plus de 60 à 70% de l'ensemble des nouveaux cas à frottis positif au sein d'une population. De plus, les patients peuvent venir d'une autre région que la région cible.

17.4.2 Rapport de détection et inclusion des cas de TB pharmacorésistante

La détection précoce d'une pharmacorésistance permet de prescrire d'emblée un traitement approprié. Un antibiogramme est habituellement réalisé chez les patients à risque de TB pharmacorésistante. Les groupes cibles varient en fonction de la situation locale mais doivent au minimum inclure les patients précédemment traités et les contacts de cas confirmés de TB-MR.

Les indicateurs de détection permettent de mesurer l'accès des patients tuberculeux à l'antibiogramme. La fréquence de la TB-MR chez les individus des groupes à risque est également évaluée.

Tous les patients chez lesquels une TB pharmacorésistante est détectée ou fortement suspectée doivent débiter un traitement antituberculeux approprié dans les plus brefs délais.

Une comparaison entre le nombre de cas de TB pharmacorésistante mis sous traitement et le nombre de cas détectés donne une indication de l'accès aux soins, même si des patients mis sous traitement ont pu être détecté avant la période d'évaluation.

La période d'évaluation est de 6 mois calendaires, habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Les indicateurs sont mesurés 3 mois après la fin du semestre. Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes, du registre des cultures/antibiogrammes et du registre Xpert.

Chaque indicateur doit être calculé pour l'ensemble des patients et pour chaque catégorie de patients, c.-à-d. : cas précédemment traités, échecs, contacts et autres catégories à risque en fonction de la stratégie adoptée localement.

Indicateurs de détection des cas

- *Proportion de patients TB détectés ayant des résultats d'ATBG pour isoniazide et rifampicine (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas de TB détectés ayant des résultats d'ATBG pour isoniazide et rifampicine/Nombre total de cas de TB détectés
- *Proportion de patients TB détectés ayant des résultats Xpert MTB/RIF (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas de TB détectés ayant des résultats Xpert MTB/RIF/Nombre total de cas de TB détectés
- *Proportion de TB-MR confirmées détectées parmi les patients testés pour isoniazide et rifampicine (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas de TB ayant une résistance confirmée à l'isoniazide et la rifampicine/Nombre total de cas testés pour les 2 médicaments
- *Proportion de cas Xpert RIF résistants détectés parmi les patients testés avec Xpert MTB/RIF (pour chaque catégorie de patients pendant la période)*
= Nombre de cas Xpert RIF résistants/Nombre total de cas de TB ayant un résultat Xpert MTB/RIF

Indicateurs d'inclusion

- *Proportion de cas confirmés de TB-MR mis sous traitement de TB-MR*
= Nombre de cas confirmés de TB-MR enregistrés et mis sous traitement de TB-MR/Nombre total de cas confirmés de TB-MR détectés
Cette proportion peut aussi être calculée pour les cas de TB résistants à la rifampicine.
- *Proportion de cas confirmés de TB-PR mis sous traitement de TB-PR*
= Nombre de cas confirmés de TB-PR enregistrés et mis sous traitement de TB-PR/Nombre total de cas confirmés de TB-PR détectés
Ce calcul ne tient pas compte des cas de résistance à la rifampicine pour lesquels la sensibilité à l'isoniazide est inconnue.

17.4.3 Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante

L'analyse intermédiaire est réalisée environ 3 mois après que tous les patients enregistrés pendant une période donnée aient terminé la phase d'attaque (3 mois permettent d'avoir obtenu le résultat des cultures pour tous les patients).

Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacosensible

Les résultats intermédiaires au 2^e ou 3^e mois doivent être évalués pour tous les nouveaux patients et patients précédemment traités par un traitement standard de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme). Ces résultats peuvent être décomposés selon les antécédents de traitement (nouveau, précédemment traité et type de traitement antérieur).

Lorsque le programme débute et qu'il n'est pas encore possible de réaliser une analyse de cohorte, le taux de conversion à 2-3 mois est un indicateur de l'efficacité du traitement et permet une détection précoce des problèmes potentiels. Le taux de conversion des nouveaux patients à frottis positif est la proportion de nouveaux patients à frottis positif qui sont devenus frottis négatif au 2^e mois de traitement. Le taux de conversion des patients à frottis positif précédemment traités est la proportion de patients à frottis positif précédemment traités qui sont devenus frottis négatif au 3^e mois de traitement.

Résultats intermédiaires du traitement pour la TB pharmacorésistante

La période d'évaluation est de 6 mois calendaires (un semestre), habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Tous les patients inscrits et débutant un traitement au cours de la période d'évaluation sont inclus dans le calcul. Le rapport intérimaire doit être effectué 9 mois après la date de clôture de la cohorte. Cela permet d'inclure le résultat de la culture après 6 mois de traitement pour tous les patients de la cohorte. Par exemple, les résultats intermédiaires des patients qui ont débuté un traitement au cours du premier semestre de l'année (01 janvier-30 juin) seront calculés au début avril de l'année suivante.

Les évaluations de la conversion des cultures (pour les cas confirmés de TB pharmacorésistante) et des décès à 6 mois sont utilisées en tant qu'indicateurs de remplacement du résultat final. Les informations sur l'interruption de traitement à 6 mois sont utiles. Il est également utile de savoir combien de patients mis sous traitement de deuxième ligne pour une TB-MR se sont avérés ne pas être MR.

Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes.

Au sixième mois :

- *Proportion de décès*
= Nombre de cas de TB-MR enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR qui sont décédés quelle qu'en soit la cause à la fin du 6^e mois/Nombre total des cas de TB-MR mis sous traitement de TB-MR pendant la période
- *Proportion d'interruption de traitement*
= Nombre de cas de TB-MR confirmés ayant interrompu leur traitement à la fin du 6^e mois/Nombre total des cas de TB-MR confirmés mis sous traitement de TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients ayant une culture négative*
= Nombre de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR présentant une culture négative au 6^e mois/Nombre total de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients ayant une culture positive*
= Nombre de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et ayant commencé un traitement de TB-MR présentant une culture positive au 6^e mois/Nombre total de cas de TB-MR pulmonaire confirmés bactériologiquement enregistrés et mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période
- *Proportion de patients n'ayant finalement pas de TB-MR*
= Nombre de patients mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période et qui finalement n'ont pas de TB-MR/Nombre total de patients mis sous traitement contre la TB-MR pendant la période

17.4.4 Résultats finaux du traitement

Le résultat final est la principale mesure directe de l'efficacité du programme en termes de soins aux patients. A la fin du traitement, tous les patients inscrits sur le registre TB doivent être affectés à l'un des six résultats mutuellement exclusifs. On attribue à chaque patient le premier résultat de traitement notifié^[1].

L'analyse de cohorte des résultats finaux du traitement peut être réalisée lorsque tous les patients admis au cours d'une période donnée ont eu la possibilité de terminer leur traitement. En pratique :

- Pour la TB pharmacosensible (et tous les patients sous régimes standards de première ligne), les résultats de la cohorte sont analysés chaque trimestre, un an après l'inclusion du dernier patient de la cohorte (p.ex. la cohorte de patients admis au cours du premier trimestre 2014 sera évaluée à la fin du premier trimestre 2015).
- Pour la TB pharmacorésistante, l'évaluation a lieu 27 mois après l'inclusion du dernier patient dans la cohorte ce qui permet d'avoir les résultats de culture effectués à 24 mois de traitement. La période d'évaluation est de 6 mois calendaires, habituellement de janvier à fin juin et de juillet à fin décembre. Tous les patients débutant un traitement pendant cette période sont compris dans le calcul. Les indicateurs sont mesurés 24 mois après la fin du semestre d'évaluation. Toutes les données sont extraites du registre des TB pharmacorésistantes.

Même si le calendrier d'analyse est différent pour la TB pharmacosensible et pharmacorésistante, les indicateurs restent les mêmes.

Les indicateurs sont à calculer pour les patients recevant les traitements standards de première ligne (avec ou sans confirmation de la sensibilité aux antituberculeux par un antibiogramme) et pour les patients atteints TB-PR et TB-MR.

Les indicateurs les plus importants sont :

- *Proportion de guérison*
= Nombre de cas de TB confirmés déclarés "guéris"/Nombre total de cas de TB confirmés mis sous traitement pendant la période
Cet indicateur est calculé pour tous les cas confirmés de TB pharmacosensible et pharmacorésistante. Il est le meilleur indicateur de la réussite d'un programme pour les patients confirmés. Bien que l'efficacité du traitement de la TB pharmacosensible soit théoriquement supérieure à 90%, la proportion réelle de guérison est rarement supérieure à 70%. Pour TB-MR, elle dépasse rarement 50%.
- *Proportion de traitements terminés*
= Nombre de patients enregistrés comme «traitement terminé»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Une proportion élevée de patients ayant terminé leur traitement est un signe positif pour les cas de TBP non confirmés et de TBEP. Pour les cas confirmés, elle indique une insuffisance de vérification bactériologique en fin du traitement, qui doit être corrigée.
- *Proportion de succès*
= Nombre de patients enregistrés comme «guéris» ou «traitement terminé»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
C'est le meilleur indicateur pour mesurer l'efficacité du programme pour toutes les formes de TB (TBP confirmée, TBP non confirmée et TBEP). Il excède rarement 80% pour les TB pharmacosensibles et 60% pour les TB-MR.
- *Proportion de traitement interrompu*
= Nombre de patients enregistrés comme «traitement interrompu»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Les patients qui interrompent le traitement risquent de ne pas guérir ou de rechuter. Un taux d'abandon élevé est le signe d'une défaillance du programme à soutenir le patient jusqu'au terme de son traitement.
- *Proportion de décès*
= Nombre de patients enregistrés comme «décès»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Ce chiffre ne doit pas dépasser 5% des cas de TB pharmacosensible. Une surmortalité peut être liée à un dysfonctionnement du programme. Elle peut également être due à une forte prévalence du VIH parmi les cas ou à une prise en charge tardive de la TB.

- *Proportion d'échec*
= Nombre de patients enregistrés comme «échec»/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Un taux d'échec élevé parmi les nouveaux cas peut être lié à un problème d'adhérence, à un taux élevé de résistance primaire ou à la mauvaise qualité des médicaments antituberculeux. Chez les nouveaux cas sous traitement, ce taux ne devrait pas dépasser 2%.
- *Proportion de patients dont le statut VIH est connu*
= Nombre de patients dont le statut VIH est connu à la fin du traitement/Nombre total de patients mis sous traitement pendant la période
Cet indicateur est un des éléments permettant d'évaluer l'intégration des services TB et VIH.
- *Taux de co-infection TB-VIH*
= Nombre de patients infectés par le VIH/Nombre total de patients mis sous traitement au cours de la période et dont le statut VIH est connu à la fin du traitement
Dans les régions où la prévalence du VIH est élevée, ce chiffre peut être supérieur à 80%. Cette information est importante pour l'évaluation des autres indicateurs, en particulier la proportion de décès.

Références

1. Indicateurs de la tuberculose multirésistante : Un ensemble minimum d'indicateurs pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante (TB-MR) dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70568/1/WHO_HTM_TB_2010.11_fre.pdf

17.5 Fonctionnement

Pour être complète, l'évaluation doit prendre en compte le fonctionnement du programme, notamment en ce qui concerne trois aspects : l'organisation des soins, les procédures établies et les ressources humaines. Un ensemble de critères de qualité est évalué pour chacun de ces aspects. Les critères peuvent être qualitatifs (description) ou quantitatifs (indicateurs). Les tableaux suivants peuvent être utilisés à titre indicatif.

17.5.1 Organisation des soins

Critères	Indicateurs	Objectifs
Accessibilité des soins	<ul style="list-style-type: none"> • Accessibilité des structures de soins, décentralisation, etc. • Possibilité de traitement à domicile si approprié. 	Accès facile aux soins pendant la phase d'attaque et d'entretien
Confort du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Accueil du patient • Etat de la structure, chauffage (ou climatisation), organisation générale et propreté • Alimentation pendant l'hospitalisation et/ou en ambulatoire (ration supplémentaire, quantités, organisme en charge) • Taux d'occupation des lits du service TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les besoins • Taux d'occupation \leq 100%
Information et éducation thérapeutique	Entretiens réalisés	Compréhension du traitement
Hygiène hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> • Équipements (masques de protection respiratoire, masques chirurgicaux, gants, blouses, autoclaves, matériel de nettoyage, etc.) • Gestion des déchets (tri, incinérateur, etc.) 	Tout le matériel est disponible et utilisé.
Approvisionnement continu en matériel de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Fournis par (agence, structure gouvernementale, autre ?) • Stock de sécurité • Nombre et durée des ruptures de stock 	<ul style="list-style-type: none"> • Stock de sécurité de 3 mois • Pas de ruptures de stock
Approvisionnement continu en médicaments de qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Tenue des fiches de stock • Fréquence des commandes, délais de livraison, stock de sécurité • Rupture(s) de stock • Sources des médicaments • Institution chargée de l'approvisionnement • Utilisation d'ADF pour les anti-TB de 1^{re} ligne • Conditions de conservation • Approvisionnement des structures périphériques 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiches de stock à jour • 1 personne responsable de la pharmacie • Tous adéquats • Pas de ruptures de stock • Sources préqualifiées par l'OMS (ou équivalent) • Utilisation des ADF • Conditions de conservation adéquates • Approvisionnement régulier
Détection des cas	<ul style="list-style-type: none"> • Type de détection de cas (active ou passive) • Recherche de signes de TB chez les contacts • Taux de détection des nouveaux cas frottis positif • Pourcentage de patients frottis positif pour le nombre total de patients chez lesquels un frottis a été réalisé. • Taux de détection des TB-MR 	<p>Connaître le type de dépistage pour interpréter les résultats quantitatifs du dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% • Selon le contexte • < 20% • Selon le contexte
Diagnostic des TBP frottis négatif et des TBEP	<ul style="list-style-type: none"> • Test moléculaire automatisé • Culture ou techniques moléculaires • Radiographie • Autres (p.ex. ADA, Pandy, Rivalta, FNAC) • Algorithmes utilisés 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Oui • Oui • Oui • Oui

Antibiogramme	ATBG possible (méthodes, contrôle qualité)	Détection des TB pharmacorésistantes
Accompagnement thérapeutique	Nombre de patients bénéficiant d'un soutien et accompagnement thérapeutique par mois	100% des patients éligibles pour recevoir un soutien
Identification des patients non-adhérents	<ul style="list-style-type: none"> • Système d'identification et de recherche des patients non-adhérents • Pourcentage des patients qui ont repris leur traitement parmi les patients absents pendant moins de 2 mois et qu'il a fallu rechercher. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • > 90%
Intégration des soins TB-VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Accès à des consultations et tests volontaires (VCT) • Accès aux ARV • Accès au traitement préventif par le cotrimoxazole • Traitement TB intégré dans le service VIH ou traitement VIH dans le service TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Oui • Oui • Oui

17.5.2 Procédures

Critères	Indicateurs	Objectifs
Registres et dossiers	Description des documents <ul style="list-style-type: none"> • Concordance entre registre TB et cartes de traitement • Concordance entre registre TB et registre de laboratoire 	Enregistrement fiable <ul style="list-style-type: none"> • 100% • 100%
Définitions de cas standardisées	Pourcentage de patients ayant une définition de cas exacte par rapport au nombre total de patients inclus	100%
Protocoles de traitement et suivi adéquats	<ul style="list-style-type: none"> • % de nouveaux cas correctement traités (associations d'anti-TB, posologie, durée) sur un échantillon de patients pris au hasard • % de patients dont le suivi bactériologique n'a pas été réalisé selon le calendrier, sur un échantillon de patients pris au hasard • % de patients TB-MR pour lesquels les analyses biochimiques n'ont pas été réalisées selon le calendrier, sur un échantillon de patients pris au hasard 	<ul style="list-style-type: none"> • > 95% • < 10% • < 10%
Dépistage VIH	% de nouveaux cas testés pour le VIH	100%
Traitement antirétroviral	% de patients TB VIH+ mis sous ARV Estimer le délai de mise sous ARV de la façon suivante : < 2 semaines ; 2 semaines -< 2 mois ; ≥ 2 mois	100%
Critères de guérison	% de cas confirmés déclarés guéris qui correspondent réellement à la définition d'une guérison, sur un échantillon de patients pris au hasard	> 90%
Suivi régulier des TB sensibles et résistantes	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport trimestriel et analyse de cohortes pour les TB pharmacosensibles • Rapport semestriel et analyse de cohortes pour les TB pharmacorésistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil des données quantitatives sur les inclusions et les résultats • Détection rapide des dysfonctionnements
Suivi de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> • % de patients venant à leur rendez-vous par rapport au nombre de patients attendus • % de doses administrées sous DOT chez les patients ayant une TB pharmacorésistante, sur un échantillon de patients pris au hasard 	<ul style="list-style-type: none"> • > 90% pour la phase d'attaque et d'entretien • 100%
Prévention de la transmission aérienne du bacille dans les structures de soins	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement • Ventilation des locaux, luminosité, lampes à UV (hospitalisation, consultations, laboratoire) ; port du masque de protection pour le personnel et les visiteurs en contact avec un patient contagieux ; masque chirurgical pour les patients contagieux (si déplacements) • Plan de prévention écrit ? • Responsable identifié ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement des patients frottis positif • Isolement des patients frottis positif ayant une TB pharmacorésistante • Utilisation appropriée des moyens • Oui • Oui
Précautions standard	Description	Respect des précautions standard
Contrôle qualité du laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation régulière du fonctionnement du laboratoire • Contrôle qualité trimestriel de l'analyse des frottis • Contrôle qualité annuel des antibiogrammes 	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir la qualité des analyses pour le diagnostic bactériologique • Résultats selon les standards • Résultats selon les standards

17.5.3 Ressources humaines

Critères	Indicateurs	Objectifs
Effectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Description des postes (médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, personnel de nettoyage, etc.) • Ratio personnel soignant/patients 	En moyenne : <ul style="list-style-type: none"> • 1 infirmier/10-15 patients • 1 médecin/40-50 patients
Formation	Se reporter aux critères d'évaluation du programme de formation	Personnel compétent
Autres contributeurs	Description : autres ONG, associations locales, etc.	

Une grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB est proposée en [Annexe 39](#).

Annexes

[Annexe 1. Tests Xpert](#)

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

[Annexe 3. Recueil, conservation et expédition d'échantillons respiratoires](#)

[Annexe 4. Examen microscopique des crachats](#)

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

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

[Annexe 7. Aspiration à l'aiguille fine des ganglions lymphatiques](#)

[Annexe 8. Estimation des protéines](#)

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

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

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

[Amikacine \(Am\)](#)

[Bédaquiline \(Bdq\)](#)

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

[Clofazimine \(Cfz\)](#)

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

[Délamanide \(Dlm\)](#)

[Éthambutol \(E\)](#)

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

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

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

[Isoniazide - Haute dose \(Hh\)](#)

[Lévofloxacine \(Lfx\)](#)

[Linézolide \(Lzd\)](#)

[Méropénème \(Mpm\)](#)

[Moxifloxacine \(Mfx\)](#)

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

[Prétomanide \(Pa\)](#)

[Pyrazinamide \(Z\)](#)

[Rifabutine \(Rfb\)](#)

[Rifampicine \(R\)](#)

[Rifapentine \(P\)](#)

[Streptomycine \(S\)](#)

[Instructions au patient](#)

[Patients traités pour TB pharmacosensible](#)

[Patients traités pour TB pharmacorésistante](#)

[Annexe 11. Antituberculeux chez les femmes enceintes ou allaitantes](#)

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

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

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

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

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

[Annexe 17. Prise en charge des effets indésirables](#)

[Troubles digestifs](#)

[Abdomen \(douleurs\)](#)

[Diarrhée](#)

[Épigastriques \(douleurs\)](#)

[Goût métallique](#)

[Hépatotoxicité](#)

[Nausées et vomissements](#)

[Neurotoxicité](#)

[Convulsions](#)

[Céphalées](#)

[Dépression](#)

[Neuropathies périphériques](#)

[Névrite optique](#)

[Ototoxicité](#)

[Psychose](#)

[Troubles endocriniens](#)

[Gynécomastie](#)

[Hypothyroïdie](#)

[Troubles dermatologiques](#)

[Alopécie](#)

[Infection fongique](#)

[Photosensibilité](#)

[Réactions cutanées](#)

[Troubles musculo-squelettiques](#)

[Arthralgies](#)

[Tendinite/rupture du tendon](#)

[Autres](#)

[Acidose lactique](#)

[Allongement de l'intervalle QT](#)

[Électrolytiques \(troubles\)](#)

[Hématologiques \(troubles\)](#)

[Néphrotoxicité](#)

[Annexe 18. Usage compassionnel des médicaments antituberculeux](#)

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

[Annexe 20. Accompagnateurs DOT](#)

[Annexe 21. Éducation thérapeutique du patient](#)

[Annexe 22. Évaluation de l'adhérence au traitement antituberculeux](#)

[Annexe 23. Outil d'évaluation du risque de transmission de la TB](#)

[Annexe 24. Recommandations pour les changements d'air par heure](#)

[Annexe 25. Aperçu des techniques de ventilation](#)

[Annexe 26. Lampes à ultraviolets germicides](#)

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

[Annexe 28. Masques chirurgicaux](#)

[Annexe 29. Vaccin BCG](#)

[Annexe 34. Formulaire de demande de microscopie et tests Xpert](#)

[Annexe 35. Formulaire de demande de culture, pDST, LPA, séquençage du génome](#)

[Annexe 36. Drug-o-gram](#)

[Annexe 39. Fiche d'évaluation du service TB](#)

Annexe 1. Tests Xpert

Mise à jour : Octobre 2022

1.1 Traitement des échantillons

Le personnel présent lors de la préparation des échantillons doit porter un masque de protection respiratoire (FFP2 ou N95) pour éviter l'inhalation de bacilles. Une enceinte de sécurité microbiologique ([Annexe 6](#)) doit être utilisée pour protéger le personnel des aérosols lorsque l'échantillon doit être centrifugé ou découpé/broyé.

1.1.1 Échantillons de crachats

Voir la notice du test Xpert MTB/RIF :

<https://www.cephheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert-MTB-RIF-FRENCH-Package-Insert-301-1404-FR-Rev-F.pdf>

Voir la notice du test Xpert MTB/XDR :

<https://www.cephheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert%20MTB-XDR%20ENGLISH%20Package%20Insert%20302-3514%20Rev%20C.pdf>

1.1.2 Échantillons de ganglions lymphatiques et autres tissus

Test Xpert sur biopsie (adapté de l'OMS)^[1]

- Découper l'échantillon en petits morceaux dans un mortier stérile (ou un broyeur de tissus).
- Ajouter 2 ml de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) stérile.
- Broyer la solution de tissus et de PBS pour obtenir un mélange homogène.
- Transférer 0,7 ml du mélange dans un tube à centrifuger à l'aide d'une pipette de transfert. Éviter de transférer des morceaux de tissus mal homogénéisés.
- Ajouter 1,4 ml de réactif pour échantillon Xpert (Xpert Sample Reagent, XSR) à l'aide d'une pipette de transfert.
- Agiter vigoureusement 10 à 20 fois ou mélanger à l'aide d'un vortex pendant au moins 10 secondes.
- Maintenir à température ambiante pendant 10 minutes.
- Agiter vigoureusement 10 à 20 fois ou mélanger à l'aide d'un vortex pendant au moins 10 secondes.
- Maintenir à température ambiante pendant 5 minutes.
- Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert à l'aide d'une pipette de transfert.
- Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

Test Xpert sur échantillon de ganglion lymphatique obtenu par aspiration à l'aiguille fine (FNA)

- Rincer l'aiguille et la seringue dans un récipient stérile contenant 1 ml de chlorure de sodium 0,9% stérile ou de PBS stérile.
- Transférer 0,7 ml du mélange dans un tube à centrifuger à l'aide d'une pipette de transfert.
- Ajouter 1,4 ml de XSR à l'aide d'une pipette de transfert.

Pour les étapes suivantes, procéder comme ci-dessus.

Pour la technique d'aspiration à l'aiguille fine des ganglions lymphatiques, voir [Annexe 7](#).

1.1.3 Échantillons de liquide céphalo-rachidien

Adapté de l'OMS^[1]

La méthode de traitement du liquide céphalo-rachidien (LCR) dépend du volume disponible pour réaliser le test.

Volume de LCR	Procédure
0,1 à 1 ml	<ul style="list-style-type: none">• Ajouter au LCR du XSR pour obtenir un volume final de 2 ml.• Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert.• Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.
1 à 5 ml	<ul style="list-style-type: none">• Ajouter au LCR un volume égal de XSR.• Ajouter 2 ml du mélange directement dans la cartouche Xpert• Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.
> 5 ml	<ul style="list-style-type: none">• Centrifuger le LCR à 3000g pendant 15 minutes.• Éliminer le surnageant et ajouter du XSR au sédiment pour obtenir un volume final de 2 ml.• Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert.• Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

Remarque : un volume de LCR inférieur à 0,1 ml est insuffisant pour réaliser le test.

1.1.4 Échantillons de selles^[2]

Les échantillons de selles peuvent être utilisés dans les 3 heures s'ils sont conservés à température ambiante.

- Ajouter 0,8 à 1 g de selles dans le flacon de 8 ml de XSR.
- Agiter vigoureusement pendant 30 secondes.
- Maintenir à température ambiante pendant 10 minutes.
- Agiter vigoureusement pendant 30 secondes.
- Laisser sédimenter à température ambiante pendant 10 minutes.
- Sans perturber le sédiment, transférer 2 ml de surnageant dans la cartouche Xpert.
- Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

1.1.5 Échantillon d'urine^[3]

Les échantillons d'urine peuvent être utilisés dans les 3 heures s'ils sont conservés à température ambiante.

- Centrifuger 4 ml d'urine à 3000g pendant 5 minutes.
- Éliminer le surnageant et ajouter 2 ml de XSR au sédiment.
- Agiter vigoureusement.
- Transférer 2 ml du mélange dans la cartouche Xpert.
- Charger la cartouche dans l'instrument Xpert selon les instructions du fabricant.

1.2 Performances des tests Xpert sur les échantillons autres que les crachats

Échantillons	Performances de Xpert MTB/RIF par rapport à la culture ^[4]
Biopsie ou suc ganglionnaire	Biopsie : sensibilité : 82% ; spécificité : 79% Aspiration : sensibilité : 89% ; spécificité : 86%
LCR	Sensibilité : 70% ; spécificité : 97%
Liquide pleural	Sensibilité : 50% ; spécificité : 99%
Liquide péricardique	Sensibilité : 67,6% ; spécificité : 99,4%
Aspiration nasopharyngée (suspicion de TBP chez l'enfant)	Sensibilité : 46% ; spécificité : 100%
Aspiration gastrique (suspicion de TBP chez l'enfant)	Sensibilité : 73% ; spécificité : 98%
Selles (suspicion de TBP chez l'enfant)	Par rapport à la culture d'échantillons respiratoires : <ul style="list-style-type: none">• sans infection VIH : sensibilité : 61% ; spécificité : 98%• avec infection VIH : sensibilité : 70% ; spécificité : 98%
Urine (suspicion de TB urogénitale)	Sensibilité : 85% ; spécificité : 97%
Urine (suspicion de TB disséminée chez les personnes infectées par le VIH)	Sensibilité : 40% ; spécificité : 98% ^[5]
Liquide synovial	Sensibilité : 97% ; spécificité : 94%
Ascite	Sensibilité : 59% ; spécificité : 97%
Sang (suspicion de TB disséminée chez les personnes infectées par le VIH)	Enfant : sensibilité : 7% ; spécificité : 99% ^[6] Adulte : sensibilité : 56% ; spécificité : 94%

Remarque : les performances du test Xpert MTB/XDR sur des échantillons autres que les crachats sont considérées comme similaires à celles du test Xpert MTB/RIF car les tests sont basés sur des technologies similaires^[4].

1.3 Aspects logistiques

Tous les tests Xpert sont réalisés avec le même instrument.

Le module 10 couleurs peut lire toutes les cartouches Xpert.

Le module 6 couleurs peut lire les cartouches Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra.

1.3.1 Énergie

L'instrument demande une alimentation électrique constante et stable.

Si les coupures sont brèves (moins de 10 minutes), prévoir un UPS « on line » de 1500VA.

Si les coupures sont longues, le système doit pouvoir supporter un cycle entier (environ 45 minutes). Prévoir un chargeur de batterie, une batterie stationnaire et un stabilisateur de tension.

1.3.2 Conservation et température de fonctionnement

Conservation des cartouches et réactifs : entre 2 et 28 °C pendant 12 mois à partir de la date de fabrication.

Température de fonctionnement de l'instrument Xpert : entre 15 et 30 °C. L'air conditionné peut être nécessaire si les conditions climatiques l'exigent.

1.3.3 Étalonnage

Les modules Xpert demandent un étalonnage annuel, réalisé par un prestataire de services agréé ou en échangeant les modules. Établir avec le fournisseur un contrat de vente détaillé et un plan d'assistance garantissant l'entretien, l'étalonnage, la réparation et le remplacement du matériel si nécessaire.

1.3.4 Espace nécessaire

Les dimensions de l'instrument Xpert IV (4 modules permettant le traitement de 4 échantillons simultanément) sont :

Largeur : 29,8 cm ; hauteur : 35,6 cm ; profondeur : 31,1 cm ; poids : 12 kg.

Il est conçu pour une utilisation en intérieur uniquement. Prévoir au moins 5 cm d'espace libre de chaque côté de l'instrument pour assurer une ventilation adéquate. Ne pas placer l'instrument à proximité des bouches d'aération d'autres instruments ou d'unités de traitement de l'air.

Les dimensions des kits contenant les cartouches et réactifs sont :

Kit Xpert MTB/RIF 50 tests : 31 cm x 28 cm x 20 cm

Kit Xpert MTB/XDR 10 tests : 24 cm x 16 cm x 7 cm

1.3.5 Gestion des déchets

Même procédure que pour l'élimination des pots à prélèvement de crachats.

Les tests Xpert génèrent un grand volume de déchets.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. *Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF : guide technique et considérations opérationnelles pratiques*. Geneva 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145682/9789242506709_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. de Haas P, Yenew B, et al. *The Simple One-Step (SOS) Stool Processing Method for Use with the Xpert MTB/RIF Assay for a Child-Friendly Diagnosis of Tuberculosis Closer to the Point of Care*. J Clin Microbiol. 2021 Jul 19;59(8). <https://doi.org/10.1128/JCM.00406-21>
3. MSF South Africa Medical Unit. *SOP: Urine GeneXpert MTB/Rif Assay*.
4. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection*. 2021 update. Geneva 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
5. World Health Organization. *Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents*. Geneva 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033450>
6. Pohl C, Rutaiwa LK, Haraka F, Nsubuga M, Aloï F, Ntinginya NE, Mapamba D, Heinrich N, Hoelscher M, Marais BJ, Jugheli L, Reither K. *Limited value of whole blood Xpert(®) MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in children*. J Infect. 2016 Oct;73(4):326-35. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.041>

Annexe 2. Interprétation des résultats des tests Xpert

Mise à jour : Octobre 2022

2.1 Xpert MTB/RIF et Xpert MTB/RIF Ultra

MTB : *M. tuberculosis* ; RIF ou Rif ou R : rifampicine ; H : isoniazide

Résultats	Interprétation et décisions
Invalide/Erreur/ Pas de résultat	Réaliser un 2 ^e test sur un nouvel échantillon.
MTB non détecté	<ul style="list-style-type: none">Suspicion de TBP chez l'enfant : réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon (respiratoire ou de selles).Adulte : en fonction du jugement clinique, réaliser un 2^e test et/ou une culture sur un nouvel échantillon.
MTB détecté Résistance Rif non détectée	Réaliser un test Xpert MTB/XDR (ou un LPA ou un pDST) pour détecter une résistance à H ^(a) ; adapter le traitement selon le DST.
MTB détecté Résistance Rif détectée	<p>Évaluer les facteurs de risque de résistance à la rifampicine (RR) :</p> <ul style="list-style-type: none">Risque élevé de RR^(b) : traiter une TB-MDR/RR.Risque faible de RR^(c) : réaliser un 2^e test^(d) sur un nouvel échantillon. Si le 2^e test montre :<ul style="list-style-type: none">Sensibilité à la R : traiter une TB-DS.Résistance à la R : traiter une TB-MDR/RR. <p>Pour les patients atteints de TB-MDR/RR, réaliser :</p> <ul style="list-style-type: none">Un test Xpert MTB/XDR (ou un LPA) et un pDST (et un séquençage du génome si disponible) pour détecter une résistance à d'autres antituberculeux.En cas de résultats discordants avec le pDST (résistance avec Xpert, sensibilité avec le pDST), traiter une TB-MDR/RR^[1].
MTB détecté Résistance Rif indéterminée	<ul style="list-style-type: none">Xpert MTB/RIF :<ul style="list-style-type: none">Réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon. Si le résultat reste « indéterminé », traiter une TB-DS tout en recherchant une possible RR.Réaliser un pDST (ou un autre gDST) pour confirmer ou exclure une RR.Réaliser un test Xpert MTB/XDR (ou un LPA ou un pDST) pour détecter une résistance à H^(a).Xpert MTB/RIF Ultra :<ul style="list-style-type: none">Envoyer une extraction des résultats bruts (fichier gxx) au laboratoire de référence pour identification d'éventuelles mutations (interprétation des courbes de fusion).Si impossible ou si le résultat reste « indéterminé », procéder comme pour un test Xpert MTB/RIF.
MTB détecté « trace » Résistance Rif indéterminée (Xpert Ultra)	<ul style="list-style-type: none">Patients infectés par le VIH, enfants et échantillons EP : considérer un résultat « trace » comme positif.Adultes avec antécédent de TB au cours des 5 dernières années : un résultat « trace » ne peut être interprété, réaliser une culture.Aucune interprétation de RR n'est possible.Si suspicion de résistance à R ou à un autre antituberculeux : réaliser un pDST (ou un autre gDST). Adapter le traitement selon le DST.Ne pas réaliser de test Xpert MTB/XDR car le seuil de détection du test Xpert MTB/XDR est supérieur à celui du test Ultra.

(a) Si possible pour tous les patients et au moins ceux qui présentent un risque élevé de résistance à H (patients avec antécédent de traitement TB par H ou en contact avec un cas de TB résistant à H ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance à H est $\geq 3\%$).

(b) Patients avec antécédent de traitement TB par R ou en contact avec un cas de TB résistante à R ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance à R est élevée.

(c) Patients sans antécédent de traitement TB par R ni contact avec un cas de TB résistant à R et provenant d'une région où la prévalence de la résistance à R est faible.

(d) Un 2^e test est nécessaire car dans une population où la prévalence de la résistance à R est $< 5\%$, la valeur prédictive positive d'un test est $< 80\%$, ce qui signifie que $> 20\%$ des résultats indiquant une résistance à R sont de faux positifs.

2.2 Xpert MTB/XDR

MTB : *M. tuberculosis* ; RIF : rifampicine ; INH ou H : isoniazide ; FLQ ou FQ : fluoroquinolones ; ETH ou Eto : éthionamide ; AMK : amikacine ; KAN : kanamycine ; CAP : capréomycine

Résultats	Interprétation et décisions
Invalide/Erreur/Pas de résultat	Réaliser un 2 ^e test sur un nouvel échantillon.
MTB détecté	Après un test Xpert MTB/RIF positif, un résultat « MTB détecté » est attendu car les seuils de détection des tests Xpert MTB/XDR et Xpert MTB/RIF sont similaires.
MTB non détecté Résistance non détectée	<ul style="list-style-type: none"> Après un test Xpert MTB/RIF positif : réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon. Si le test est toujours négatif, réaliser une culture et un pDST. Après un résultat « trace » avec un test Ultra, un résultat négatif est attendu car le seuil de détection du test Xpert MTB/XDR est supérieur à celui du test Ultra.
MTB détecté Résistance non détectée	<ul style="list-style-type: none"> Traiter selon le résultat du test Xpert MTB/RIF ou Ultra. Le test n'exclut pas toute résistance (certaines mutations conférant une résistance ne sont pas détectées par le test Xpert MTB/XDR, p. ex. seules 30% des mutations conférant une résistance à Eto sont détectées).
MTB détecté <ul style="list-style-type: none"> Faible résistance INH détectée Résistance INH détectée Faible résistance FLQ détectée Résistance FLQ détectée Résistance ETH détectée Résistance AMK, KAN et/ou CAP détectée(s) 	<p>Évaluer les facteurs de risque de résistance pour chaque médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> Risque élevé de résistance^(e) : considérer qu'il y a résistance. <ul style="list-style-type: none"> Résistance faible à H détectée (mutation inhA et pas de mutation katG) : H^h peut être utilisé mais pas compté comme médicament probablement efficace. Résistance faible aux FQ détectée : Mfx^h peut être utilisée mais pas comptée comme médicament probablement efficace⁽²⁾. Une résistance à Eto peut être détectée (mutation inhA) mais un résultat négatif n'exclut pas une résistance. Réaliser une culture et un pDST pour détecter une résistance à d'autres antituberculeux. Risque faible de résistance^(f) : réaliser un 2^e test sur un nouvel échantillon^(g). Si le 2^e test montre : <ul style="list-style-type: none"> Sensibilité au médicament : utiliser le médicament. Résistance au médicament : considérer qu'il y a résistance (voir « Risque élevé de résistance » ci-dessus).
MTB détecté Résistance indéterminée ^(h)	Réaliser un 2 ^e test sur un nouvel échantillon. Si le résultat reste « indéterminé » : traiter avec des antituberculeux probablement efficaces tout en recherchant une résistance avec un pDST (ou un autre gDST, p. ex. LPA deuxième ligne, séquençage du génome).

(e) Patients avec antécédent de traitement TB par le médicament ou en contact avec un cas de TB résistante au médicament ou provenant d'une région où la prévalence de la résistance au médicament est élevée.

(f) Patients sans antécédent de traitement TB par le médicament ni contact avec un cas de TB résistant au médicament et provenant d'une région où la prévalence de la résistance au médicament est faible.

(g) Un 2^e test est nécessaire car dans une population où la prévalence de la résistance est < 5%, la valeur prédictive positive d'un test est < 80%, ce qui signifie que > 20% des résultats indiquant une résistance sont de faux positifs.

(h) Aucun résultat « indéterminé » n'est donné pour Eto.

Références

- Organisation mondiale de la Santé. *Manuel de mise en œuvre du test Xpert MTB/RIF : guide technique et considérations opérationnelles pratiques*. Geneva 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145682/9789242506709_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Organisation mondiale de la Santé. *Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante* [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2021. <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240006997>

Annexe 3. Recueil, conservation et expédition d'échantillons respiratoires

Mise à jour : Septembre 2023

3.1 Recueil d'échantillons respiratoires

Le personnel (et l'accompagnant si nécessaire) présent lors du recueil de crachats ou de tout autre échantillon respiratoire doit porter un masque de protection respiratoire (FFP2 ou N95) pour éviter l'inhalation de bacilles.

Lorsque qu'un patient ne peut cracher spontanément, des échantillons respiratoires peuvent être obtenus par induction d'expectoration (chez l'enfant et l'adulte) ou par aspiration nasopharyngée ou gastrique (chez l'enfant uniquement). Ces procédures doivent être réalisées sous surveillance médicale étroite et uniquement si l'échantillon est destiné à la réalisation de tests moléculaires, culture ou séquençage du génome. Elles doivent être préalablement bien expliquées au patient et à l'accompagnant.

Les spécimens sont collectés dans des récipients spécifiques :

- Pot à prélèvement de crachats^a pour les crachats obtenus spontanément ou induits
- Tube conique^b pour les échantillons obtenus par aspiration

Les récipients contenant les échantillons doivent être étiquetés avec le nom ou numéro d'identification du patient ainsi que la date, l'heure et le lieu du prélèvement.

3.1.1 Nombre d'échantillons requis

Expectoration spontanée : 2 échantillons

- Tests moléculaires rapides (TMR) : collecter 2 échantillons sur place. Le TMR est réalisé sur le meilleur échantillon. Le deuxième échantillon est utilisé s'il est nécessaire de refaire le TMR. Si le patient ne fournit qu'un seul échantillon et qu'il faut refaire le TMR, prélever un nouvel échantillon.
- Microscopie : collecter le premier échantillon sur place. Le deuxième échantillon est collecté de préférence le lendemain matin^c, au réveil et avant de manger, par le patient lui-même qui l'apporte au laboratoire. À défaut, collecter les 2 échantillons sur place à une heure d'intervalle.
- Culture et tests phénotypiques de sensibilité aux médicaments (pDST) : collecter les 2 échantillons sur place. Les 2 échantillons sont mis en culture. Le deuxième échantillon est cultivé par précaution, c.-à-d. en cas de contamination ou de culture négative du premier échantillon.
- Séquençage du génome : collecter les 2 échantillons sur place. Le deuxième échantillon est utilisé s'il n'y a pas assez d'ADN dans le premier.

Expectoration induite : collecter 2 échantillons au cours de la même session si possible. La procédure étant invasive, si un seul échantillon a été obtenu, ne pas répéter la procédure pour en obtenir un deuxième.

Aspiration nasopharyngée ou gastrique : collecter un seul échantillon.

3.1.2 Qualité des échantillons

La qualité de l'échantillon détermine la fiabilité du résultat. Un volume minimum d'échantillon est requis pour réaliser les examens. L'échantillon doit contenir des matières mucoïdes ou purulentes.

Critères de rejet : salive (liquide aqueux) et échantillons contenant des débris alimentaires.

3.1.3 Expectoration spontanée

Réaliser le prélèvement à l'extérieur si possible, à l'air libre et à l'écart des autres personnes.

Matériel

- Gants
- Pot à prélèvement de crachats préalablement étiqueté

Technique

- Demander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau.
- Donner au patient le pot à prélèvement de crachats.
- Réaliser un clapping d'une à 2 minutes si nécessaire.
- Demander au patient d'inspirer profondément, de retenir sa respiration quelques secondes puis d'expirer. Recommencer 2 à 3 fois puis tousser : les crachats proviennent des poumons et sont expulsés lors de la toux.
- Recueillir au moins 2 ml de crachats et fermer le récipient hermétiquement.
- Si l'échantillon est prélevé à domicile, s'assurer que le patient a compris la procédure, y compris la fermeture hermétique du récipient après le recueil des crachats.
- Prélever un nouvel échantillon si le premier n'est pas satisfaisant.

3.1.4 Expectoration induite

Le patient doit être surveillé sur le plan respiratoire (y compris SpO₂) pendant la procédure et les 15 minutes qui suivent. Avoir de l'oxygène à portée de main (risque de bronchospasme).

Matériel

- Gants
- Pot à prélèvement de crachats préalablement étiqueté
- Masque et tuyau pour nébuliseur
- Chambre d'inhalation avec masque de différentes tailles (à stériliser entre chaque patient)
- Chlorure de sodium hypertonique 3 à 6% stérile (inducteur d'expectoration)
- Chlorure de sodium 0,9% stérile (pour l'échantillon)
- Salbutamol aérosol-doseur
- Oxygène de pouls et oxygène

Technique

Le patient doit être à jeun depuis au moins 2 heures pour réduire le risque de vomissements et d'inhalation.

- Installer confortablement le patient. Pour un jeune enfant, le placer en position assise dans les bras d'un adulte.
- Donner au patient le pot à prélèvement de crachats.
- Administrer 200 microgrammes (2 bouffées) de salbutamol par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation, 10 minutes avant la nébulisation.
- Remplir le nébuliseur avec 5 ml de solution stérile de chlorure de sodium hypertonique 3 à 6%.
- Placer le masque du nébuliseur sur la bouche du patient.
- La nébulisation dure jusqu'à ce que le réservoir soit vide.
- Encourager le patient à tousser et à cracher à tout moment s'il en ressent le besoin.
- Recueillir au moins 2 ml de crachats et fermer le récipient hermétiquement.
- Arrêter la procédure si le patient ne parvient pas à cracher dans les 15 minutes.

3.1.5 Aspiration nasopharyngée

Matériel

- Gants
- Sonde d'aspiration (CH6 pour les enfants de 1 à 11 mois ; CH8 pour les enfants de 1 à 10 ans)
- Seringue de 50 ml ou équipement électrique pour aspiration
- Chlorure de sodium 0,9% stérile
- Récipient pour échantillon préalablement étiqueté

Technique

L'enfant doit être à jeun depuis au moins 2 heures pour réduire le risque de vomissements et d'inhalation.

- Réaliser un clapping d'une à 2 minutes si nécessaire.
- Nettoyer les fosses nasales avec du chlorure de sodium 0,9%.
- Allonger l'enfant sur le dos ou sur le côté.
- Lubrifier l'extrémité de la sonde d'aspiration.
- Mettre 2 gouttes de chlorure de sodium 0,9% dans chaque narine.
- Mesurer la distance entre l'extrémité du nez et l'angle de la mâchoire. Celle-ci représente la profondeur à laquelle la sonde doit être insérée. Insérer doucement la sonde à cette profondeur, sans aspirer.
- Une fois la sonde dans le nasopharynx postérieur, aspirer avec la seringue de 50 ml ou l'aspirateur électrique^d et retirer lentement la sonde en aspirant.
- Recueillir 2 à 3 ml de sécrétions respiratoires. Si insuffisant (< 2 ml), remettre 2 gouttes de chlorure de sodium 0,9% dans chaque narine puis aspirer dans l'autre narine.
- Fermer le récipient hermétiquement.

3.1.6 Aspiration gastrique

Matériel

- Gants
- Sonde nasogastrique (CH6 pour les enfants de 1 à 11 mois ; CH8 pour les enfants de 1 à 10 ans).
- Seringue de 50 ml
- Eau stérile
- Récipient pour échantillon préalablement étiqueté

Technique

L'enfant doit être à jeun depuis 4 à 8 heures. En pratique, l'échantillon doit être prélevé tôt le matin afin de recueillir les crachats déglutis pendant la nuit.

- Placer l'enfant en position assise dans les bras d'un adulte.
- Poser une sonde nasogastrique et vérifier son emplacement.
- Aspirer avec la seringue de 50 ml.
- Recueillir 5 à 10 ml de liquide gastrique. Si insuffisant (< 5 ml), rincer l'estomac avec 10 ml d'eau stérile et aspirer à nouveau.

- Fermer le récipient hermétiquement.
- Mettre en culture dans les 4 heures qui suivent le recueil de l'échantillon. Neutraliser avec 100 mg de bicarbonate de soude si les délais sont supérieurs à 4 heures.

3.2 Inactivation des échantillons

Deux méthodes peuvent être utilisées pour inactiver les échantillons :

- Ajouter de l'éthanol 90 ou 95% à l'échantillon pour atteindre une concentration finale de 70%. Laisser reposer jusqu'au lendemain. Transférer 1 ml du mélange dans un tube de 2 ml.
- Immerger l'échantillon 20 minutes dans un bain-marie à 80 °C.

Ces procédures peuvent être réalisées dans une pièce bien ventilée ou en utilisant un poste de travail ventilé ([Annexe 6](#)).

Les échantillons inactivés peuvent être utilisés pour réaliser un séquençage de Sanger et un séquençage ciblé. Ils ne peuvent pas être utilisés pour réaliser des cultures, pDST ou un séquençage du génome entier.

3.3 Conservation des échantillons

Si les tests ne sont pas réalisés immédiatement ou sur le site de prélèvement, les échantillons doivent être conservés à l'abri de la lumière. Les conditions de conservation varient selon le test à réaliser.

Échantillons non-inactivés

- Pour les TMR : conserver entre 2 et 8 °C. Réaliser le test dès que possible et dans les 7 jours. S'ils sont conservés à 35 °C maximum, réaliser le test dans les 3 jours maximum.
- Pour la microscopie : conserver entre 2 et 8 °C. Réaliser le frottis dès que possible et dans les 3 à 4 jours. Les échantillons conservés à température ambiante se liquéfient. Cela rend plus difficile la sélection de matériel muco-purulent.
- Pour les cultures :
 - sur milieu liquide (MGIT) : conserver entre 2 et 8 °C. Mettre en culture dès que possible et dans les 3 à 4 jours.
 - sur milieu solide (LJ) cultivé ≤ 3 jours après le prélèvement : conserver entre 2 et 8 °C. Mettre en culture dès que possible.
 - sur milieu solide (LJ) cultivé > 3 jours après le prélèvement : utiliser du chlorure de cétylpyridinium (CPC) pour la conservation de l'échantillon (c.-à-d. ajouter un volume égal de CPC à l'échantillon), conserver à température ambiante (entre 20 et 30 °C). Mettre en culture dès que possible et de préférence dans les 7 jours.

Ne pas réfrigérer les échantillons car le CPC cristallise et devient inefficace.

Remarque : le CPC n'est pas compatible avec le MGIT.

- Pour le séquençage ciblé du génome : conserver à température ambiante (toutefois, une conservation entre 2 et 8 °C n'a pas d'impact sur les résultats). Réaliser le test dès que possible et de préférence dans les 4 jours.

Échantillons inactivés

Conserver à température ambiante.

Remarque : les échantillons inactivés peuvent être conservés pendant plusieurs années.

3.4 Expédition des échantillons

Échantillons non-inactivés

Pour les échantillons expédiés vers un laboratoire de référence par avion ou par une compagnie de transport terrestre, utiliser un triple emballage, selon les instructions d'emballage P650^o :

1. Récipient primaire (contenant l'échantillon^f) : tube stérile conique étanche, fermé hermétiquement, étiqueté avec nom et numéro d'identification du patient, date, heure et lieu de prélèvement.
2. Emballage secondaire (pour protéger le récipient primaire) : boîte ou sachet en plastique étanche, fermé hermétiquement. Le récipient secondaire contient du matériel absorbant en quantité suffisante pour envelopper le récipient primaire et absorber la totalité de l'échantillon en cas de fuite ou de rupture du tube.
3. Emballage extérieur/tertiaire (pour protéger l'emballage secondaire) : boîte en carton rigide portant le pictogramme UN 3373 - Substances biologiques de Catégorie B.

L'emballage extérieur doit comporter les informations suivantes :

- Nom, adresse complète et numéro de téléphone du laboratoire destinataire, ainsi que nom et numéro de téléphone de la personne à qui l'échantillon est envoyé.
- Nom, adresse complète et numéro de téléphone de l'expéditeur.

Les échantillons conservés entre 2 et 8 °C doivent être expédiés en chaîne de froid en utilisant un triple emballage isotherme.

Échantillons inactivés

Les échantillons peuvent être expédiés à température ambiante sans triple emballage ni étiquetage UN.

Si les échantillons sont inactivés à l'éthanol, le volume d'éthanol 70% ne doit pas dépasser 1 ml par tube de 2 ml et 100 ml par emballage (l'éthanol est considéré comme un produit dangereux).

Tout échantillon inactivé ou non doit être accompagné du formulaire de demande d'examen correspondant ([Annexe 34](#) et [Annexe 35](#)).

Dans tous les cas, s'informer auprès du laboratoire destinataire des procédures spécifiques qu'il préconise pour le transport.

Notes

- (a) Pot à prélèvement de crachats : plastique, couvercle à vis, usage unique, non stérile, sans additif.
- (b) Tube à fond conique : polypropylène, couvercle à vis, stérile, sans additif.
- (c) La concentration de bacilles est plus élevée dans les crachats du matin ce qui améliore la détection des BAAR.
- (d) Si un aspirateur électrique est utilisé, la pression d'aspiration doit être de 80 à 100 mmHg pour les enfants de 1 à 11 mois ; 100 à 120 mmHg pour les enfants de 1 à 10 ans.
- (e) Pour plus d'informations, voir : Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2021-2022. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019720>
- (f) Si l'échantillon a été collecté dans un pot à prélèvement de crachat, le transférer dans un tube conique en cas d'expédition.

Annexe 4. Examen microscopique des crachats

Mise à jour : Janvier 2022

4.1 Préparation des frottis de crachats

Le personnel présent lors de la préparation de frottis de crachats doit porter un masque de protection respiratoire (FFP2 ou N95) pour éviter l'inhalation de bacilles.

Les frottis de crachats doivent être préparés rapidement après le prélèvement.

Matériel

- Gants
- Lames de verre neuves et propres (ne jamais réutiliser les lames)
- Appicateurs en bois

Technique

- Étiqueter la lame à une extrémité, avec la date du recueil des crachats et le numéro de série du laboratoire.
- Sélectionner une portion de l'échantillon de crachat contenant des particules muco-purulentes ou du sang.
- Utiliser un applicateur pour la transférer sur la lame.
- Étaler l'échantillon sur une surface de 1,5 à 2 cm x 2 à 3 cm. Il doit être suffisamment fin pour pouvoir voir à travers.
- Laisser le frottis sécher à l'air libre pendant 15 minutes. Ne pas le sécher à la lumière directe du soleil ou au-dessus d'une flamme.
- Fixer le frottis en passant le dessous de la lame à la flamme pendant 2 à 3 secondes. Répéter l'opération 3 ou 4 fois.
- Laisser refroidir avant de colorer.

4.2 Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud

Matériel

- Gants
- Eau distillée ou filtrée
- Fuchsine basique phéniquée 0,3%
- Alcool-acide 3%
- Bleu de méthylène 0,3%
- Microscope binoculaire avec objectif à immersion à l'huile (grossissement 100x)

Technique

- Recouvrir la lame de fuchsine 0,3% (après avoir filtrer la fuchsine).
- Chauffer doucement le dessous de la lame. Dès l'apparition de vapeurs, compter 5 minutes en maintenant l'émission de vapeurs sans faire bouillir ni sécher le colorant.
- Rincer doucement la lame jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit incolore puis égoutter.
- Recouvrir la lame avec une solution d'alcool-acide 3%, laisser agir 2 à 3 minutes puis égoutter. Répéter l'opération si la lame n'est pas complètement décolorée.
- Rincer la lame puis égoutter.
- Recouvrir la lame de bleu de méthylène 0,3% pendant une minute puis égoutter.
- Rincer doucement la lame jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit incolore puis égoutter.
- Laisser sécher à l'air. Ne pas essuyer ni tamponner la lame.

Lecture

- Les lames doivent être examinées par un technicien expérimenté, qui doit disposer du temps nécessaire pour lire les lames avec précision.
- Avant l'examen de la lame, appliquer une goutte d'huile à immersion sur le bord gauche du frottis coloré. Ne pas toucher la lame avec l'applicateur d'huile à immersion (risque de transfert de BAAR dans le flacon d'huile ou sur une autre lame).
- Examiner au moins une longueur (100 champs à fort grossissement, CFG), avant de déclarer un résultat négatif (l'opération doit durer au moins 5 minutes).
- Les BAAR sont des bâtonnets rouges sur fond bleu. Ils sont droits ou légèrement incurvés. Ils peuvent être isolés ou en petits groupes.

Notation des résultats

Tableau 4.1 – Échelle de quantification (OMS-IUATLD)^[1]

Nombre de BAAR (grossissement 1000x : 1 longueur = 100 CFG)	Notation du résultat
Zéro BAAR/une longueur	Pas de BAAR
1-9 BAAR/une longueur ou 100 CFG	Noter le nombre exact de BAAR
10-99 BAAR/une longueur ou 100 CFG	1+
1-10 BAAR/un CFG dans au moins 50 champs	2+
> 10 BAAR/un CFG dans au moins 20 champs	3+

Remarque : 1-9 BAAR dans 100 CFG est un résultat positif. Noter que 1-9 BAAR dans 100 CFG est rapporté comme « rares » bacilles, suivis du nombre exact de BAAR observés dans 100 CFG (p. ex. « rares bacilles 3 » signifie 3 BAAR dans 100 CFG).

Ne pas confondre « rares bacilles 3 » (3 BAAR dans 100 CFG) avec BAAR 3+ (plus de 10 BAAR par CFG).

4.3 Coloration à l'auramine O ou à l'auramine/rhodamine

Matériel

- Gants
- Eau distillée ou filtrée (mais non chlorée)
- Auramine O 0,1% ou auramine/rhodamine
- Alcool-acide 0,5%
- Permanganate de potassium 0,5% ou bleu de méthylène 0,3%
- Microscope à fluorescence (ou dispositif LED adapté sur un microscope standard)

Technique

- Recouvrir la lame d'auramine ou d'auramine/rhodamine. La laisser colorer 15 minutes. S'assurer qu'elle reste recouverte de solution.
- Rincer la lame jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit incolore puis égoutter. Ne pas utiliser d'eau chlorée pour éviter de perturber la lecture de la fluorescence.
- Recouvrir la lame d'alcool-acide 0,5% pendant une minute puis égoutter.
- Rincer la lame puis égoutter.
- Recouvrir la lame de permanganate de potassium 0,5% ou de bleu de méthylène 0,3%. La laisser colorer une minute (ne pas dépasser 2 minutes) puis égoutter.
- Rincer puis égoutter. Essuyer le dessous de la lame avec une serviette en papier propre.
- Laisser sécher à l'air. Ne pas essuyer ni tamponner la lame.

Remarque : pour contrôler la qualité de la coloration, il faut inclure au moins un frottis connu comme étant positif dans le lot.

Lecture

- Les lames doivent être examinées par un technicien expérimenté, qui doit disposer du temps nécessaire pour lire les lames avec précision.
- Utiliser un objectif 20x pour screener le frottis.
- Examiner une longueur avant de déclarer un résultat négatif.
- Toujours lire la lame du contrôle positif en premier. Si le contrôle positif n'est pas positif (pas de fluorescence), ne pas lire les frottis des patients, recolorer le lot.
- Les BAAR sont des bâtonnets jaune vif sur fond sombre. Ils sont droits ou légèrement incurvés. Ils peuvent être isolés ou en petits groupes. Les débris non spécifiques se colorent en jaune pâle.

Notation des résultats

Tableau 4.2 – Échelle de quantification (OMS-IUATLD)^[1]

Nombre de BAAR (grossissement 200-250x : 1 longueur = 300 CFG)	Notation du résultat
Zéro BAAR/une longueur	Pas de BAAR
1-29 BAAR/une longueur	Noter le nombre exact de BAAR
30-299 BAAR/une longueur	1+
10-100 BAAR/un champ en moyenne	2+
> 100 BAAR/un champ en moyenne	3+

Remarques :

- 1-29 BAAR par longueur est un résultat positif. Noter que 1-29 BAAR par longueur est rapporté comme « rares » bacilles, suivis du nombre exact de BAAR observés par longueur (p. ex. « rares bacilles 3 » signifie 3 BAAR par longueur).
Ne pas confondre « rares bacilles 3 » (3 BAAR par longueur) avec BAAR 3+ (plus de 100 BAAR par champ).
- La fluorescence reste stable pendant seulement 3 jours, quand la lame est protégée de la lumière. Le contrôle qualité doit être organisé en conséquence.

Références

1. European Centre for Disease Prevention and Control. *Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018*. Stockholm: ECDC; 2018.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/TB-handbook-updated-2018.pdf>

Annexe 5. Délais d'obtention des résultats des tests diagnostiques

Mise à jour : Octobre 2022

Tests	Délai estimé pour les résultats	Délai supplémentaire pour le DST
Xpert MTB/RIF	110 minutes	-
Xpert MTB/RIF Ultra	< 80 minutes	-
Xpert MTB/XDR	< 90 minutes	-
Truenat	35 minutes (Truenat MTB)	1 heure (Truenat MTB-RIF Dx)
Culture milieu liquide (MGIT ^(a))	8 jours (frottis +) 16 jours (frottis -)	2 semaines
Culture milieu solide LJ standard medium	16 jours (frottis +) 29 jours (frottis -)	6 semaines
Culture microcolonies (TLA ^(b) , MODS ^(c))	14 jours	-
Examen microscopique des frottis	2 heures	-
LPA GenoType MTBDRplus (V2.0)	1 à 2 jours (test direct sur frottis +) 21 jours (test indirect)	-
LPA GenoType MTBDRs/ (V2.0)	1 à 2 jours (test direct) 21 jours (test indirect)	-
LF-LAM	25 minutes	-
tNGS	1 à 3 jours (test direct sur frottis +) 21 jours (test indirect)	-
WGS	21 jours (test indirect)	-

(a) Tube indicateur de croissance mycobactérienne (*Mycobacteria growth indicator tube*).

(b) Agar en couche mince (*Thin-layer agar*).

(c) Observation au microscope de la sensibilité aux médicaments (*Microscopic observation of drug susceptibility*).

Remarque : pour obtenir des résultats négatifs, les cultures doivent être incubées pendant 6 à 7 semaines sur milieu liquide et 8 semaines sur milieu solide.

Annexe 6. Poste de travail ventilé et enceinte de sécurité microbiologique

Mise à jour : Octobre 2023

6.1 Poste de travail ventilé

Pour sécuriser l'environnement de travail lorsque la ventilation naturelle ou mécanique est insuffisante, l'OMS recommande l'utilisation d'un poste de travail ventilé pour les procédures qui ne génèrent pas de grandes quantités d'aérosols :

- Préparation des frottis de crachats pour examen microscopique
- Chargement des cartouches Xpert

Le poste de travail ventilé est un espace de travail partiellement fermé à partir duquel l'air est aspiré vers l'intérieur et évacué à l'extérieur du laboratoire. Il doit être placé sur un plan de travail. Il peut être fabriqué selon les instructions de l'OMS^a.

6.2 Enceinte de sécurité microbiologique

L'OMS recommande l'utilisation d'une enceinte de sécurité microbiologique (ESM) de Classe II A2^[1] pour les procédures pouvant générer une grande quantité d'aérosols telles que la décontamination, l'homogénéisation ou la centrifugation.

Les ESM de Classe II A2 sont également nécessaires pour inoculer les milieux de culture et pour toute autre procédure nécessitant la manipulation de mycobactéries hautement concentrées (p. ex. identification de la souche bactérienne, tests de sensibilité aux médicaments).

L'installation, la certification, la surveillance et l'entretien doivent être réalisés par des techniciens qualifiés.

Notes

- (a) Pour plus d'informations, voir : CDC, GLI, IUATLD A. *Ventilated Workstation Manual for AFB Smear Microscopy*. 2011. <https://www.stoptb.org/gli-ventilated-workstation-manual-afb-smear-microscopy>

Références

1. Organisation mondiale de la santé. *Manuel de sécurité biologique pour les laboratoires de la tuberculose*. Organisation mondiale de la Santé; 2013. <https://https://www.who.int/fr/publications/item/9789241504638>

Annexe 7. Aspiration à l'aiguille fine des ganglions lymphatiques

Mise à jour : Octobre 2023

L'aspiration à l'aiguille fine (*fine needle aspiration*, FNA) est utilisée pour obtenir des échantillons à partir de ganglions lymphatiques dans le but de réaliser des tests Xpert.

Si les tests Xpert ne sont pas disponibles, il est possible de réaliser un examen microscopique de frottis. Toutefois, les échantillons de ganglions lymphatiques sont paucibacillaires et la sensibilité de l'examen microscopique est faible^[1].

7.1 Prélèvement d'échantillons

Matériel

- Gants
- Aiguille 23G stérile (dans quelques rares cas, il est possible d'utiliser une aiguille 19G)
- Seringue de 5 ou 10 ml stérile
- Polyvidone iodée 10%
- Compresses stériles

Technique

- Expliquer la procédure au patient. Installer le patient confortablement (assis ou couché, selon le site du ganglion à ponctionner).
- Désinfecter la peau sur et autour du ganglion.
- Adapter l'aiguille à la seringue et retirer le capuchon.
- Maintenir le ganglion d'une main.
- De l'autre main, introduire profondément l'aiguille dans la masse du ganglion.
- Aspirer en imprimant à l'aiguille un mouvement de va-et-vient pour permettre au suc ganglionnaire de pénétrer dans l'aiguille.
- Arrêter d'aspirer lorsque du sang et du suc ganglionnaire apparaissent dans l'embase de l'aiguille. Essayer d'obtenir suffisamment de suc dans l'embase pour augmenter les chances de résultat positif.
- Relâcher la pression négative avant de retirer l'aiguille. Ne pas aspirer en retirant l'aiguille pour ne pas disperser le suc ganglionnaire dans le corps de la seringue ou le mélanger à du sang périphérique en traversant la peau.

7.2 Préparation des échantillons pour test Xpert

Voir [Annexe 1](#).

7.3 Préparation des échantillons pour examen microscopique

- Déposer une petite goutte de suc ganglionnaire sur une lame.
- Réaliser un frottis ni trop fin ni trop épais.
- Laisser sécher à l'air.
- Fixer le frottis à la flamme lorsqu'il est complètement sec.
- Réaliser la coloration de Ziehl-Neelsen.

Pour la coloration et la lecture, voir [Annexe 4](#).

Références

1. Tadesse M, et al. *GeneXpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis on Concentrated Fine Needle Aspirates in High Tuberculosis Burden Settings*. PLoS One. 2015 Sep 14;10(9):e0137471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137471>

Annexe 8. Estimation des protéines

Mise à jour : Janvier 2022

8.1 Réaction de Pandy

La réaction de Pandy permet de mettre en évidence une augmentation des protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR).

La concentration normale des protéines dans le LCR est de 0,20 à 0,45 g/litre.

Le test de Pandy est positif si la concentration de protéines est supérieure à 0,45 g/litre.

Matériel

- Gants à usage unique
- Réactif de Pandy
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger conique en verre ou tube à essai
- Pipettes de 1 ml

Préparation de 500 ml de réactif de Pandy

Le réactif de Pandy est une solution saturée de phénol.

- Verser 30 g de phénol dans un flacon de 1000 ml.
- Ajouter 500 ml d'eau distillée et agiter vigoureusement.
- Laisser reposer une journée.
- Vérifier qu'il reste bien du phénol non dissout :
 - S'il en reste, filtrer : la solution est prête.
 - Si le phénol est dissout en totalité, rajouter 10 g de phénol et attendre encore une journée avant de filtrer.

Le réactif de Pandy est hautement corrosif et toxique :

- Indiquer « corrosif » et « toxique » sur l'étiquette du flacon.
- Se laver les mains après préparation.

Technique

- Placer 1 ml de réactif de Pandy dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une à une, 3 gouttes de LCR.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Pandy positive.
- Absence de précipité blanc : réaction de Pandy négative.

8.2 Réaction de Rivalta

La réaction de Rivalta permet de mettre en évidence une augmentation des protéines dans les fluides corporels (liquide pleural, ascite).

La réaction est positive si la concentration de protéines est supérieure à 30 g/litre.

Matériel

- Gants à usage unique
- Réactif de Rivalta
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger conique en verre ou tube à essai
- Pipette de 5 ml

Préparation de 100 ml de solution de Rivalta

- Verser 50 ml d'eau distillée dans une éprouvette de 100 ml graduée.
- A l'aide d'une pipette de 5 ml, ajouter 3 ml d'acide acétique glacial dans l'éprouvette puis remplir d'eau distillée jusqu'à la marque 100 ml.
- Verser la solution dans un flacon.

Technique

- Verser 2 ml de solution de Rivalta dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une par une, 3 gouttes de liquide pleural/ascite.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.

- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Rivalta positive.
- Absence de précipité blanc : réaction de Rivalta négative.

Annexe 9. Intradermoréaction à la tuberculine

Mise à jour : Janvier 2022

9.1 Présentation

Une réaction d'hypersensibilité retardée apparaît après une injection intradermique de tuberculine (intradermoréaction à la tuberculine, IDR) chez les personnes qui ont été infectées par *M. tuberculosis* ou qui ont été vaccinées avec le BCG.

Le test est réalisé en injectant 5 UI de tuberculine (dérivé protéinique purifié, PPD) par voie intradermique stricte, à la face palmaire de l'avant-bras (face de l'avant-bras dans la continuité de la paume de la main)^a.

Le test doit être réalisé par un professionnel de santé formé. Il nécessite 2 visites. La lecture s'effectue lors de la deuxième visite, 48 à 72 heures après l'injection de tuberculine.

Si le patient ne revient pas dans les 72 heures, un nouveau test doit être réalisé.

Le résultat du test est déterminé par le diamètre de la réaction et les caractéristiques individuelles de la personne testée. Il doit être reporté en millimètres et non en tant que « positif » ou « négatif ».

La réaction est la zone d'induration (perception d'un œdème à la palpation) autour du point d'injection. Le diamètre de l'induration est mesuré transversalement à l'aide d'une règle. L'érythème (rougeur) autour de la zone indurée ne constitue pas la réaction et ne doit pas être mesuré.

Une réaction qui apparaît quelques minutes ou heures après l'injection (parfois même après 24 heures) mais disparaît le lendemain de son apparition est sans importance.

Il n'y a pas de corrélation entre le diamètre de l'induration et :

- la probabilité de TB active,
- le risque de développer une TB active,
- la protection contre la TB chez les personnes vaccinées.

9.2 IDR positive

Un résultat positif à l'IDR (tableau ci-dessous) signifie qu'une infection à *M. tuberculosis* a eu lieu.

Toutefois, l'IDR ne permet pas de déterminer si l'infection est active ou latente.

Un test positif est en faveur du diagnostic d'une infection tuberculeuse latente (ITL) si une TB active a été exclue par d'autres moyens diagnostiques.

Chez l'enfant, une IDR positive est un élément parmi un ensemble d'arguments pour poser un diagnostic de TB active.

Caractéristiques individuelles	Diamètre de l'induration
<ul style="list-style-type: none">• Personnes infectées par le VIH• Enfants sévèrement malnutris• Patients sous corticoïdes (p. ex. prednisolone \geq 15 mg/jour \geq 1 mois) ou immunosuppresseurs• Contact récent avec un patient TB• Patients avec une fibrose à la RP, compatible avec une TB antérieure	\geq 5 mm
<ul style="list-style-type: none">• Personnes provenant de pays à forte prévalence de TB• Personnel de laboratoire de mycobactériologie• Personnes travaillant et/ou vivant dans des lieux collectifs, y compris les structures de de santé, centres de détention, lieux d'accueil pour personnes sans domicile fixe, etc.• Enfants < 5 ans• Enfants > 5 ans et adolescents exposés à des adultes à risque de TB• Autres catégories à risque (p. ex. diabète, usage de drogues injectables, insuffisance rénale terminale, leucémie, faible indice de masse corporelle)	\geq 10 mm
Tous les autres enfants et adultes	\geq 15 mm

Une IDR fortement positive (diamètre > 20 mm) ou phlycténulaire (avec vésicule) doit être considérée comme un argument en faveur d'une TB active. Elle est toutefois insuffisante à elle seule pour décider d'un traitement.

Certaines personnes peuvent avoir un résultat positif à l'IDR sans avoir été infectées par *M. tuberculosis*. Les causes de ces faux positifs peuvent être :

- Erreur dans l'administration de la tuberculine
- Vaccination antérieure par BCG
- Infection par des mycobactéries non tuberculeuses
- Faible spécificité de l'IDR

Le BCG étant administré à la naissance, la vaccination par le BCG a un impact limité sur l'interprétation des résultats de l'IDR, sauf chez les jeunes enfants. Le diamètre moyen de la réaction un an après la vaccination est de 10 mm, avec des extrêmes allant de 4 à 20 mm. La réaction s'affaiblit avec le temps et disparaît 5 à 10 ans après la vaccination.

9.3 IDR négative

Habituellement, un résultat négatif signifie qu'il n'y a pas eu d'infection par *M. tuberculosis*. Toutefois, un test négatif n'exclut pas une infection tuberculeuse. Les causes des faux négatifs peuvent être :

- Erreur dans l'administration de la tuberculine
- Maladie virale récente ou vaccination contre un virus vivant (p. ex. rougeole)
- TB sévère (p. ex. méningite tuberculeuse ou TB miliaire)
- Infection tuberculeuse récente (< 12 semaines) ou très ancienne (plusieurs années)
- Immunodépression ou affaiblissement de la réponse immunitaire (p. ex. personnes très âgées, enfants < 5 ans, malnutrition, patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs)
- Personnes atteintes de maladies anergisantes (p. ex. sida, hémopathies, sarcoïdose)
- Extinction naturelle de la réaction post-vaccination à partir de la 5^e année suivant le BCG

Notes

- (a) Pour plus d'information sur la technique d'injection : WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>

Annexe 10. Fiches d'information sur les médicaments et instructions aux patients pour le traitement de la TB

Mise à jour : Novembre 2022

- [Fiches d'information sur les médicaments antituberculeux](#)
 - [Amikacine \(Am\)](#)
 - [Amoxicilline/acide clavulanique ratio 4:1 \(Amx/Clv\)](#)
 - [Bédaquiline \(Bdq\)](#)
 - [Clofazimine \(Cfz\)](#)
 - [Cyclosérine \(Cs\) ou térizidone \(Trd\)](#)
 - [Délamanide \(Dlm\)](#)
 - [Éthambutol \(E\)](#)
 - [Éthionamide \(Eto\) ou prothionamide \(Pto\)](#)
 - [Impénème/cilastatine \(Ipm/Clh\)](#)
 - [Isoniazide - Dose standard \(H\)](#)
 - [Isoniazide - Haute dose \(H^h\)](#)
 - [Lévofloxacine \(Lfx\)](#)
 - [Linézolide \(Lzd\)](#)
 - [Méropénème \(Mpm\)](#)
 - [Moxifloxacine \(Mfx\)](#)
 - [Para-aminosalicylate de sodium \(PAS\)](#)
 - [Prétomanide \(Pa\)](#)
 - [Pyrazinamide \(Z\)](#)
 - [Rifabutine \(Rfb\)](#)
 - [Rifampicine \(R\)](#)
 - [Rifapentine \(P\)](#)
 - [Streptomycine \(S\)](#)
- [Instructions au patient](#)
 - [Patients traités pour TB pharmacosensible](#)
 - [Patients traités pour TB pharmacorésistante](#)

Fiches d'information sur les médicaments antituberculeux

Mise à jour : Novembre 2022

- [Amikacine \(Am\)](#)
- [Amoxicilline/acide clavulanique ration 4:1 \(Amx/Clv\)](#)
- [Bédaquiline \(Bdq\)](#)
- [Clofazimine \(Cfz\)](#)
- [Cyclosérine \(Cs\) ou térizidone \(Trd\)](#)
- [Délamanide \(Dlm\)](#)
- [Éthambutol \(E\)](#)
- [Éthionamide \(Eto\) ou prothionamide \(Pto\)](#)
- [Imipénème/cilastatine \(Ipm/Cln\)](#)
- [Isoniazide - Dose standard \(H\)](#)
- [Isoniazide - Haute dose \(H^h\)](#)
- [Lévofloxacine \(Lfx\)](#)
- [Linézolide \(Lzd\)](#)
- [Méropénème \(Mpm\)](#)
- [Moxifloxacine \(Mfx\)](#)
- [Para-aminosalicylate de sodium \(PAS\)](#)
- [Prétomanide \(Pa\)](#)
- [Pyrazinamide \(Z\)](#)
- [Rifabutine \(Rfb\)](#)
- [Rifampicine \(R\)](#)
- [Rifapentine \(P\)](#)
- [Streptomycine \(S\)](#)

Amikacine (Am)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Ampoule à 500 mg d'amikacine base (250 mg/ml, 2 ml), pour injection IM

Posologie

- Enfant et adulte : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Patient de 60 ans et plus : 15 mg/kg 3 fois par semaine
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisant rénal : 12 à 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) - Injection IM^(a) (500 mg pour 2 ml = 250 mg/ml)
5	75-100	0,4 ml
6	90-120	0,4 ml
7	105-140	0,6 ml
8	120-160	0,6 ml
9	135-180	0,6 ml
10	150-200	0,8 ml
11	165-220	0,8 ml
12	180-240	0,8 ml
13	195-260	1 ml
14	210-280	1 ml
15	225-300	1 ml
16	240-320	1,2 ml
17	255-340	1,2 ml
18	270-360	1,2 ml
19	285-380	1,5 ml
20	300-400	1,5 ml
21	315-420	1,5 ml
22	330-440	1,5 ml
23	345-460	1,5 ml
24	360-480	1,5 ml
25	375-500	2 ml
26	390-520	2 ml
27	405-540	2 ml
28	420-560	2 ml
29	435-580	2 ml
30-35	625	2,5 ml
36-45	750	3 ml
46-55	875	3,5 ml
56-70	1000	4 ml
> 70	1000	4 ml

(a) Pour les doses inférieures à 1 ml, utiliser une seringue de 1 ml graduée par 0,01 ml.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux aminosides.
- Administrer avec prudence chez les patients de 60 ans et plus ou les patients présentant une insuffisance rénale, vestibulaire, auditive ou hépatique sévère préexistante.
- Peut provoquer :
 - néphrotoxicité, ototoxicité, troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur locale après l'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques et/ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉE
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Audiométrie, créatinine et ionogramme (K, Ca, Mg) sanguins.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Utiliser un site différent pour chaque injection (l'absorption peut être retardée si le même site est utilisé à plusieurs reprises).

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

La solution peut prendre une teinte plus foncée (de l'incolore au jaune pâle) mais cela n'indique pas une perte d'activité.

Bédaquiline (Bdq)

Mise à jour : Janvier 2023

Présentation

- Comprimé à 100 mg
- Comprimé dispersible à 20 mg

Posologie

- Enfant jusqu'à 15 kg : selon le poids et l'âge
- Enfant de 16 à 29 kg : 200 mg une fois par jour pendant 2 semaines puis 100 mg 3 fois par semaine
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 400 mg une fois par jour pendant 2 semaines puis 200 mg 3 fois par semaine

Pour l'administration 3 fois par semaine, respecter un intervalle de 48 heures entre les doses (lundi, mercredi, vendredi = L/M/V).

Poids (kg)	Semaines 1 et 2 Une fois par jour			Semaines suivantes 3 fois par semaine		
	Dose (mg)	Cp 100 mg	Cp dispersible 20 mg	Dose (mg)	Cp 100 mg	Cp dispersible 20 mg
5-6	30-60	-	< 3 mois : 1½ cp ≥ 3 mois : 3 cp	10-20	-	< 3 mois : ½ cp ≥ 3 mois : 1 cp
7-9	30-80	-	< 3 mois : 1½ cp ≥ 3 mois : 3 cp ≥ 6 mois : 4 cp	10-40	-	< 3 mois : ½ cp ≥ 3 mois : 1 cp ≥ 6 mois : 2 cp
10-15	60-120	-	< 6 mois : 3 cp ≥ 6 mois : 6 cp	20-60	-	< 6 mois : 1 cp ≥ 6 mois : 3 cp
16-29	200	2 cp	-	100	1 cp	-
≥ 30	400	4 cp	-	200	2 cp	-

- Alternativement, pour les enfants de 16 à 29 kg : 10 comprimés dispersibles à 20 mg (200 mg) une fois par jour Semaines 1 et 2, puis 5 comprimés dispersibles à 20 mg (100 mg) 3 fois par semaine.
- Si les comprimés dispersibles à 20 mg ne sont pas disponibles, les comprimés à 100 mg peuvent être écrasés et mis en suspension dans 10 ml d'eau ou de jus de fruit pour obtenir une solution à 10 mg de bédaquiline par ml, administrée comme suit :

Poids (kg)	Semaines 1 et 2 Une fois par jour		Semaines suivantes 3 fois par semaine	
	Dose (mg)	Cp à 100 mg dans 10 ml (10 mg/ml)	Dose (mg)	Cp à 100 mg dans 10 ml (10 mg/ml)
5-6	30-60	< 3 mois : 3 ml ≥ 3 mois : 6 ml	10-20	< 3 mois : 1 ml ≥ 3 mois : 2 ml
7-9	30-80	< 3 mois : 3 ml ≥ 3 mois : 6 ml ≥ 6 mois : 8 ml	10-40	< 3 mois : 1 ml ≥ 3 mois : 2 ml ≥ 6 mois : 4 ml
10-15	60-120	< 6 mois : 6 ml ≥ 6 mois : 12 ml	20-60	< 6 mois : 2 ml ≥ 6 mois : 6 ml

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer (ou arrêter le médicament) en cas d'insuffisance hépatique sévère, QTcF > 500 ms ou arythmie ventriculaire cliniquement significative.
- Éviter ou utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients présentant :
 - antécédents d'épisodes de syncope ou de torsades de pointes, allongement congénital de l'intervalle QT ;
 - insuffisance cardiaque non compensée, coronaropathie sévère, bradycardie ;
 - troubles électrolytiques (corriger d'abord K, Ca, Mg), hypothyroïdie (prescrire de la thyroxine) ;
 - insuffisance rénale sévère ou terminale (posologie optimale non établie).
- Peut provoquer :
 - hépatotoxicité, allongement modéré de l'intervalle QT ;
 - nausées, vomissements, arthralgies, céphalées, augmentation du taux d'amylase.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou à utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients prenant des inducteurs/inhibiteurs du CYP450, certains ARV ou d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)).
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique, ECG, électrolytes (K, Ca, Mg).

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.
- Les comprimés à 100 mg peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau ou du jus de fruit.
- Les comprimés à 20 mg doivent être dispersés dans de l'eau, du jus de fruit, du lait, du yaourt, de la bouillie, etc.
- Éviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour les patients de plus de 14 ans sous BPaL ou BPaLM, la bédacuiline peut être administrée chaque jour au lieu de 3 fois par semaine : 200 mg une fois par jour pendant les 8 premières semaines puis 100 mg une fois par jour.

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

Amoxicilline/acide clavulanique ratio 4:1 (Amx/Clv)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimé à 500 mg d'amoxicilline/125 mg d'acide clavulanique
- Poudre pour suspension orale à 250 mg d'amoxicilline/62,5 mg d'acide clavulanique pour 5 ml

Posologie (exprimée en acide clavulanique)

- Enfant de moins de 30 kg : 3 mg (0,25 ml)/kg d'acide clavulanique 3 fois par jour, 60 minutes avant chaque prise de méropénème
- Adolescent ≥ 15 ans et ≥ 30 kg et adulte : 125 mg d'acide clavulanique 2 fois par jour, 60 minutes avant chaque prise de carbapénème
- Dose maximale : 250 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 500 mg/125 mg	Susp. orale 250 mg/62,5 mg pour 5 ml
5	50	-	1,3 ml x 3
6	60	-	1,5 ml x 3
7	70	-	2 ml x 3
8	80	-	2 ml x 3
9	90	-	2,5 ml x 3
10	100	-	2,5 ml x 3
11	110	-	3 ml x 3
12	120	-	3 ml x 3
13	130	-	3,5 ml x 3
14	140	-	3,5 ml x 3
15	150	-	4 ml x 3
16	160	-	4,5 ml x 3
17	170	-	4,5 ml x 3
18	180	-	5 ml x 3
19	190	-	5 ml x 3
20	200	-	5,5 ml x 3
21	210	-	5,5 ml x 3
22	220	-	6 ml x 3
23	230	-	6 ml x 3
24	240	-	6,5 ml x 3
25	250	-	6,5 ml x 3
26	250	-	6,5 ml x 3
27	250	-	6,5 ml x 3
28	250	-	6,5 ml x 3
29	250	-	6,5 ml x 3
30-35	250	1 cp x 2	-
36-45	250	1 cp x 2	-
46-55	250	1 cp x 2	-
56-70	250	1 cp x 2	-
> 70	250	1 cp x 2	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'allergie aux pénicillines ou de troubles hépatiques lors d'un précédent traitement à l'amoxicilline/acide clavulanique.
- Administrer avec prudence en cas d'allergie aux bêtalactamines (allergie croisée possible) ou d'insuffisance hépatique.
- Peut provoquer : troubles digestifs (principalement diarrhée), réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : pas de contre-indication
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

- Poudre pour suspension orale : entre 15 °C et 25 °C
- Après reconstitution, la suspension orale se conserve 7 jours maximum au réfrigérateur (2 °C et 8 °C).

Clofazimine (Cfz)

Mise à jour : Août 2022

Présentation

- Capsules molles et comprimés à 50 mg et 100 mg

Posologie

- Enfant de moins de 10 kg : les doses sont administrées 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi = L/M/V)
- Enfant de 10 à 29 kg : 2 à 5 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 100 mg une fois par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 100 mg^(a)	Capsule 50 mg^(a)
5	-	-	1 caps (L/M/V)
6	-	-	1 caps (L/M/V)
7	-	-	1 caps (L/M/V)
8	-	-	1 caps (L/M/V)
9	-	-	1 caps (L/M/V)
10	20-50	-	1 caps
11	22-55	-	1 caps
12	24-60	-	1 caps
13	26-65	-	1 caps
14	28-70	-	1 caps
15	30-75	-	1 caps
16	32-80	-	1 caps
17	34-85	-	1 caps
18	36-90	-	1 caps
19	38-95	-	1 caps
20	40-100	-	1 caps
21	42-105	-	1 caps
22	44-110	-	1 caps
23	46-115	-	1 caps
24	48-120	1 caps	-
25	50-125	1 caps	-
26	52-130	1 caps	-
27	54-135	1 caps	-
28	56-140	1 caps	-
29	58-145	1 caps	-
30-35	100	1 caps	-
36-45	100	1 caps	-
46-55	100	1 caps	-
56-70	100	1 caps	-
> 70	100	1 caps	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'antécédent d'allergie à la clofazimine.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - coloration orange-brun de la peau et des fluides corporels ;
 - allongement sévère de l'intervalle QT ;
 - troubles digestifs (nausées, vomissements, douleur abdominale) ;
 - douleur abdominale sévère, occlusion intestinale, hémorragie digestive ;
 - sécheresse ou irritation oculaire ou cutanée, réactions d'hypersensibilité, photosensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients prenant d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)).
- **Grossesse** : n'utiliser que si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie). Si utilisée, coloration possible (et réversible) du lait maternel et de la peau du nourrisson allaité.

Surveillance

- Surveillance clinique.
- ECG.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments pour améliorer la tolérance digestive.
- Protéger la peau du soleil.
- Coloration orange-brun (normal, sans gravité) de la peau et fluides corporels (urine, sueur, salive, crachats, larmes, lait maternel, etc.). Elle est réversible mais peut mettre plusieurs mois à disparaître après l'arrêt du traitement.

Conservation

 – Température inférieure à 25 °C

Cyclosérine (Cs) ou térizidone (Trd)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Capsule à 250 mg et 125 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 7,5 à 10 mg/kg 2 fois par jour (ou 15 à 20 mg/kg une fois par jour si toléré)
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 5 à 7,5 mg/kg 2 fois par jour (ou 10 à 15 mg/kg une fois par jour si toléré)
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 250 mg une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 250 mg	Capsule 125 mg
5	75-100	-	1 caps
6	90-120	-	1 caps
7	105-140	-	1 caps
8	120-160	-	1 caps
9	135-180	-	1 caps
10	150-200	-	1 caps x 2
11	165-220	-	1 caps x 2
12	180-240	-	1 caps x 2
13	195-260	-	1 caps x 2
14	210-280	-	1 caps x 2
15	225-300	-	1 caps x 2
16	240-320	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
17	255-340	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
18	270-360	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
19	285-380	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
20	300-400	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
21	315-420	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
22	330-440	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
23	345-460	-	1 caps (matin) + 2 caps (soir)
24	360-480	1 caps x 2	-
25	375-500	1 caps x 2	-
26	390-520	1 caps x 2	-
27	405-540	1 caps x 2	-
28	420-560	1 caps x 2	-
29	435-580	1 caps x 2	-
30-35	500	1 caps x 2	-
36-45	500	1 caps x 2	-
46-55	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)	-
56-70	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)	-
> 70	750	1 caps (matin) + 2 caps (soir)	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Éviter en cas d'épilepsie, dépression, psychose, anxiété sévère, antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques, alcoolisme. Toutefois, la cyclosérine ou la térizidone peut être utilisée sous surveillance étroite si elle est indispensable au traitement.
- Peut provoquer :
 - neurotoxicité : convulsions, céphalées, léthargie, état confusionnel, troubles de l'humeur, somnolence, anxiété, psychose, dépression, idées suicidaires, neuropathies périphériques ; rarement, toxicité vestibulaire ;
 - réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec l'isoniazide et les thionamides (majoration du risque de neurotoxicité).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) ; enfant : 1 à 2 mg/kg (dose usuelle : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse** : n'utiliser que si les bénéfices l'emportent sur les risques. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus).
- **Allaitement** : pas de contre-indication. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus) et à l'enfant (1 à 2 mg/kg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre les capsules avec de l'eau avant ou après les repas.
- Éviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (p. ex. 250 mg/jour chez l'adulte) puis augmenter en 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

Délamanide (Dlm)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimé à 50 mg
- Comprimé dispersible à 25 mg

Posologie

- Enfant de moins de 10 kg : selon le poids et l'âge.
- Enfant de 10 à 15 kg : 25 mg 2 fois par jour
- Enfant de 16 à 29 kg : 50 mg le matin et 25 mg le soir
- Enfant de 30 à 45 kg et de moins de 15 ans : 50 mg 2 fois par jour
- Enfant de 46 kg et plus et adulte : 100 mg 2 fois par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 50 mg	Comprimé dispersible 25 mg
5-9	25-50	–	< 3 mois : 1 cp ≥ 3 mois : 1 cp x 2
10-15	50	–	1 cp x 2
16-29	75	–	2 cp (matin) + 1 cp (soir)
30-45	100-200	< 15 ans : 1 cp x 2 ≥ 15 ans : 2 cp x 2	–

- Si les comprimés dispersibles à 25 mg ne sont pas disponibles, les comprimés à 50 mg peuvent être écrasés et mis en suspension dans 10 ml d'eau ou de jus de fruit pour obtenir une solution à 5 mg de délamanide par ml, administrée comme suit :

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 50 mg dans 10 ml (5 mg/ml)
5-9	25-50	< 3 mois : 5 ml ≥ 3 mois : 5 ml x 2
10-15	50	5 ml x 2
16-29	75	10 ml (matin) + 5 ml (soir)

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer (ou arrêter le médicament) en cas de QTcF > 500 ms ou taux d'albumine < 2,8 g/dl.
- Éviter ou utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients présentant :
 - antécédents d'épisodes de syncope ou de torsades de pointes, allongement congénital de l'intervalle QT, maladie cardiaque ;
 - troubles électrolytiques (corriger d'abord K, Ca, Mg) ;
 - insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Utiliser avec prudence et sous surveillance étroite chez les patients prenant des médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)).
- Peut provoquer : nausées, vomissements, vertiges, insomnie, allongement léger de l'intervalle QT.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).

Grossesse : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).

Allaitement : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- ECG.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.
- Les comprimés à 50 mg doivent être avalés entiers si possible.
- Les comprimés à 25 mg doivent être dispersés dans de l'eau ou du jus de fruit.

Conservation

☞ - Température inférieure à 25 °C

Éthambutol (E)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimés à 100 mg et 400 mg
- Comprimé dispersible à 100 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant et adulte : 15 à 25 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 1200 mg/jour
- Insuffisance rénale : 15 à 25 mg/kg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé 100 mg
5	75-125	-	1 cp
6	90-150	-	1 cp
7	105-175	-	1 cp
8	120-200	-	2 cp
9	135-225	-	2 cp
10	150-250	-	2 cp
11	165-275	-	2 cp
12	180-300	-	2 cp
13	195-325	-	2 cp
14	210-350	-	3 cp
15	225-375	-	3 cp
16	240-400	-	3 cp
17	255-425	-	3 cp
18	270-450	1 cp	-
19	285-475	1 cp	-
20	300-500	1 cp	-
21	315-525	1 cp	-
22	330-550	1 cp	-
23	345-575	1 cp	-
24	360-600	1 cp	-
25	375-625	1 cp	-
26	390-650	1 cp	-
27	405-675	1½ cp	-
28	420-700	1½ cp	-
29	435-725	1½ cp	-
30-35	800	2 cp	-
36-45	800	2 cp	-
46-55	1200	3 cp	-
56-70	1200	3 cp	-
> 70	1200	3 cp	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance rénale sévère ou de névrite optique préexistante (p. ex. rétinopathie diabétique).
- Peut provoquer : névrite optique rétrobulbaire dose-dépendante, exacerbée en cas d'insuffisance rénale.
- La posologie doit être soigneusement ajustée au poids du patient, en particulier chez les enfants < 5 ans car il est difficile de dépister des troubles visuels à cet âge.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : pas de contre-indication
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Les comprimés dispersibles à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.

Remarques

- Pour les adultes traités pour une TB pharmacosensible, administrer l'éthambutol sous forme d'association à dose fixe.
- L'éthambutol est aussi utilisé dans le traitement de la TB pharmacorésistante pour des durées plus longues. Pour des traitements > 2 mois, la dose journalière est de 15 mg/kg et l'acuité visuelle et la vision des couleurs doivent être surveillées.

Conservation

☞ - ☞ - Température inférieure à 25 °C

Éthionamide (Eto) ou prothionamide (Pto)

Mise à jour: Janvier 2022

Présentation

- Comprimé à 250 mg (éthionamide ou prothionamide)
- Comprimé dispersible à 125 mg (éthionamide), à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant et adulte : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 1000 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 250 mg	Comprimé dispersible 125 mg
5	75-100	-	1 cp
6	90-120	-	1 cp
7	105-140	-	1 cp
8	120-160	-	1 cp
9	135-180	-	1½ cp
10	150-200	-	1½ cp
11	165-220	-	2 cp
12	180-240	-	2 cp
13	195-260	-	2 cp
14	210-280	-	2½ cp
15	225-300	-	2½ cp
16	240-320	-	2½ cp
17	255-340	-	2½ cp
18	270-360	-	2½ cp
19	285-380	-	3 cp
20	300-400	-	3 cp
21	315-420	-	3 cp
22	330-440	-	3 cp
23	345-460	-	3 cp
24	360-480	-	3 cp
25	375-500	2 cp	-
26	390-520	2 cp	-
27	405-540	2 cp	-
28	420-560	2 cp	-
29	435-580	2 cp	-
30-35	500	2 cp	-
36-45	500	2 cp	-
46-55	750	3 cp	-
56-70	750	3 cp	-
> 70	1000	4 cp	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Administrer avec prudence en cas de maladie hépatique, diabète, dépression.
- Peut provoquer :
 - fréquemment : troubles digestifs (douleurs abdominales ou épigastriques, diarrhée, goût métallique, nausées, vomissements, stomatite, etc.) ;
 - occasionnellement : troubles endocriniens (hypothyroïdie, gynécomastie, etc.), alopecie, dépression, anxiété, psychose, hypoglycémie, troubles vestibulaires, hépatotoxicité, neuropathies périphériques, névrite optique, réactions d'hypersensibilité, convulsions.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Surveiller l'association avec : cyclosérine ou térizidone (majoration du risque de convulsions) et acide para-aminosalicylique (majoration du risque de troubles digestifs et d'hypothyroïdie).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) ; enfant : 1 à 2 mg/kg (dose usuelle : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉ
- **Allaitement** : administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus). Surveiller l'apparition d'effets indésirables chez l'enfant et lui administrer de la pyridoxine (1 à 2 mg/kg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique et fonction thyroïdienne.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments et/ou au coucher pour limiter les troubles digestifs.
- Les comprimés à 125 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Éviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance, débiter par une dose faible (p. ex. 250 mg/jour chez l'adulte) puis augmenter en 1 ou 2 semaines pour atteindre la dose requise.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZEto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose est de 20 mg/kg une fois par jour (max. 750 mg par jour).

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Imipénème/cilastatine (Ipm/Cln)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Poudre pour injection, en flacon de 500 mg d'imipénème monohydraté/500 mg de cilastatine sodique, à reconstituer avec 20 ml de chlorure de sodium 0,9% (25 mg d'imipénème/ml).
- Chaque dose est à diluer dans 100 ml de chlorure de sodium 0,9% puis à administrer en perfusion IV :
 - en 30 minutes pour des doses ≤ à 500 mg/500 mg
 - en 60 minutes pour des doses > 500 mg/500 mg
- Utiliser une voie profonde, de préférence une chambre implantable (Port-a-Cath).

Posologie (exprimée en imipénème)

- Adolescent de 15 ans et plus (et ≥ 30 kg) et adulte : 1000 mg (2 flacons) 2 fois par jour avec un intervalle de 10 heures minimum entre les perfusions
- Dose maximale : 2000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 750 mg toutes les 12 heures pour une CrCl de 20-40 ml/minute ; 500 mg toutes les 12 heures pour une CrCl < 20 ml/minute

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) – Perfusion IV (500 mg/500 mg par flacon)
5-29	Ne pas utiliser chez les patients < 15 ans et < 30 kg	
30-33	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
34-40	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
41-45	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
46-50	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
51-70	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
> 70	2000	2 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux carbapénèmes.
- Administrer avec prudence chez les patients allergiques aux autres bêta-lactamines (une allergie croisée est possible).
- Peut provoquer :
 - nausées, vomissements (le débit de perfusion peut être ralenti en cas de nausées), diarrhée ;
 - neurotoxicité : état confusionnel, convulsions (le plus souvent chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'insuffisance rénale) ;
 - réactions d'hypersensibilité ;
 - réactions locales (phlébite/thrombophlébite).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec : acide valproïque (diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et risque de convulsions), ganciclovir oral ou injectable (risque de convulsions).
- **Grossesse et allaitement** : à éviter, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques

Surveillance

- Surveillance clinique.

Remarques

- Administrer de l'acide clavulanique 60 minutes avant chaque dose d'imipénème/cilastatine.
- Ne pas mélanger avec du Ringer lactate (incompatibilité) mais peut être administré via le site en Y.
- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans le flacon de perfusion.

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

• Une fois reconstituée, la solution :

- reste stable 4 heures à température ambiante ou 24 heures entre 2 et 8 °C,
- peut prendre une teinte plus foncée (de l'incolore au jaune pâle) mais cela n'indique pas une perte d'activité,
- doit être éliminée si elle devient brunâtre.

Isoniazide - Dose standard (H)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimés à 300 mg et 100 mg
- Comprimés dispersibles à 100 mg et 50 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 10 mg/kg (7 à 15 mg/kg) une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) une fois par jour
- Dose maximale : 300 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 300 mg	Comprimé 100 mg
5	35-75	-	½ cp
6	42-90	-	1 cp
7	49-105	-	1 cp
8	56-120	-	1 cp
9	63-135	-	1 cp
10	70-150	-	1½ cp
11	77-165	-	1½ cp
12	84-180	-	1½ cp
13	91-195	-	2 cp
14	98-210	-	2 cp
15	105-225	-	2 cp
16	112-240	-	2 cp
17	119-255	-	2 cp
18	126-270	-	2 cp
19	133-285	-	2 cp
20	140-300	-	2 cp
21	147-300	1 cp	-
22	154-300	1 cp	-
23	161-300	1 cp	-
24	168-300	1 cp	-
25	175-300	1 cp	-
26	182-300	1 cp	-
27	189-300	1 cp	-
28	196-300	1 cp	-
29	203-300	1 cp	-
30-35	150	½ cp	-
36-45	300	1 cp	-
46-55	300	1 cp	-
56-70	300	1 cp	-
> 70	300	1 cp	-

Il est possible d'utiliser des comprimés dispersibles à 50 mg à la place de ½ comprimés à 100 mg.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - neuropathies périphériques ;
 - hépatotoxicité ;
 - réactions d'hypersensibilité, arthralgies, névrite optique, réactions psychotiques, convulsions et dépression.
- Surveiller étroitement les :
 - femmes enceintes ou allaitantes ; patients souffrant d'insuffisance rénale, diabète, malnutrition, infection par le VIH (majoration du risque de neuropathies) ;
 - patients alcooliques (majoration du risque de neuropathies et d'hépatotoxicité) ;
 - patients souffrant de maladie hépatique chronique ou sous rifampicine ou ≥ 35 ans (majoration du risque d'hépatotoxicité) ;
 - patients sous anticonvulsivants ou benzodiazépines (risque de toxicité), warfarine (risque de saignement). Un ajustement des doses peut être nécessaire.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) chez les patients à risque de neuropathies (enfant : 5 à 10 mg une fois par jour ; adulte : 10 mg une fois par jour).
- **Grossesse et allaitement** : pas de contre-indication. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus) et à l'enfant (5 mg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun.
- Les comprimés dispersibles à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Eviter l'alcool pendant le traitement.

Remarques

- Chez les patients traités pour une TB pharmacosensible, administrer l'isoniazide sous forme d'association à dose fixe.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZ-Eto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose d'isoniazide est de 20 mg/kg une fois par jour (max. 400 mg par jour).
- L'isoniazide est également utilisé dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose multirésistante (à haute dose - H^h).

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Isoniazide - Haute dose (Hh)

Mise à jour : Novembre 2022

Présentation

- Comprimés à 300 mg et 100 mg
- Comprimés dispersibles à 100 mg et 50 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 10 à 15 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 600 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 300 mg	Comprimé 100 mg
5	75-100	-	1 cp
6	90-120	-	1 cp
7	105-140	-	1½ cp
8	120-160	-	1½ cp
9	135-180	-	1½ cp
10	150-200	-	2 cp
11	165-220	-	2 cp
12	180-240	-	2 cp
13	195-260	-	2 cp
14	210-280	-	2 cp
15	225-300	-	3 cp
16	240-320	-	3 cp
17	255-340	-	3 cp
18	270-360	-	3 cp
19	285-380	-	3 cp
20	300-400	-	3 cp
21	315-420	-	4 cp
22	330-440	-	4 cp
23	345-460	-	4 cp
24	360-480	-	4 cp
25	375-500	-	4 cp
26	390-520	-	4 cp
27	405-540	-	4 cp
28	420-560	-	4½ cp
29	435-580	-	4½ cp
30-35	450	1½ cp	-
36-45	450	1½ cp	-
46-55	600	2 cp	-
56-70	600	2 cp	-
> 70	600	2 cp	-

Il est possible d'utiliser des comprimés dispersibles à 50 mg à la place de ½ comprimés à 100 mg.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Peut provoquer :
 - neuropathies périphériques ;
 - hépatotoxicité ;
 - réactions d'hypersensibilité, arthralgies, névrite optique, réactions psychotiques, convulsions et dépression.
- Surveiller étroitement les :
 - femmes enceintes ou allaitantes ; patients souffrant d'insuffisance rénale, diabète, malnutrition, infection par le VIH (majoration du risque de neuropathies) ;
 - patients alcooliques (majoration du risque de neuropathies et d'hépatotoxicité) ;
 - patients souffrant de maladie hépatique chronique ou sous rifampicine ou ≥ 35 ans (majoration du risque d'hépatotoxicité) ;
 - patients sous anticonvulsivants ou benzodiazépines (risque de toxicité), warfarine (risque de saignement). Un ajustement des doses peut être nécessaire.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) : enfant : 1 à 2 mg/kg (habituellement : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse et allaitement** : pas de contre-indication. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus). Surveiller le nouveau-né ou le nourrisson allaité pour détecter des effets indésirables et administrer de la pyridoxine (1 à 2 mg/kg une fois par jour).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun.
- Les comprimés dispersibles doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Eviter l'alcool pendant le traitement.

Conservation

 -  - Température inférieure à 25 °C

Lévofloxacine (Lfx)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimés à 250 mg et 500 mg
- Comprimé dispersible à 100 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 à 20 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 30 kg plus et adulte : 750 à 1000 mg une fois par jour
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 750 à 1000 mg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 500 mg	Comprimé 250 mg	Comprimé dispersible 100 mg
5	75-100	-	-	1 cp
6	90-120	-	-	1 cp
7	105-140	-	-	1½ cp
8	120-160	-	-	1½ cp
9	135-180	-	-	1½ cp
10	150-200	-	-	2 cp
11	165-220	-	-	2 cp
12	180-240	-	-	2 cp
13	195-260	-	-	2 cp
14	210-280	-	-	2 cp
15	225-300	-	-	2 cp
16	240-320	-	-	3 cp
17	255-340	-	-	3 cp
18	270-360	-	-	3 cp
19	285-380	-	-	3 cp
20	300-400	-	-	3 cp
21	315-420	-	-	4 cp
22	330-440	-	-	4 cp
23	345-460	-	-	4 cp
24	360-480	-	-	4 cp
25	375-500	-	2 cp	-
26	390-520	-	2 cp	-
27	405-540	-	2 cp	-
28	420-560	-	2 cp	-
29	435-580	-	2 cp	-
30-35	750	-	3 cp	-
36-45	750	-	3 cp	-
46-55	1000	2 cp	-	-
56-70	1000	2 cp	-	-
> 70	1000	2 cp	-	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les patients :
 - de plus de 60 ans ou sous corticothérapie (majoration du risque de tendinite) ;
 - diabétiques ou ayant des antécédents de troubles psychiques ou de convulsions.
- Peut provoquer :
 - tendinite, rupture tendineuse, allongement léger de l'intervalle QT ;
 - troubles digestifs (douleurs abdominales ou épigastrique, diarrhée) ;
 - troubles neurologiques (céphalées, psychose, convulsions, etc.) ;
 - photosensibilité ;
 - réactions d'hypersensibilité, hypo/hyperglycémie ;
 - rarement : cristallurie urinaire, neuropathies périphériques, ototoxicité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)) ou la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium/aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc (respecter un intervalle de 2 heures entre les prises).
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (pas de contre-indication absolue).

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Respecter un intervalle de 2 heures entre la prise du médicament et celle de produits laitiers, anti-acides, calcium, fer ou zinc sulfate.
- Les comprimés à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Maintenir une bonne hydratation.
- Protéger la peau du soleil.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Linézolide (Lzd)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Comprimé à 600 mg (sécable et non sécable)
- Comprimé dispersible à 150 mg
- Granules pour suspension orale, 100 mg/5 ml

Posologie

- Enfant de moins de 15 kg : 15 mg/kg une fois par jour
- Enfant de 15 à 45 kg : 10 à 12 mg/kg une fois par jour
- Patient de 46 kg et plus : 600 mg une fois par jour
- Dose maximale : 600 mg par jour

Remarque : pour le schéma thérapeutique BPALM pour les patients de 15 ans et plus, la dose de linézolide est de 600 mg une fois par jour pendant 16 semaines puis 300 mg une fois par jour jusqu'à la fin du traitement.

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 600 mg	Comprimé dispersible 150 mg	Susp. orale 100 mg pour 5 ml
5	75	-	-	3 ml
6	90	-	-	4 ml
7	105	-	-	5 ml
8-9	120-135	-	-	6 ml
10-15	150-180	-	1 cp	-
16-23	160-276	-	1½ cp	-
24-29	240-348	-	2 cp	-
30-35	300	-	2 cp	-
36-45	450	-	3 cp	-
46-55	600	1 cp	-	-
56-70	600	1 cp	-	-
> 70	600	1 cp	-	-

- Alternativement, pour les enfants de 5 à 6 kg, si la suspension orale n'est pas disponible : un demi comprimé dispersible à 150 mg (75 mg) une fois par jour.
- Si les comprimés dispersibles à 150 mg ne sont pas disponibles, les comprimés à 600 mg peuvent être écrasés et mis en suspension dans 10 ml d'eau ou de jus de fruit pour obtenir une solution à 60 mg de linézolide par ml, administrée comme suit :

Poids (mg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 600 mg dans 10 ml (60 mg/ml)
5	75	1,25 ml
6	90	1.5 ml
7-9	105-135	2 ml
10-15	150-180	2.5 ml

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Administrer avec prudence en cas de troubles hématologiques ou d'hypertension.
- Peut provoquer :
 - anémie, neutropénie et/ou thrombocytopenie ;
 - acidose lactique ;
 - neuropathie périphérique (peut être irréversible) ; rarement, névrite optique ;
 - douleurs abdominales, diarrhée, nausées.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec les médicaments sérotoninergiques tels que les antidépresseurs tricycliques (p. ex. amitriptyline) ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (p. ex. fluoxétine, paroxétine) : risque de syndrome sérotoninergique.
- Associer de la pyridoxine (vitamine B₆) ; enfant : 1 à 2 mg/kg (dose usuelle : 10 à 50 mg) une fois par jour ; adulte : 100 mg une fois par jour.
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques. Administrer de la pyridoxine à la mère (comme ci-dessus).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Numération-formule sanguine.
- Acuité visuelle et discrimination des couleurs.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Une fois reconstituée, la suspension orale peut être conservée à température ambiante pendant 21 jours, à l'abri de la lumière.

Méropénème (Mpm)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Poudre pour injection, en flacon de 500 mg, à reconstituer avec 10 ml d'eau pour préparation injectable (50 mg de méropénème/ml).
- Chaque dose est à diluer dans 5 ml/kg de chlorure de sodium 0,9% chez l'enfant de moins de 20 kg et dans 100 ml de chlorure de sodium 0,9% chez l'enfant de 20 kg et plus et l'adulte, puis à administrer en perfusion IV en 15 à 30 minutes.
- Utiliser une voie profonde, de préférence une chambre implantable (Port-a-Cath).

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 20 à 40 mg/kg toutes les 8 heures
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 1500 à 2000 mg 2 fois par jour avec un intervalle de 10 heures minimum entre les perfusions
- Dose maximale : 6000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 750 mg toutes les 12 heures pour CrCl 20-40 ml/minute ; 500 mg toutes les 12 heures pour CrCl < 20 ml/minute

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) – Perfusion IV (500 mg par flacon)
5	300	2 ml dans 25 ml de NaCl 0,9% x 3
6	300	2 ml dans 30 ml de NaCl 0,9% x 3
7	600	4 ml dans 35 ml de NaCl 0,9% x 3
8	600	4 ml dans 40 ml de NaCl 0,9% x 3
9	600	4 ml dans 45 ml de NaCl 0,9% x 3
10	900	6 ml dans 50 ml de NaCl 0,9% x 3
11	900	6 ml dans 55 ml de NaCl 0,9% x 3
12	900	6 ml dans 60 ml de NaCl 0,9% x 3
13	900	6 ml dans 65 ml de NaCl 0,9% x 3
14	900	6 ml dans 70 ml de NaCl 0,9% x 3
15	900	6 ml dans 75 ml de NaCl 0,9% x 3
16	1200	8 ml dans 80 ml de NaCl 0,9% x 3
17	1200	8 ml dans 85 ml de NaCl 0,9% x 3
18	1200	8 ml dans 90 ml de NaCl 0,9% x 3
19	1200	8 ml dans 95 ml de NaCl 0,9% x 3
20	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
21	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
22	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
23	1200	8 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
24	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
25	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
26	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
27	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
28	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
29	1650	11 ml dans 100 ml de NaCl 0,9% x 3
30-33	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
34-40	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
41-45	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
46-50	3000	3 flacons (30 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2
51-70	4000	4 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2

> 70

4000

4 flacons (40 ml) dans 100 ml de NaCl 0,9% x 2

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité aux carbapénèmes.
- Administrer avec prudence chez les patients allergiques aux autres bêtalactamines (une allergie croisée est possible).
- Peut provoquer :
 - nausées, vomissements (le débit de perfusion peut être ralenti en cas de nausées), diarrhée ;
 - neurotoxicité : état confusionnel, convulsions (rarement par rapport à l'imipénème/cilastatine, le plus souvent chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'insuffisance rénale) ;
 - réactions d'hypersensibilité ;
 - réactions locales (phlébite/thrombophlébite).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec l'acide valproïque (diminution des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque et risque de convulsions).
- **Grossesse et allaitement** : à éviter, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Surveillance

- Surveillance clinique.

Remarques

- Administrer de l'acide clavulanique 60 minutes avant chaque dose de méropénème.
- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans le flacon de perfusion.

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

Une fois reconstituée, la solution doit être utilisée immédiatement (dans l'heure qui suit la préparation).

Moxifloxacin (Mfx)

Mise à jour : Septembre 2022

Présentation

- Comprimé à 400 mg
- Comprimé dispersible à 100 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 10 à 15 mg/kg par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 400 mg une fois par jour
- Dose maximale : 400 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé dispersible 100 mg
5	50-75	-	7 ml
6	60-90	-	7 ml
7	70-105	-	1 cp
8	80-120	-	1 cp
9	90-135	-	1 cp
10	100-150	-	2 cp
11	110-165	-	2 cp
12	120-180	-	2 cp
13	130-195	-	2 cp
14	140-210	-	2 cp
15	150-225	-	2 cp
16	160-240	-	3 cp
17	170-255	-	3 cp
18	180-270	-	3 cp
19	190-285	-	3 cp
20	200-300	-	3 cp
21	210-315	-	3 cp
22	220-330	-	3 cp
23	230-345	-	3 cp
24	240-360	-	4 cp
25	250-375	-	4 cp
26	260-390	-	4 cp
27	270-405	-	4 cp
28	280-420	-	4 cp
29	290-435	-	4 cp
30-35	400	1 cp	-
36-45	400	1 cp	-
46-55	400	1 cp	-
56-70	400	1 cp	-
> 70	400	1 cp	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou de tendinite lors d'un précédent traitement par une fluoroquinolone.
- Administrer avec prudence chez les patients :
 - de plus de 60 ans ou sous corticothérapie (majoration du risque de tendinite) ;
 - diabétiques ou ayant des antécédents de troubles psychiques ou de convulsions.
- Peut provoquer :
 - tendinite, rupture tendineuse, allongement modéré de l'intervalle QT ;
 - troubles digestifs (douleurs abdominales ou épigastrique, diarrhée) ;
 - troubles neurologiques (céphalées, psychose, convulsions, etc.) ;
 - photosensibilité ;
 - réactions d'hypersensibilité, hypo/hyperglycémie ;
 - rarement : cristallurie urinaire, neuropathies périphériques, ototoxicité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)) ou la warfarine.
- Ne pas administrer simultanément avec : anti-acides à base de magnésium/aluminium ; calcium, sels de fer ou de zinc (respecter un intervalle de 2 heures entre les prises).
- **Grossesse** :
 - TB-DR : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
 - TB-DS : ne pas utiliser.
- **Allaitement** :
 - TB-DR : éviter d'allaiter pendant le traitement (pas de contre-indication absolue).
 - TB-DS : éviter d'allaiter pendant le traitement.

Surveillance

- Surveillance clinique.

Instructions au patient

- Respecter un intervalle de 2 heures entre la prise du médicament et celle de produits laitiers, anti-acides, calcium, fer ou zinc sulfate.
- Les comprimés à 100 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Maintenir une bonne hydratation.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- La moxifloxacin à haute dose (Mfx^h), c.-à-d. 600 à 800 mg une fois par jour chez les patients de plus de 30 kg, peut être utilisée en présence de certaines mutations conférant une faible résistance aux fluoroquinolones. La Mfx^h peut provoquer un allongement sévère de l'intervalle QT.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Para-aminosalicylate de sodium (PAS)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Poudre pour solution orale, sachet de 5,52 g de para-aminosalicylate de sodium (équivalent à 4 g de PAS acide), à dissoudre dans 100 ml d'eau

Posologie (exprimée en PAS acide)

- Enfant de moins de 30 kg : 100 à 150 mg/kg 2 fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 4 g 2 fois par jour (max. 12 g/jour)

Poids (kg)	Dose/jour (en mg)	Solution orale ou sachet de PAS sodium
5	1000-1500	19 ml x 2
6	1200-1800	19 ml x 2
7	1400-2100	25 ml x 2
8	1600-2400	25 ml x 2
9	1800-2700	25 ml x 2
10	2000-3000	50 ml x 2
11	2200-3300	50 ml x 2
12	2400-3600	50 ml x 2
13	2600-3900	50 ml x 2
14	2800-4200	50 ml x 2
15	3000-4500	50 ml x 2
16	3200-4800	75 ml x 2
17	3400-5100	75 ml x 2
18	3600-5400	75 ml x 2
19	3800-5700	75 ml x 2
20	4000-6000	75 ml x 2
21	4200-6300	75 ml x 2
22	4400-6600	75 ml x 2
23	4600-6900	75 ml x 2
24	4800-7200	80 ml x 2
25	5000-7500	80 ml x 2
26	5200-7800	80 ml x 2
27	5400-8000	80 ml x 2
28	5600-8000	80 ml x 2
29	5800-8000	80 ml x 2
30-70	8 g	1 sachet x 2
> 70	8-12 g	1 à 1½ sachet x 2

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Éviter chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- Éviter ou utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou d'ulcère gastrique.

- Peut provoquer :
 - troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements, gastrite, diarrhée) ;
 - hypothyroïdie, hépatotoxicité, réactions d'hypersensibilité.
- Surveiller l'association avec l'éthionamide/prothionamide (augmentation du risque de troubles digestifs et d'hypothyroïdie).
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : n'utiliser que si les avantages l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique et fonction thyroïdienne.

Instructions au patient

- Mélanger la poudre avec 100 ml d'eau.
- Prendre avec des aliments pour limiter les troubles digestifs.

Remarques

- Pour améliorer la tolérance digestive, débiter à faible dose, p. ex. pour un adulte : 2 g 2 fois par jour pendant 1 à 2 semaines, puis 4 g 2 fois par jour.

Conservation

☞ - ☞ - Température inférieure à 25 °C

Prétomanide (Pa)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Comprimé à 200 mg

Posologie

- Adolescent de 15 ans et plus et adulte : 200 mg une fois par jour, en association avec :
 - bédaquiline, linézolide et moxifloxacine (BPaLM)
 - bédaquiline, linézolide et clofazimine (BPaLC)
 - bédaquiline et linézolide (BPaL)
- Dose maximale : 200 mg par jour

Âge	Dose/jour (mg)	Comprimé 200 mg
< 15 ans	Ne pas administrer	–
≥ 15 ans	200	1

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer si l'un des médicaments inclus dans le schéma thérapeutique est contre-indiqué.
- La contribution du prétomanide aux effets indésirables des schémas contenant du prétomanide n'est pas déterminée.
- Pour les effets indésirables des médicaments associés, voir les [fiches d'information sur les médicaments](#).
- **Grossesse** : utiliser si les bénéfices l'emportent sur les risques (innocuité non établie).
- **Allaitement** : éviter d'allaiter pendant le traitement (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Pour la surveillance des médicaments associés, voir les [fiches d'information sur les médicaments](#).

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Pyrazinamide (Z)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Comprimé à 400 mg
- Comprimé dispersible à 150 mg, à disperser dans 10 ml d'eau

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 35 mg/kg (30 à 40 mg/kg) une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 25 mg/kg (20 à 30 mg/kg) une fois par jour
- Dose maximale : 2000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 25 mg/kg 3 fois par semaine

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Comprimé 400 mg	Comprimé dispersible 150 mg
5	150-200	-	1 cp
6	180-240	-	1 cp
7	210-280	-	2 cp
8	240-320	-	2 cp
9	270-360	-	2 cp
10	300-400	-	3 cp
11	330-440	-	3 cp
12	360-480	-	3 cp
13	390-520	-	3 cp
14	420-560	-	3 cp
15	450-600	-	3 cp
16	480-640	-	4 cp
17	510-680	-	4 cp
18	540-720	-	4 cp
19	570-760	-	4 cp
20	600-800	-	5 cp
21	630-840	-	5 cp
22	660-880	-	5 cp
23	690-920	-	5 cp
24	720-960	2½ cp	-
25	750-1000	2½ cp	-
26	780-1040	2½ cp	-
27	810-1080	2½ cp	-
28	840-1120	2½ cp	-
29	870-1160	2½ cp	-
30-35	800	2 cp	-
36-45	1000	2½ cp	-
46-55	1200	3 cp	-
56-70	1600	4 cp	-
> 70	2000	5 cp	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité au pyrazinamide, insuffisance hépatique sévère, goutte sévère.
- Peut provoquer : goutte et arthralgies, hépatotoxicité, troubles digestifs (douleurs épigastriques, nausées et vomissements), réactions d'hypersensibilité ; rarement, photosensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- **Grossesse** : pas de contre-indication
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique ou chez les patients traités pour une TB pharmacorésistante.



Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Les comprimés à 150 mg doivent être dispersés dans 10 ml d'eau.
- Protéger la peau du soleil.

Remarques

- Chez les patients traités pour une TB pharmacosensible, administrer le pyrazinamide sous forme d'association à dose fixe.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZ-Eto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose de pyrazinamide est de 40 mg/kg une fois par jour (max. 2000 mg par jour).

Conservation

 -  - Température inférieure à 25 °C

Rifabutine (Rfb)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Capsule à 150 mg

Posologie

- Enfant et adulte : 5 à 10 mg/kg une fois par jour
- Dose maximale : 300 mg par jour

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 150 mg
5	25-50	-
6	30-60	-
7	35-70	-
8	40-80	-
9	45-90	-
10	50-100	-
11	55-110	-
12	60-120	-
13	65-130	-
14	70-140	-
15	75-150	1 caps
16	80-160	1 caps
17	85-170	1 caps
18	90-180	1 caps
19	95-190	1 caps
20	100-200	1 caps
21	105-210	1 caps
22	110-220	1 caps
23	115-230	1 caps
24	120-240	1 caps
25	125-250	1 caps
26	130-260	1 caps
27	135-270	1 caps
28	140-280	1 caps
29	145-290	1 caps
30-35	300	2 caps
36-45	300	2 caps
46-55	300	2 caps
56-70	300	2 caps
> 70	300	2 caps

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Administrer avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques ou hématologiques.
- Peut provoquer :
 - troubles digestifs, hépatotoxicité ;
 - troubles hématologiques (leucopénie, anémie, thrombocytopénie), réactions d'hypersensibilité ;
 - uvéite réversible.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Réduire la dose de rifabutine :
 - chez les patients sous inhibiteurs de la protéase boostés ([Annexe 19](#)) ;
 - si une toxicité de la rifabutine est suspectée chez les patients sous clarithromycine, fluconazole ou itraconazole.
- La rifabutine réduit l'effet de nombreux médicaments (macrolides, certains antirétroviraux, certaines hormones, warfarine, etc.) :
 - chez les patients sous antirétroviraux, voir [Annexe 19](#) ;
 - chez les femmes sous contraception, utiliser la médroxyprogestérone injectable ou un dispositif intra-utérin ;
 - pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- **Grossesse et allaitement** : à éviter (innocuité non établie). Si utilisée en fin de grossesse, administrer de la phytoménadione (vitamine K₁) à la mère et au nouveau-né.

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.
- Numération-formule sanguine.

Instructions au patient

- Prendre avec ou sans aliments.
- Coloration rouge-orangé (normal, sans gravité) de l'urine, des selles, de la sueur, de la salive, des crachats, des larmes et des autres fluides corporels.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Rifampicine (R)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation

- Capsule à 300 mg et comprimé à 150 mg

Posologie

- Enfant de moins de 30 kg : 15 mg/kg (10 à 20 mg/kg) une fois par jour
- Enfant de 30 kg et plus et adulte : 10 mg/kg (8 à 12 mg/kg) une fois par jour
- Dose maximale : 600 mg par jour
- Insuffisance hépatique : 8 mg/kg une fois par jour max.

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Capsule 300 mg	Comprimé 150 mg
5	50-100	-	½ cp
6	60-120	-	½ cp
7	70-140	-	½ cp
8	80-160	-	1 cp
9	90-180	-	1 cp
10	100-200	-	1 cp
11	110-220	-	1 cp
12	120-240	-	1 cp
13	130-260	-	1½ cp
14	140-280	-	1½ cp
15	150-300	-	1½ cp
16	160-320	1 cp	-
17	170-340	1 cp	-
18	180-360	1 cp	-
19	190-380	1 cp	-
20	200-400	1 cp	-
21	210-420	1 cp	-
22	220-440	1 cp	-
23	230-460	1 cp	-
24	240-480	1 cp	-
25	250-500	1 cp	-
26	260-520	1 cp	-
27	270-540	1 cp	-
28	280-560	1 cp	-
29	290-580	1 cp	-
30-35	300	1 cp	-
36-45	450	1 ½ cp	-
46-55	450	1 ½ cp	-
56-70	600	2 cp	-
> 70	600	2 cp	-

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifampicine.
- Éviter ou administrer avec prudence en cas troubles hépatiques.
- Peut provoquer :
 - hépatotoxicité ;
 - syndrome pseudo-grippal, thrombocytopénie, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- La rifampicine réduit l'effet de nombreux médicaments (antimicrobiens, certains antirétroviraux, certaines hormones, antidiabétiques, corticoïdes, phénytoïne, antiviraux à action directe pour le traitement de l'hépatite C, warfarine, etc.) :
 - chez les patients sous antirétroviraux, voir [Annexe 19](#) ;
 - chez les femmes sous contraception, utiliser la médroxyprogestérone injectable ou un dispositif intra-utérin ;
 - chez les patients sous fluconazole, respecter un intervalle de 12 heures entre l'administration de la rifampicine (matin) et du fluconazole (soir) ;
 - pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- **Grossesse et allaitement** : pas de contre-indication. Si utilisée en fin de grossesse, administrer de la phytoménadione (vitamine K₁) à la mère et au nouveau-né.

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre à jeun (ou avec une petite quantité de nourriture pour améliorer la tolérance digestive).
- Coloration rouge-orangé (normal, sans gravité) de l'urine, des selles, de la sueur, de la salive, des crachats, des larmes et des autres fluides corporels.

Remarques

- Chez les patients traités pour une TB pharmacosensible, administrer la rifampicine sous forme d'association à dose fixe.
- Pour le schéma thérapeutique 6HRZ-Eto pour la méningite tuberculeuse pharmacosensible, la dose de rifampicine est de 20 mg/kg une fois par jour (max. 600 mg par jour).
- La rifampicine est également utilisée dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente.

Conservation

 -  - Température inférieure à 25 °C

Rifapentine (P)

Mise à jour : Octobre 2022

Présentation

- Comprimés pelliculés à 300 mg et 150 mg

Posologie

- Enfant de 12 ans et plus et adulte de 40 kg et plus : 1200 mg une fois par jour

Âge	Dose/jour (mg)	Comprimé 300 mg
< 12 ans	Ne pas administrer	–
≥ 12 ans	1200	4

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité ou troubles hématologiques sévères (thrombocytopénie, purpura) lors d'un précédent traitement par une rifamycine.
- Éviter ou administrer avec prudence en cas troubles hépatiques.
- Peut provoquer :
 - hépatotoxicité ;
 - syndrome pseudo-grippal, thrombocytopénie, réactions d'hypersensibilité.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- La rifapentine réduit l'effet de nombreux médicaments (antimicrobiens, certains antirétroviraux, certaines hormones, antidiabétiques, corticoïdes, phénytoïne, antiviraux à action directe pour le traitement de l'hépatite C, warfarine, etc.) :
 - chez les patients sous antirétroviraux, voir [Annexe 19](#) ;
 - chez les femmes sous contraception, utiliser la médroxyprogestérone injectable ou un dispositif intra-utérin ;
 - chez les patients sous fluconazole, respecter un intervalle de 12 heures entre l'administration de la rifampicine (matin) et du fluconazole (soir) ;
 - pour les autres médicaments, ajuster la posologie si nécessaire.
- **Grossesse et allaitement** : non recommandée (innocuité non établie).

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Fonction hépatique en cas de maladie hépatique.

Instructions au patient

- Prendre avec des aliments.
- Coloration rouge-orangé (normal, sans gravité) de l'urine, des selles, de la sueur, de la salive, des crachats, des larmes et des autres fluides corporels.

Remarques

- Alors que la rifampicine doit être prise à jeun, la rifapentine est mieux absorbée si elle est prise avec des aliments.
- Il existe aussi une association à dose fixe contenant 300 mg de rifapentine/300 mg d'isoniazide qui peut être utilisée dans le schéma thérapeutique 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx pour le traitement de la TB pharmacosensible.
- La rifapentine est également utilisée dans le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Conservation

☞ – ☞ – Température inférieure à 25 °C

Streptomycine (S)

Mise à jour : Janvier 2022

Présentation et voie d'administration

- Poudre pour injection, en flacon de 1 g de streptomycine base, à dissoudre dans 4 ml d'eau pour préparation injectable, pour injection IM
NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE IV.

Posologie

- Adolescent de 30 kg et plus et adulte : 12 à 18 mg/kg une fois par jour
- Adulte 60 ans et plus : 15 mg/kg 3 fois par semaine
- Dose maximale : 1000 mg par jour
- Insuffisance rénale : 12 à 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine

Les doses quotidiennes tiennent compte du volume de déplacement (voir remarque ci-dessous).

Poids (kg)	Dose/jour (mg)	Dose/jour (ml) - Injection IM (1 g dans 4 ml d'eau ppi ; volume final 4,83 ml ; 207 mg/ml)
5-29	Ne pas utiliser chez les patients < 30 kg	
30-33	500	2,4 ml
34-40	600	2,8 ml
41-45	700	3,4 ml
46-50	800	4 ml
51-70	900	4,4 ml
> 70	1000	Volume entier

Remarque : volume de déplacement

Les poudres pour injection sont la plupart du temps formulées de manière à ce que le contenu final du flacon après reconstitution corresponde à la dose adulte. Lorsque seule une partie de la solution reconstituée est administrée à un patient, des erreurs de dosage sont possibles si le volume de déplacement de la poudre n'est pas pris en compte. Le risque d'erreur est d'autant plus élevé que le poids de la poudre est important et le volume de diluant petit.

Contre-indications, effets indésirables, précautions

- Ne pas administrer chez les enfants et adolescents de moins de 30 kg et en cas d'allergie aux aminosides.
- Administrer avec prudence chez les patients de 60 ans et plus ou les patients présentant une insuffisance rénale, vestibulaire, auditive ou hépatique sévère préexistante.
- Peut provoquer :
 - ototoxicité (troubles vestibulaires et auditifs), néphrotoxicité, troubles électrolytiques ; rarement, réactions d'hypersensibilité ;
 - douleur locale après l'injection.
- Pour la prise en charge des effets indésirables, voir [Annexe 17](#).
- Éviter ou surveiller l'association avec d'autres médicaments ototoxiques et/ou néphrotoxiques (furosémide, amphotéricine B, ténofovir, etc.).
- **Grossesse :** CONTRE-INDIQUÉE
- **Allaitement :** pas de contre-indication

Surveillance

- Surveillance clinique.
- Audiométrie, créatinine et ionogramme (K, Ca, Mg) sanguins.

Instructions au patient

- Boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale.

Remarques

- Utiliser un site différent pour chaque injection (l'absorption peut être retardée si le même site est utilisé à plusieurs reprises).

Conservation

☞ – Température inférieure à 25 °C

Instructions au patient

Mise à jour : Janvier 2022

- [Patients traités pour TB pharmacosensible](#)
- [Patients traités pour TB pharmacorésistante](#)

Patients traités pour TB pharmacosensible

Les médicaments antituberculeux sont généralement bien tolérés. Cependant, informer les patients qu'ils doivent immédiatement consulter en cas de :

- Éruption cutanée
- Coloration jaune de la peau ou des conjonctives ou urines foncées
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts des mains ou des pieds
- Diminution de la production d'urine
- Palpitations
- Vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome (lacune dans le champ visuel), impossibilité de distinguer la couleur verte ou rouge, douleur oculaire, sensibilité à la lumière
- Douleur, brûlure ou inflammation d'un tendon ou d'un muscle
- Douleur ou œdème articulaire

Patients traités pour TB pharmacorésistante

Informez les patients qu'ils doivent immédiatement consulter en cas de :

- Éruption cutanée
- Coloration jaune de la peau ou des conjonctives ou urines foncées
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts des mains ou des pieds
- Diminution de la production d'urine
- Palpitations
- Vertiges ou perte de l'audition
- Vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome (lacune dans le champ visuel), impossibilité de distinguer la couleur verte ou rouge, douleur oculaire, sensibilité à la lumière
- Crampes, spasmes ou faiblesse musculaires
- Douleur, brûlure ou inflammation d'un tendon ou d'un muscle
- Douleur ou œdème articulaire
- Troubles psychiques (dépression, comportement agressif, anxiété)
- Douleur abdominale sévère ou nausées et vomissements sévères, selles noires ou sanglantes
- Saignement anormal

Annexe 11. Antituberculeux chez les femmes enceintes ou allaitantes

Mise à jour : Octobre 2022

Antituberculeux	Évidence et recommandations
FQ	Pour la TB-DS : ne pas utiliser le schéma 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx chez les femmes enceintes ou allaitantes.
	Pour la TB-DR : couramment utilisées pendant la grossesse malgré des données limitées. Associées à un faible poids de naissance dans une étude observationnelle ^[1] . Étant donné que les FQ réduisent la mortalité due à la TB-DR, les bénéfices l'emportent souvent sur les risques. Éviter l'allaitement si possible ^[2] (pas de contre-indication absolue).
Bdq	Pas d'atteintes fœtales dans les études animales. Associée à un faible poids de naissance dans une étude observationnelle ^[1] . Étant donné que la Bdq réduit la mortalité due à la TB-DR, les bénéfices l'emportent souvent sur les risques. Éviter l'allaitement si possible (concentrations élevées dans le lait maternel humain et animal) ^{[3][4]} .
Lzd	Peu de cas rapportés d'utilisation pendant la grossesse. Atteintes fœtales dans les études animales. Étant donné que le Lzd réduit la mortalité due à la TB-DR, les bénéfices l'emportent souvent sur les risques. Éviter l'allaitement si possible (pas de données).
Cfz	Malgré une utilisation courante contre la lèpre et la TB-MDR chez les femmes enceintes, peu de données sur l'issue des grossesses sous Cfz. Atteintes fœtales dans les études animales. N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques. Éviter l'allaitement si possible (pas de données). En cas d'allaitement, informer la mère d'une possible (et réversible) pigmentation de la peau de l'enfant.
Cs, Trd	N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques (pas de données). Pas de contre-indication pendant l'allaitement.
Dlm	N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques (données humaines très limitées, atteintes fœtales dans les études animales). Éviter l'allaitement si possible (concentrations élevées dans le lait maternel animal).
Ipm/Cln, Mpm	N'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement que si les bénéfices l'emportent sur les risques (pas de données).
Am, S	Contre-indiquées pendant la grossesse. Pas de contre-indication pendant l'allaitement ^[2] .
Eto, Pto	Pour la TB-DS : ne pas utiliser le schéma 6HRZ-Eto chez les femmes enceintes ou allaitantes.
	Pour la TB-DR : contre-indiqués pendant la grossesse (atteintes fœtales dans les études animales ^[5]). Chez une femme allaitante, n'utiliser que si les bénéfices l'emportent sur les risques (données limitées).
PAS	N'utiliser pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques (données humaines limitées, pas d'atteintes fœtales dans les études animales). Éviter l'allaitement si possible (pas de données).
R, Z, H, E	Pas de contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement.
Pa	N'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement que si les bénéfices l'emportent sur les risques (pas de données humaines, pas d'atteintes fœtales dans les études animales ^[6]).
P, Rfb	Non recommandés pendant la grossesse et l'allaitement.

Pour des recommandations plus spécifiques pour les femmes enceintes ou allaitantes, voir [Chapitre 9](#), [Chapitre 10](#), [Chapitre 11](#) et [Annexe 10](#).

Références

1. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. *Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa*. Clin Infect Dis. 2021;72(7):1158-1168.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>
2. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l’OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]*. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
<https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240007048>
3. Court et al. *Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicin-resistant tuberculosis*; November 2021.
<https://doi.org/10.1111/bcp.15380>
4. FDA product information Situro 2012 (bedaquiline).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000bl.pdf
5. World Health Organization. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva. 2014.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf;jsessionid=EF574D0A45F34FAF833F58C2443130B?sequence=1
6. TB Alliance product information pretomanid 2019.
https://www.tballiance.org/sites/default/files/assets/Pretomanid_Full-Prescribing-Information.pdf

Annexe 12. Adaptation des posologies chez l'insuffisant rénal

Mise à jour : Janvier 2022

12.1 Valeurs normales de la clairance de la créatinine (Clcr)

Chez la femme : 88-128 ml/minute

Chez l'homme : 97-137 ml/minute

12.2 Estimation de la Clcr (méthode de Cockcroft-Gault)

12.2.1 Si la créatinine sérique est en $\mu\text{mol/litre}$

$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times (\text{constante})}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/litre})}$$

Constante = 1,04 chez la femme et 1,23 chez l'homme.

12.2.2 Si la créatinine sérique est en mg/dl

$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

Pour les femmes, le résultat doit être multiplié par 0,85.

Exemple (calcul avec une créatinine sérique en $\mu\text{mol/litre}$)^a :

Patiente sous cyclosérine (Cs), 50 kg, 46 ans, créatinine sérique = 212 $\mu\text{mol/litre}$

- **Étape 1** - Calculer la Clcr
 $50 \times (140 - 46) \times 1,04 = 4888$
 $4888 \div 212 = 23,1$
Pour cette patiente, la Clcr est 23,1 ml/minute.
- **Étape 2** - La Clcr est < 30, donner 250 mg de Cs une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine.
- **Étape 3** - Ajuster la posologie des autres médicaments selon le tableau suivant.

12.2.3 Patients en surpoids ou obèses

Pour les patients en surpoids (IMC > 25) ou obèses (IMC > 30), utiliser le poids corporel idéal (PCI) plutôt que le poids réel pour éviter de surestimer de la Clcr.

Le PCI est calculé en tenant compte de la taille du patient^b :

Chez la femme (kg) = $45,4 + 0,89 (\text{taille en cm} - 152,4)$

Chez l'homme (kg) = $49,9 + 0,89 (\text{taille en cm} - 152,4)$

Exemple :

Femme 70 kg et 160 cm (IMC = 27,3, c.-à-d. surpoids)

$45,4 + 0,89 (160 - 152,4) = 45,4 + 0,89 (7,6) = 45,4 + 6,76 = 52,2$

Le PCI de la patiente est 52,2 kg.

12.3 Posologies des antituberculeux chez l'insuffisant rénal

Médicaments	Dose et fréquence en cas de Clcr < 30 ml/minute
H	Pas de changement
R	Pas de changement
Z	25 mg/kg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
E	15-25 mg/kg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Rfb	Pas de changement
Mfx	Pas de changement
Lfx	750-1000 mg 3 fois par semaine (pas quotidiennement)
Bdq ^(a)	Pas de changement
Lzd	Pas de changement
Cfz	Pas de changement
Cs ^(b)	250 mg une fois par jour ou 500 mg 3 fois par semaine
Dlm ^(a)	Pas de changement
lpm/Clm	750 mg toutes les 12 heures (si Clcr 20-40 ml/min) 500 mg toutes les 12 heures (si Clcr < 20 ml/min)
Mpm	750 mg toutes les 12 heures (si Clcr 20-40 ml/min) 500 mg toutes les 12 heures (si Clcr < 20 ml/min)
Am ^(c)	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine
S ^(c)	12-15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine
Eto ou Pto	Pas de changement
PAS ^(d)	4 g 2 fois par jour
H ^h	Pas d'information
Amx/Clv ^(e)	Pas de changement
P	Pas de changement
Pa	Pas d'information

(a) Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients dialysés (données limitées).

(b) Surveiller étroitement l'apparition de signes de neurotoxicité.

(c) Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients dialysés (augmentation du risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité).

(d) Éviter les formulations de PAS sodium chez les patients atteints de maladie rénale sévère (risque de surcharge en sel).

(e) Au cas par cas, envisager une administration en une prise par jour (p. ex. 500/125 mg toutes les 24 heures) si la CrCl est < 10 ml/minute.

Notes

(a) Utiliser si possible un calculateur pour éviter les erreurs, p. ex. :

<https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

(b) Utiliser si possible un calculateur pour éviter les erreurs, p. ex. :

<https://www.mdcalc.com/ideal-body-weight-adjusted-body-weight>

Annexe 13. Posologies journalières des antituberculeux avec les associations à doses fixes

Mise à jour : Octobre 2022

13.1 Schémas thérapeutiques conventionnels pour la tuberculose pharmacosensible

Phase d'attaque

Poids (kg)	Formulations pédiatriques		Formulations adultes		
	HZR 50/150/75 mg	E 100 mg	E 400 mg	H 100 mg	EHZR 275/75/400/150 mg
4-7	1 cp	1 cp	–	–	–
8-11	2 cp	2 cp	–	–	–
12-13	3 cp	2 cp	–	–	–
14-15	3 cp	3 cp	–	–	–
16-17	4 cp	3 cp	–	–	–
18-22	4 cp	–	1 cp	–	–
23-29	–	–	–	1 cp	2 cp
30-34	–	–	–	–	2 cp
35-39	–	–	–	–	2½ cp
40-54	–	–	–	–	3 cp
55-70	–	–	–	–	4 cp
> 70	–	–	–	–	4 cp

Par exemple :

- Un enfant de 9 kg prend 2 comprimés de HZR (50/150/75 mg) + 2 comprimés de E (100 mg) une fois par jour.
- Un enfant de 20 kg prend 4 comprimés de HZR (50/150/75 mg) + 1 comprimé de E (400 mg) une fois par jour.

Remarque : l'éthambutol n'est pas systématiquement administré à tous les enfants : voir [Chapitre 9](#).

Phase d'entretien

Poids (kg)	Formulation pédiatrique HR 50/75 mg	Formulation adulte HR 75/150 mg
4-7	1 cp	–
8-11	2 cp	–
12-14	3 cp	–
15-21	–	2 cp
22-29	–	3 cp
30-34	–	2 cp
35-39	–	3 cp
40-54	–	3 cp
55-70	–	4 cp
> 70	–	4 cp

	Posologie journalière Patients < 30 kg	Posologie journalière Patients ≥ 30 kg
E	15 à 25 mg/kg	15 à 25 mg/kg
H	7 à 15 mg/kg	4 à 6 mg/kg
Z	30 à 40 mg/kg	20 à 30 mg/kg
R	10 à 20 mg/kg	8 à 12 mg/kg

13.2 Schéma thérapeutique 2HPZ-Mfx/2HP-Mfx pour la tuberculose pharmacosensible

Poids (kg)	HP 300/300 mg	P 300 mg	Z 400 mg	Mfx 400 mg
40-49	1 cp	3 cp	4 cp	1 cp
50-64	1 cp	3 cp	4 cp	1 cp
≥ 65	1 cp	3 cp	5 cp	1 cp

	Dose journalière Patients < 40 kg	Dose journalière Patients ≥ 40 kg
H	–	300 mg
Z	–	1600 à 2000 mg
P	–	1200 mg
Mfx	–	400 mg

Annexe 14. Suivi des patients traités pour une TB pharmacosensible

Mise à jour : Octobre 2022

Une croix « X » sans parenthèses indique que l'examen doit être réalisé chez tous les patients.

Une croix entre parenthèses "(X)" indique que l'examen ne doit être réalisé que chez certains patients.

	Au départ	Traitement								Fin du traitement	
		S2	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Jusqu'à la fin du traitement ^(a)		
Consultations cliniques											
Signes vitaux, poids, etc.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	A chaque visite	X
Effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X	A chaque visite	X
Tests bactériologiques											
Tests moléculaires rapides ^(b)	X			(X)							
Microscopie de frottis	X			X		X			X		X
Culture et pDST ^(c)	(X)			(X)		(X)					
Autres examens											
Radiographie ^(d)	(X)								(X)	Si indiqué	Si indiqué
Numération-formule sanguine ^(e)	(X)		(X)	(X)						Si indiqué	
Fonction hépatique ^(f)	(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		Si indiqué	
Créatinine sérique ^(g)	(X)									Si indiqué	
HbA1c, glycémie ^(h)	X									Si indiqué	
HIV, HBV, HCV ⁽ⁱ⁾	X								(X)	Si indiqué	
CD4 et charge virale ^(j)	(X)								(X)		(X)

(a) Pour les traitements de plus de 6 mois.

(b) Tests moléculaires rapides :

- Xpert MTB/RIF (ou Ultra) et Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs/si Xpert MTB/XDR non disponible).
- Répéter les tests si la microscopie ou la culture est positive au 2^e mois ou plus tard.

(c) Culture et pDST pour les médicaments de première et deuxième ligne :

- Au départ si les TMR ne sont pas disponibles, pour détecter une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide ou des mutations responsables de résistance à la rifampicine non détectées par les TMR.
- Au 2^e mois ou plus tard si les TMR montrent une nouvelle résistance.
- Au 4^e mois si la microscopie est toujours positive.

(d) Radiographie :

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

(e) Pour les patients sous AZT ou rifabutine.

(f) Pour les patients atteints de maladie hépatique préexistante : ASAT et ALAT (et bilirubine si ASAT ou ALAT élevées).

(g) Pour les insuffisants rénaux.

(h) Pour tous les patients, afin de détecter le diabète. Si un diabète est détecté, surveiller selon les protocoles standards.

(i) Pour tous les patients, sauf si le statut VIH, hépatite B et C est documenté ; dépistage du VIH tous les 6 mois dans les régions où la prévalence du VIH est élevée.

(j) Pour les patients infectés par le VIH.

Annexe 15. Suivi des patients traités pour une TB pharmacorésistante

Mise à jour : Juin 2023

Une croix « X » sans parenthèses indique que l'examen doit être réalisé chez tous les patients.

Une croix entre parenthèses "(X)" indique que l'examen ne doit être réalisé que chez certains patients.

	Au départ	Traitement										Fin du traitement	Post-traitement ^(a)	
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	M2	M3	Jusqu'à la fin du traitement		M6	M12
Consultations cliniques														
Signes vitaux, poids, etc.	X	X	X	X	X		X		X	X	A chaque visite	X	X	X
Effets indésirables		X	X	X	X		X		X	X	A chaque visite	X	X	X
BPNS ^(b)	(X)				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		(X)
Tests visuels ^(c)	(X)				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		(X)
Audiométrie ^(d)	(X)				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		(X)
ECG ^(e)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)			
Tests bactériologiques														
Microscopie de frottis	X				X				X	X	Tous les mois	X	X	X
Culture	X				X				X	X	Tous les mois	X	X	X
Tests moléculaires rapides ^(f)	X										Si culture ou microscopie positive à M4 ou plus tard			
pDST complet ^(g)	X										Si culture positive à M4 ou plus tard			
Autres examens														
Radiographie ^(h)	X										(Tous les 6 mois)	X		
Numération-formule sanguine ⁽ⁱ⁾	X		(X)		(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)	(X)		
Fonction hépatique ^(j)	X				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)			
Créatinine et potassium sériques ^(k)	X				(X)				(X)	(X)	(Tous les mois)			
HbA1c, glycémie ^(l)	X													
HIV, HBV, HCV ^(m)	X										Si indiqué			
CD4 et charge virale ⁽ⁿ⁾	(X)										(Tous les 6 mois)			
TSH ^(o)	(X)									(X)	(Tous les 3 mois)			
Test de grossesse ^(p)	X										Si indiqué			

- (a) Pour les patients sous schéma BPaLM ou BPaL.
- (b) Pour les patients sous Lzd.
- (c) Pour les patients sous E, Lzd ou thionamides : tests d'acuité visuelle et de vision des couleurs.
- (d) Pour les patients sous Am ou S.
- (e) Electrocardiogramme, pour les patients prenant :
 - < 2 antituberculeux provoquant un allongement modéré ou sévère de l'intervalle QT ou < 3 médicaments allongeant l'intervalle QT (TB et non TB) : au départ puis une fois par mois.
 - ≥ 2 antituberculeux provoquant un allongement modéré ou sévère de l'intervalle QT ou ≥ 3 médicaments allongeant l'intervalle QT (TB et non TB) ou présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de TdP : une fois par semaine pendant le premier mois puis une fois par mois.
- (f) Tests moléculaires rapides :
 - Xpert MTB/RIF ou Ultra et Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs/ si Xpert MTB/XDR non disponible).
 - Répéter le test Xpert MTB/XDR (ou GenoType MTBDRs) si la culture ou la microscopie est positive au 4^e mois ou plus tard.
- (g) Pour les médicaments de première et deuxième ligne. Répéter si la culture est positive au 4^e mois ou plus tard.
- (h) Au départ, puis tous les 6 mois :
 - Pulmonaire pour les patients atteints de TBP,
 - Osseuse pour les patients atteints de TB ostéoarticulaire ou du rachis.
- (i) Pour tous les patients au départ, puis :
 - Patients sous Lzd : toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois puis une fois par mois.
 - Patients sous AZT : une fois par mois les 2 premiers mois puis si indiqué.
- (j) Pour tous les patients : ASAT et ALAT (et bilirubine si ASAT ou ALAT élevées).
- (k) Pour tous les patients au départ. Répéter si indiqué. Pour les patients sous Am ou S : une fois par mois ou plus fréquemment si indiqué.
- (l) Pour tous les patients, afin de détecter le diabète. Si un diabète est détecté, surveiller selon les protocoles standards.
- (m) Pour tous les patients, sauf si le statut VIH, hépatite B et C est documenté ; dépistage du VIH tous les 6 mois dans les régions où la prévalence du VIH est élevée.
- (n) Pour les patients infectés par le VIH.
- (o) Pour les patients sous thionamides ou PAS.
- (p) Pour les adolescentes et femmes en âge de procréer. Répéter si indiqué.

Annexe 16. Examens supplémentaires pour la TB pharmacorésistante

Mise à jour : Octobre 2022

16.1 Électrocardiogramme (ECG)

L'intervalle QT est mesuré en millisecondes (ms) du début du complexe QRS à la fin de l'onde T de l'ECG. Sa valeur varie en fonction de la fréquence cardiaque et doit être corrigée en conséquence (QTc).

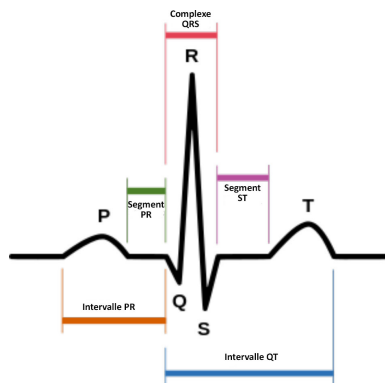
Pour calculer l'intervalle QTc, utiliser la formule de Fridericia (QTcF)^a :

QTcF = **intervalle QT divisé par racine cubique de l'intervalle entre deux ondes R**

Valeurs normales du QTc :

< 470 ms chez la femme

< 450 ms chez l'homme



$$QTcF = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

16.2 Dépistage rapide de la neuropathie périphérique (BPNS)

Adapté de AIDS Clinical Trial Group (ACTG)^{[1][2]}.

Étape 1. Évaluer les symptômes subjectifs

- Demander au patient d'indiquer l'intensité des symptômes sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 10 (niveau le plus intense) pour les pieds et jambes droits (D) et gauches (G).
- Noter le score pour chaque symptôme dans la colonne correspondante.

Symptômes	D	G
a. Douleur ou sensation de brûlure		
b. Sensation de picotement		
c. Engourdissement (perte de sensibilité)		

Les symptômes peuvent être unilatéraux ou bilatéraux et d'intensité différente. Utiliser le score subjectif de neuropathie sensorielle le plus élevé pour obtenir le grade de sévérité.

Score subjectif de neuropathie sensorielle	Grade de sévérité
0	0
1-3	1
4-6	2
7-10	3

Étape 2. Évaluer la perception des vibrations

- Placer un diapason vibrant (128 Hz) sur l'articulation distale des gros orteils droit et gauche et compter les secondes.
- Demander au patient d'indiquer à quel moment il ne sent plus les vibrations.

Il y a diminution de la perception des vibrations lorsque le patient ressent les vibrations pendant 10 secondes ou moins, des deux côtés.

Perception de la vibration	Résultat	Grade
> 10 secondes	Normal	0
6-10 secondes	Perte légère	1
< 5 secondes	Perte modérée	2
Non perçue	Perte sévère	3

Étape 3. Évaluer les réflexes ostéotendineux

Percuter le tendon d'Achille des deux chevilles à l'aide d'un marteau réflexe.

Étape 4. Poser le diagnostic

Le diagnostic de neuropathie périphérique repose sur l'association :

- de symptômes subjectifs de grade 1, 2 ou 3, et
- au moins un signe objectif bilatéral :
 - réduction de la perception des vibrations (grade 1, 2 ou 3), ou
 - diminution des réflexes ostéotendineux (réflexes faibles ou absents)

16.3 Test d'Ishihara

Le patient regarde une série de planches sur lesquelles figurent des cercles composés de points de tailles et de couleurs différentes.

Certains cercles sont composés de points qui forment des chiffres ou des figures clairement visibles par les patients dont la vision des couleurs est normale.

Les patients qui ne distinguent pas, ou distinguent mal, les chiffres ou les figures présentent une anomalie de la vision des couleurs rouge et vert.

Certains cercles sont composés de points qui forment des chiffres ou des figures visibles uniquement par les patients qui présentent une anomalie de la vision des couleurs rouge et vert. Ces chiffres ou figures ne sont pas visibles pour les patients dont la vision des couleurs est normale.

Pour réaliser le test, se conformer aux instructions du fabricant.

Notes

- (a) Utiliser si possible un calculateur pour éviter les erreurs, p. ex. : <https://www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qt-c>

Références

1. Catherine L. Cherry, Steven L. Wesselingh, Luxshimi Lal, Justin C. McArthur. *Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies*. Neurology Dec 2005, 65 (11) 1778-1781. <https://n.neurology.org/content/65/11/1778.long>
2. Mawuntu, Arthur H.P. Mahama, Corry N. et al. *Early detection of peripheral neuropathy using stimulated skin wrinkling test in human immunodeficiency virus infected patients; A cross-sectional study*. Medicine: July 2018 - Volume 97 - Issue 30. https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/07270/Early_detection_of_peripheral_neuropathy_using.28.aspx

Annexe 17. Prise en charge des effets indésirables

Mise à jour : Janvier 2022

- [Troubles digestifs](#)
 - [Abdomen \(douleurs\)](#)
 - [Diarrhée](#)
 - [Epigastriques \(douleurs\)](#)
 - [Goût métallique](#)
 - [Hépatotoxicité](#)
 - [Nausées et vomissements](#)
- [Neurotoxicité](#)
 - [Convulsions](#)
 - [Céphalées](#)
 - [Dépression](#)
 - [Neuropathies périphériques](#)
 - [Névrite optique](#)
 - [Ototoxicité](#)
 - [Psychose](#)
- [Troubles endocriniens](#)
 - [Gynécomastie](#)
 - [Hypothyroïdie](#)
- [Troubles dermatologiques](#)
 - [Alopécie](#)
 - [Infection fongique](#)
 - [Photosensibilité](#)
 - [Réactions cutanées](#)
- [Troubles musculo-squelettiques](#)
 - [Arthralgies](#)
 - [Tendinite/rupture du tendon](#)
- [Autres](#)
 - [Acidose lactique](#)
 - [Allongement de l'intervalle QT](#)
 - [Electrolytiques \(troubles\)](#)
 - [Hématologiques \(troubles\)](#)
 - [Néphrotoxicité](#)

Troubles digestifs

- [Abdomen \(douleurs\)](#)
- [Diarrhée](#)
- [Epigastriques \(douleurs\)](#)
- [Goût métallique](#)
- [Hépatotoxicité](#)
- [Nausées et vomissements](#)

Abdomen (douleurs)

Eto ou Pto, PAS, Cfz, Lzd, FQ, H, Z

Les douleurs abdominales sont fréquentes lors du traitement de la TB-MDR/RR. Elles peuvent être le premier signe d'effets indésirables graves comme une hépatite, pancréatite ou acidose lactique.

La Cfz peut provoquer un dépôt de cristaux associé à des douleurs abdominales sévères (présentation d'abdomen aigu). Dans ce cas, arrêter la Cfz jusqu'à résolution des symptômes.

Diarrhée

PAS, FQ, Eto ou Pto, Amx/Clv, Ipm/Cln ou Mpm

La diarrhée et les crampes abdominales peuvent constituer une gêne importante et conduire le patient à interrompre son traitement antituberculeux.

Le PAS provoque souvent une diarrhée en début de traitement. Les symptômes disparaissent ou s'améliorent nettement après quelques semaines.

Pour une diarrhée non sanglante et sans fièvre, le **lopéramide** PO (adulte : 4 mg puis de 2 mg après chaque selle liquide jusqu'à de 10 mg par jour max.) peut être utilisé de façon intermittente, en particulier lorsque le patient a besoin de participer à des activités sociales ou professionnelles, mais pas quotidiennement.

Encourager le patient à tolérer dans une certaine mesure la diarrhée. Prévenir (encourager le patient à boire, y compris de la solution de réhydratation orale) ou traiter une déshydratation.

En cas de diarrhée sévère, surtout si elle s'accompagne de sang dans les selles, douleurs abdominales sévères ou fièvre > 38,5 °C, envisager d'autres causes telles qu'une entérite bactérienne aiguë ou une colite pseudo-membraneuse (*C. difficile*) due aux FQ. Ne pas utiliser le lopéramide en cas de diarrhée sanglante ou fébrile.

En cas de diarrhée sévère chez un patient prenant un médicament allongeant l'intervalle QT, surveiller l'ionogramme sanguin.

Épigastriques (douleurs)

PAS, Eto ou Pto, FQ, E, Z

La gastrite (brûlure ou crampe épigastrique soulagée par la prise d'aliments) et la dyspepsie (douleur ou gêne épigastrique après les repas, souvent accompagnée de ballonnements, sensation de pesanteur et nausées) sont fréquentes en particulier avec le PAS et l'Eto ou le Pto.

- Pour une gastrite :
oméprazole PO : 20 mg une fois par jour le matin pendant 7 à 10 jours. Dans les cas sévères ou récurrents, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour et le traitement peut être prolongé jusqu'à 8 semaines.
Les antihistaminiques H2 (p. ex. la ranitidine) peuvent être une alternative.
- Pour une dyspepsie :
oméprazole PO : 10 mg une fois par jour le matin pendant 4 semaines

L'hématémèse (vomissement de sang) et le méléna (selles noires) sont des symptômes d'ulcère gastrique hémorragique nécessitant une intervention urgente.

Goût métallique

Eto ou Pto, FQ

Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Le goût redevient normal à l'arrêt du traitement antituberculeux.

Hépatotoxicité

Z, H, R, P, Eto ou Pto, PAS, Bdq, Amx/Clv

Tous les antituberculeux sont potentiellement hépatotoxiques mais certains le sont plus que d'autres.

Les tests de la fonction hépatique (TFH) utilisés pour le diagnostic et le monitoring de l'hépatotoxicité sont les taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine.

Une augmentation légère et transitoire des ALAT et ASAT peut être observée pendant le traitement et reste en général asymptomatique. Une hépatotoxicité importante est en général symptomatique.

Le tableau clinique ressemble à celui de l'hépatite virale. Les premiers symptômes sont : malaise, fatigue, perte d'appétit, douleurs musculaires et articulaires. Des nausées, vomissements et douleurs abdominales sont fréquents en cas de toxicité sévère. Un ictère cutané et scléral, des urines sombres (couleur thé) et des selles décolorées sont des signes d'aggravation clinique.

Les diagnostics différentiels sont : infections (p. ex. hépatite virale, cytomégalovirus, leptospirose, fièvre jaune, rubéole), alcoolisme chronique, hépatotoxicité due à d'autres médicaments (p. ex. antiépileptiques, paracétamol, sulfamides, érythromycine).

Une hépatite clinique peut être mortelle et des mesures doivent être prises immédiatement.

1) Conduite à tenir générale

- Patient présentant des symptômes d'hépatite :
Arrêter tous les antituberculeux et réaliser des TFH :
 - a) ASAT ou ALAT ou bilirubine ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) : attendre la résolution des symptômes, réaliser des TFH chaque semaine. Reprendre le traitement lorsque les TFH sont < 3 fois la LSN.
 - b) ASAT, ALAT et bilirubine < 3 fois la LSN et symptômes légers (pas d'ictère) : reprendre le traitement ; surveiller étroitement le patient, réaliser des TFH chaque semaine. Poursuivre le traitement tant que les TFH restent < 3 la LSN et qu'aucun signe d'aggravation de l'hépatite n'est observé.
- Patient sans symptômes d'hépatite mais avec des TFH élevés :
 - a) ASAT ou ALT ≥ 5 fois la LSN ou bilirubine ≥ 3 la LSN : arrêter tous les antituberculeux et réaliser des TFH chaque semaine. Reprendre le traitement lorsque les TFH sont < 3 fois la LSN.
 - b) ASAT et ALAT < 5 fois la LSN et bilirubine < 3 la LSN : poursuivre le traitement et réaliser des TFH chaque semaine.

Si les TFH continuent d'augmenter après l'arrêt des antituberculeux, suspecter une hépatite médicamenteuse en cours de progression ou une autre cause d'hépatite.

2) Patient sous traitement DS-TB

Dans la plupart des cas, le même traitement peut être repris sans incident. L'objectif est de reprendre le traitement soit avec le schéma initial, soit avec un autre, le plus rapidement possible.

Si les symptômes réapparaissent ou les TFH réaugmentent, essayer de réintroduire les médicaments un par un. Commencer par E et R puis réintroduire H trois à 7 jours plus tard. Si E, R et H ont été réintroduits sans réapparition des anomalies des TFH, ne pas réintroduire Z car il s'agit très probablement du médicament responsable.

Le schéma alternatif dépend du médicament à l'origine de l'hépatotoxicité :

- Z est impliqué : 2 (HR)E/7 (HR)
- H est impliqué : 6RZE-Lfx
- R est impliqué : traiter comme une TB-MDR/RR

3) Patient sous traitement TB-DR

Lors de la reprise du traitement, commencer par les médicaments les moins hépatotoxiques (E, Lfx ou Mfx, Cs ou Trd, Dlm, Am ou S, lpm/Clv ou Mpm), puis les médicaments modérément hépatotoxiques (Bdq, Cfx, Amx/Clav) puis les plus hépatotoxiques (Z, H, R, Eto ou Pto, PAS). Ajouter chaque médicament un par un tous les 5 à 7 jours et contrôler les TFH.

Il est en général possible d'identifier le médicament responsable de cette manière. Il peut être arrêté s'il n'est pas essentiel au traitement antituberculeux et remplacé par un autre, moins hépatotoxique.

Remarque : une hépatotoxicité peut survenir chez les patients recevant un schéma thérapeutique contenant du prétomanide (Pa-Mfx-Z et Bdq-Pa-Lzd). Le médicament responsable n'est toutefois pas déterminé.

Nausées et vomissements

Eto ou Pto, PAS, Z, Amx/Civ, Cfz, Lzd, Ipm/Cln ou Mpm, Bdq

Les nausées et vomissements sont fréquents, en particulier avec l'Eto ou le Pto et le PAS au cours des premières semaines de traitement. Pour éviter les nausées et vomissements, ces médicaments peuvent être débutés à faible dose, avec une augmentation progressive sur une à 2 semaines.

- Rechercher systématiquement :
 - Signes de déshydratation (soif, bouche sèche, yeux enfoncés)
 - Troubles électrolytiques en cas de vomissements
 - Signes d'hépatite
 - Hématémèse et méléna
- Corriger la déshydratation et les troubles électrolytiques si nécessaire.
- Traiter les nausées et vomissements de manière agressive, en utilisant une approche par étapes :

1^{re} phase - Ajuster l'administration du médicament responsable

- Administrer au coucher le(s) médicament(s) suspecté(s) de provoquer des nausées/vomissements.
- Patient sous Eto ou Pto : arrêter pendant 3 à 4 jours. Si les signes s'améliorent, reprendre progressivement à plus faible dose (250 mg, puis si toléré, 500 mg et ainsi de suite jusqu'à reprise de la dose complète).
- Patient sous PAS : arrêter pendant 3 à 4 jours. Si les signes s'améliorent, reprendre progressivement à plus faible dose (2 g, puis si toléré, 4 g et ainsi de suite jusqu'à reprise de la dose complète). Prendre le PAS une heure après les autres antituberculeux. Si le PAS était pris une fois par jour, le prendre en 2 fois.
- Encourager le patient : les nausées et les vomissements s'améliorent souvent au cours des premières semaines et peuvent disparaître complètement avec le temps.

2^e phase - Administrer un antiémétique

ondansétron PO, 30 minutes avant les antituberculeux :

Enfant de 6 mois à < 2 ans : 2 mg une fois par jour

Enfant de 2 à < 4 ans : 2 mg 2 fois par jour

Enfant de 4 à < 12 ans : 4 mg 2 fois par jour

Enfant ≥ 12 ans et adulte : 4 à 8 mg 2 fois par jour

L'ondansétron allonge l'intervalle QT et doit être évité chez un patient sous Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx.

Chez l'adulte, si l'ondansétron n'est pas disponible ou doit être évité :

métoclopramide PO :

Adulte < 60 kg : 5 mg 3 fois par jour

Adulte ≥ 60 kg : 10 mg 3 fois par jour

Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures, même en cas de rejet du médicament lors de vomissements. Ne pas utiliser le métoclopramide en cas de problèmes neurologiques.

ou

prométhazine PO, 30 minutes avant les antituberculeux :

Adulte : 25 mg

3^e phase - Réduire la dose ou arrêter temporairement le médicament responsable

- Patient sous Eto ou Pto : si le patient ne tolère pas la dose complète, éviter de donner à un adulte moins de 500 mg par jour.
- Patient sous PAS : si le patient ne tolère pas la dose complète, éviter de donner à un adulte moins de 6 à 8 g par jour.
- Patient sous Cfz : réduire la dose de moitié.
- Si les nausées et vomissements persistent malgré la réduction de dose ou l'interruption du médicament suspecté, arrêter tous les antituberculeux pendant 3 à 4 jours, jusqu'à ce que les signes disparaissent.

L'interruption définitive d'un médicament ne doit être envisagée que si celui-ci n'est pas indispensable au traitement.

Remarque : en cas d'anxiété excessive liée aux nausées induites par les antituberculeux, envisager d'ajouter du **diazépam** PO (adulte : 5 mg 30 minutes avant les antituberculeux). Cela peut aider à lutter contre les « nausées d'anticipation ». Le traitement doit être le plus court possible car les benzodiazépines peuvent entraîner une dépendance et une tolérance. Ne pas dépasser 10 jours de traitement.

Neurotoxicité

- [Convulsions](#)
- [Céphalées](#)
- [Dépression](#)
- [Neuropathies périphériques](#)
- [Névrite optique](#)
- [Ototoxicité](#)
- [Psychose](#)

Convulsions

Cs ou Trd, H, FQ, Eto ou Pto, Ipm/CIn ou Mpm

Tous les antituberculeux ci-dessus peuvent provoquer des convulsions. Toutefois, éliminer ou traiter les autres causes possibles (p. ex. épilepsie, méningite, encéphalite, sevrage alcoolique, hypoglycémie, accident vasculaire cérébral, cancer ou toxoplasmose chez un patient infecté par le VIH).

En cas de convulsions, réaliser un ionogramme sanguin et une glycémie. Mesurer également la créatininémie. En cas d'altération de la fonction rénale, les antituberculeux peuvent atteindre des niveaux toxiques, responsables des convulsions. Un ajustement des doses peut être nécessaire ([Annexe 12](#)).

Un antécédent de convulsions n'est pas une contre-indication absolue à l'utilisation des antituberculeux ci-dessus, toutefois, ne pas utiliser la Cs ou la Trd s'il existe une alternative. Chez un patient épileptique, les crises doivent être contrôlées par un traitement antiépileptique avant de commencer le traitement antituberculeux.

L'utilisation d'antituberculeux (en particulier H et R) chez un patient sous antiépileptiques peut entraîner une diminution des taux sanguins d'antiépileptiques et des convulsions.

Chez un patient sans antécédents de convulsions, un premier épisode de convulsions sous traitement antituberculeux est probablement dû aux antituberculeux. Toutefois, aucun des médicaments ci-dessus ne laissent de séquelles permanentes.

Si un patient a des convulsions pour la première fois :

- Arrêter les médicaments présumés responsables pour une courte période.
- Commencer un traitement antiépileptique, notamment en cas de récurrence des crises après l'arrêt des antituberculeux présumés responsables. Ne pas utiliser la carbamazépine ou la phénytoïne chez un patient recevant Bdq ou DIm (inducteurs puissants du CYP450).
- Réintroduire les antituberculeux indispensables au traitement. Habituellement, ils peuvent être repris à faible dose mais la dose efficace doit être atteinte dès que possible.

Un traitement antiépileptique peut être nécessaire jusqu'à la fin du traitement antituberculeux.

Céphalées

Cs ou Trd, Bdq, Dim, FQ

Les céphalées sont fréquentes au cours des premiers mois de traitement. Elles peuvent être traitées avec des analgésiques.

Les céphalées dues au Cs ou à la Trd peuvent être prévenues en commençant par une faible dose (250 à 500 mg par jour), augmentée progressivement sur une à 2 semaines.

Dépression

Cs ou Trd, Eto ou Pto

Le traitement de la TB-MDR/RR peut contribuer au développement d'une dépression. Les symptômes dépressifs peuvent fluctuer au cours du traitement antituberculeux. Un antécédent de dépression peut augmenter le risque de dépression pendant le traitement mais ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des antituberculeux ci-dessus.

Envisager de réduire la dose ou d'arrêter le médicament suspect, si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

Les autres interventions comprennent un soutien psychologique au patient (et à sa famille si besoin) et un traitement antidépresseur si nécessaire.

Éviter les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques avec Lzd (risque de syndrome sérotoninergique).

Les idées suicidaires sont plus fréquemment associées à la Cs ou à la Trd. La survenue d'idées suicidaires doit conduire à prendre des mesures immédiates :

- Hospitaliser le patient pour surveillance.
- Arrêter la Cs ou la Trd.
- Réduire la dose d'Eto ou de Pto à 500 mg par jour jusqu'à ce que le patient soit stable.
- Référer à une consultation de santé mentale.

Neuropathies périphériques

Lzd, Cs ou Trd, H, Eto ou Pto ; rarement E, FQ

Les neuropathies périphériques sont des atteintes des nerfs périphériques, c.-à-d. des nerfs situés en dehors du système nerveux central. Elles peuvent être dues à plusieurs antituberculeux mais en particulier Lzd, Cs ou Trd et H.

Les neuropathies périphériques touchent principalement les membres inférieurs. Les signes et symptômes sont : troubles sensitifs (p. ex., engourdissements, picotements, sensation de brûlure, douleur, perte de la sensation du chaud et du froid), difficultés à marcher, faiblesse des membres, diminution ou abolition des réflexes tendineux. Parfois, les troubles sensitifs peuvent toucher les membres supérieurs.

Les neuropathies périphériques dues au Lzd sont très douloureuses et parfois irréversibles.

1) Patient sous traitement TB-DS

- Prévenir les neuropathies induites par H :
Administrer de la **pyridoxine** PO aux patients à risque (femmes enceintes ou allaitantes, nouveau-nés et nourrissons allaités, patients infectés par le VIH, alcooliques, malnutris, diabétiques, ou souffrant de maladie hépatique chronique ou d'insuffisance rénale), tout au long du traitement antituberculeux :
Nouveau-né, nourrisson et enfant < 5 kg : 5 mg une fois par jour
Enfant ≥ 5 kg et adulte : 10 mg une fois par jour
- Traiter des neuropathies périphériques :
Administrer de la **pyridoxine** PO :
Enfant < 12 ans : 10 à 20 mg 2 fois par jour
Enfant ≥ 12 ans : 50 mg 2 fois par jour
Adulte : 50 mg 3 fois par jour
Pour le traitement de la douleur : ibuprofène ou paracétamol.

2) Patient sous traitement TB-DR

- Prévenir les neuropathies périphériques :
Administrer de la **pyridoxine** PO :
 - Patient sous H : tout patient à risque, comme pour la TB-DS.
 - Patient sous Cs, Lzd, H^h et Eto ou Pto :
Nouveau-né, nourrisson, enfant : 1 à 2 mg/kg (dose habituelle chez l'enfant : 10 à 50 mg) une fois par jour
Adulte : 100 mg une fois par jour
- Traiter les neuropathies périphériques :
 - Patient sous Lzd : arrêter immédiatement le Lzd. Pour les symptômes mineurs ne nécessitant pas d'analgésiques, le Lzd peut être repris à dose plus faible une fois les symptômes résolus. Pour les symptômes modérés ou sévères, arrêter définitivement le Lzd. Considérer des antituberculeux supplémentaires pour renforcer le schéma thérapeutique.
 - Patient sous Cs ou Trd ou H^h : arrêter ces médicaments. S'ils sont indispensables au traitement antituberculeux, ils peuvent être réintroduits une fois les symptômes résolus.

Les autres causes contributives doivent être traitées (p. ex. diabète ou malnutrition).

Administrer de la **pyridoxine** PO : 100 mg par jour chez l'adulte jusqu'à disparition des symptômes.

Pour le traitement de la douleur : ibuprofène ou paracétamol.

La kinésithérapie peut être utile.

Si ces mesures sont insuffisantes, traiter comme une douleur neuropathique chronique mais éviter les antidépresseurs tricycliques chez les patients sous Lzd (risque de syndrome sérotoninergique).

Ne pas utiliser la carbamazépine (inducteur puissant du CYP450) chez un patient sous Bdq ou DIm.

Névrite optique

Lzd, E ; rarement H, Eto ou Pto

Cet effet indésirable est en général dû au Lzd ou à E.

Les symptômes comprennent une perte de la distinction des couleurs rouge et verte, une réduction de l'acuité visuelle et un scotome central. La perte de la distinction des couleurs rouge et verte est le premier signe. Dans ce cas, arrêter immédiatement et définitivement le médicament suspecté.

Les symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt du médicament mais la névrite optique due au Lzd peut être irréversible.

Ototoxicité

Aminosides ; rarement Cs ou Trd, FQ, Eto ou Pto, Lzd

Une perte auditive, des acouphènes et/ou des troubles vestibulaires (vertiges, troubles de l'équilibre) sont des signes d'ototoxicité.

L'ototoxicité survient principalement chez les patients recevant de fortes doses cumulatives d'aminosides. L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (furosémide), en particulier chez les insuffisants rénaux, peut majorer l'ototoxicité.

Une audiométrie avant et pendant le traitement permet de détecter précocement une perte auditive. La perte auditive dans les hautes fréquences (> 4000 Hz) est souvent le premier signe d'ototoxicité due aux aminosides et peut passer inaperçue pour le patient.

En cas de perte auditive, acouphènes ou troubles vestibulaires, arrêter le médicament suspecté si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

Si aucune alternative n'est disponible, réduire la dose d'aminoside (3 fois par semaine plutôt que quotidiennement, p. ex. lundi, mercredi et vendredi). La poursuite des aminosides malgré une perte auditive entraîne presque toujours une surdité.

Les acouphènes et les troubles vestibulaires peuvent (rarement) être dus aux médicaments suivants : Cs ou Trd, FQ, Eto ou Pto et Lzd. Si l'arrêt de l'aminoside n'améliore pas les symptômes, il est possible de stopper d'autres antituberculeux pour voir si les symptômes s'améliorent puis de les réintroduire un par un et voir si les symptômes réapparaissent.

Les acouphènes et les troubles vestibulaires d'origine médicamenteuse peuvent être irréversibles.

Psychose

Cs ou Trd, FQ, H, Eto ou Pto

Les caractéristiques de la psychose sont : hallucinations visuelles ou auditives, délires, paranoïa et troubles du comportement. Le personnel soignant doit se familiariser avec ces symptômes afin de porter un diagnostic précoce.

Les antituberculeux les plus susceptibles de provoquer une psychose sont la Cs et la Trd mais des symptômes psychotiques peuvent survenir avec FQ, H et Eto ou Pto.

Un antécédent de psychose n'est pas une contre-indication à l'utilisation des antituberculeux ci-dessus, même si des symptômes psychiatriques sont plus susceptibles d'apparaître dans ces circonstances.

Certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement antipsychotique pendant toute la durée du traitement antituberculeux.

La psychose est généralement réversible à l'arrêt du traitement antituberculeux.

En cas de psychose aiguë :

- Si le patient est dangereux pour lui-même ou pour les autres : hospitaliser en urgence.
- Arrêter la Cs ou la Trd.
- Traiter la psychose aiguë.

Une fois que les symptômes psychotiques ont disparu, le traitement antipsychotique peut être diminué la plupart du temps. La Cs ou la Trd peut être reprise, en général en réduisant la dose.

Le traitement antipsychotique doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement antituberculeux puis peut en général être arrêté progressivement (ne pas l'arrêter brutalement).

Si le patient ne tolère pas la reprise de la Cs ou de la Trd, il faut considérer un autre antituberculeux.

En cas de psychose chez un patient sous Cs ou Trd, contrôler la créatininémie. La Cs et la Trd sont éliminées à 100% par les reins. Une dégradation de la fonction rénale peut se traduire par des concentrations toxiques de Cs ou Trd. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter temporairement la Cs ou la Trd puis de la réintroduire en ajustant la dose ([Annexe 12](#)).

Troubles endocriniens

- [Gynécomastie](#)
- [Hypothyroïdie](#)

Gynécomastie

Eto ou Pto

L'Eto ou le Pto peut provoquer une hypertrophie mammaire chez les hommes et les femmes. Des galactorrhées ont été rapportées. Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Les symptômes disparaissent à l'arrêt de l'Eto ou du Pto.

Hypothyroïdie

Eto ou Pto, PAS

Les symptômes apparaissent lentement, ne sont pas spécifiques et peuvent inclure : fatigue, faiblesse musculaire, somnolence diurne, sensibilité excessive au froid, sécheresse de la peau, cheveux secs et cassants, constipation, visage bouffi et dépression.

Une hypertrophie de la thyroïde et une diminution des réflexes ostéotendineux peuvent être retrouvés à l'examen.

Le diagnostic est confirmé par un dosage de la thyroïdostimuline (TSH) dans le sang ≥ 10 mUI/litre.

L'Eto ou le Pto et le PAS peuvent provoquer une hypothyroïdie, surtout s'ils sont utilisés ensemble. Ces médicaments doivent être remplacés si possible mais peuvent être poursuivis s'il n'y a pas d'alternative.

Dans les deux cas, un traitement hormonal substitutif est nécessaire :

lévothyroxine PO

Adulte < 60 ans : commencer par 75 à 100 microgrammes une fois par jour puis ajuster par paliers de 25 microgrammes toutes les 4 à 12 semaines en fonction de la réponse. La dose d'entretien habituelle est de 100 à 200 microgrammes par jour.

Adulte ≥ 60 ans et/ou atteints d'une maladie cardiovasculaire significative : commencer par 25 microgrammes une fois par jour puis ajuster par paliers de 25 microgrammes toutes les 4 à 12 semaines en fonction de la réponse. La dose d'entretien habituelle est de 100 à 125 microgrammes par jour.

La dose quotidienne doit être prise à la même heure chaque jour, 30 à 60 minutes avant un repas ou une boisson contenant de la caféine (p. ex. café, thé) ou d'autres médicaments, afin d'améliorer l'absorption.

Surveiller la TSH jusqu'à ce qu'elle se normalise en dessous de 5 mUI/litre.

Les troubles de la fonction thyroïdienne sont réversibles après l'arrêt du traitement antituberculeux. Le traitement substitutif peut durer plusieurs mois après la fin du traitement antituberculeux.

Troubles dermatologiques

- [Alopécie](#)
- [Infection fongique](#)
- [Photosensibilité](#)
- [Réactions cutanées](#)

Alopécie

H, Eto ou Pto

Une chute de cheveux, temporaire et bénigne, peut (rarement) survenir au cours des premiers mois de traitement. Encourager le patient à tolérer cet effet indésirable. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement antituberculeux.

Infection fongique

FQ

Une candidose vaginale, du pénis, de la peau, des plis ou orale est possible chez les patients sous FQ.
Un traitement antifongique local ou oral de courte durée est en général efficace.

Photosensibilité

Cfz, FQ ; rarement Z

Recommander au patient de ne pas s'exposer au soleil, de porter des vêtements protecteurs (manches longues) et d'utiliser des crèmes solaires.

Réactions cutanées

Tous les antituberculeux

Des réactions cutanées, telles que démangeaisons et éruptions, peuvent être des réactions d'hypersensibilité dues à n'importe quel antituberculeux. Des signes généraux d'hypersensibilité, tels que fièvre, vertiges, vomissements et céphalées, peuvent également apparaître.

Les réactions cutanées apparaissent en général rapidement pendant le traitement, souvent au cours du premier mois, mais rarement au cours de la première semaine. La plupart des réactions cutanées sont légères ou modérées. Une dermatite exfoliative sévère, voire mortelle (syndrome de Stevens Johnson) peut survenir très occasionnellement, en particulier si le médicament est maintenu après l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

Réactions cutanées mineures

- Démangeaisons simples : traitement symptomatique (ex : antihistaminique), sans interrompre ni modifier le traitement antituberculeux.
- Éruption cutanée localisée et légère avec ou sans démangeaisons :
 - Écarter d'autres causes possibles, non liées aux médicaments (p. ex. gale, dermatite de contact).
 - S'il n'y a pas d'autre cause évidente, arrêter tous les antituberculeux.
 - Administrer un traitement symptomatique (un antihistaminique, pas de corticoïdes sauf en cas d'urgence) et attendre la disparition des symptômes.
 - Une fois les symptômes disparus, tenter de déterminer quel antituberculeux est à l'origine de la réaction (voir « Réintroduction des antituberculeux » ci-dessous).

Réactions cutanées majeures

- Arrêter tous les antituberculeux.
- En cas d'anaphylaxie, appliquer les protocoles d'urgence standards (épinéphrine, etc.).
- En cas d'éruption cutanée généralisée sévère, une corticothérapie parentérale peut être nécessaire.
- Une fois les symptômes disparus, tenter de déterminer quel antituberculeux est à l'origine de la réaction (voir « Réintroduction des antituberculeux » ci-dessous).
- Ne jamais réintroduire un médicament ayant entraîné un syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction anaphylactique.

Réintroduction des antituberculeux

Chaque antituberculeux peut être réintroduit à « dose-test ». Introduire un seul médicament à la fois, en commençant par ceux qui sont les moins susceptibles d'avoir provoqué la réaction.

Administrer les médicaments dans un cadre où il est possible d'agir en cas de réaction grave.

Si une dose-test provoque une réaction, arrêter le médicament responsable, à moins qu'il ne soit jugé indispensable au traitement antituberculeux (dans ce cas, une désensibilisation peut être envisagée).

- Antituberculeux de première ligne
Commencer par isoniazide sur 3 jours puis ajouter rifampicine sur 3 jours, etc.

Médicament	Probabilité	Dose-test 1	Dose-test 2	Dose-test 3
H	Moins probable	50 mg	Dose complète	Dose complète
R	Moins probable	75 mg	300 mg	Dose complète
Z	Plus probable	250 mg	1000 mg	Dose complète
E	Plus probable	100 mg	500 mg	Dose complète

Remarque : si la réaction à l'origine du test d'épreuve est sévère, utiliser une dose-test plus faible (environ 1/10^e de la dose indiquée à J1).

- Antituberculeux de deuxième ligne
Commencer par le médicament le plus important du traitement, à moins de suspecter qu'il soit la cause de la réaction. Réintroduire chaque médicament l'un après l'autre en commençant à environ 1/10 de la dose à J1, la moitié de la dose à J2 et dose complète à J3.

Troubles musculo-squelettiques

- [Arthralgies](#)
- [Tendinite/rupture du tendon](#)

Arthralgies

Z, Rfb, H, Bdq, FQ

Les arthralgies diminuent en général avec le temps. Une élévation de l'acide urique sérique est fréquente, sans répercussion clinique significative. Il n'est pas démontré qu'un traitement de l'hyperuricémie soit utile chez ces patients.

Traiter d'abord avec un anti-inflammatoire, p. ex., **ibuprofène** PO (adulte : 400 à 800 mg 3 fois par jour). Le **paracétamol** PO (adulte : 500 à 1000 mg 3 fois par jour) peut être utile s'il est administré avec l'anti-inflammatoire.

Si les symptômes persistent, réduire la dose du médicament présumé responsable (le plus souvent Z), si cela ne compromet pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

Tendinite/rupture du tendon

FQ

À la phase aiguë, le principal symptôme d'une tendinite est une douleur à la mobilisation de l'articulation ou à la palpation du tendon.

Dans la phase ultérieure, une douleur continue et un épaissement du tendon, ou un nodule au sein du tendon, peuvent être présents.

Le tendon d'Achille est impliqué dans la majorité des cas mais d'autres articulations peuvent être touchées (épaule, main, etc.).

Il est déconseillé de pratiquer des activités physiques nouvelles et intenses durant le traitement par une FQ.

La tendinite est plus fréquente chez les sujets âgés, les patients souffrant d'insuffisance rénale et les patients sous corticoïdes.

La rupture du tendon est une complication de la tendinite. Les signes et symptômes comprennent un bruit de claquement sec lors de la rupture, des ecchymoses, une incapacité à bouger l'articulation et une rupture de continuité du tendon à la palpation.

La détection précoce de la tendinite, un traitement symptomatique et l'arrêt de la FQ peuvent éviter une rupture du tendon. Si le traitement risque d'échouer en l'absence de FQ, tenter de poursuivre la FQ. Informer le patient qu'une rupture du tendon est possible mais que la FQ est essentielle pour éviter l'échec du traitement antituberculeux.

Traitement symptomatique :

- Mettre l'articulation au repos.
- Traitement de la douleur : application de glace et **ibuprofène** PO :
Adulte : 400 à 600 mg toutes les 4 à 6 heures si nécessaire (max. 2400 mg/jour)

Autres

- [Acidose lactique](#)
- [Allongement de l'intervalle QT](#)
- [Electrolytiques \(troubles\)](#)
- [Hématologiques \(troubles\)](#)
- [Néphrotoxicité](#)

Acidose lactique

Lzd

L'acidose lactique est une augmentation rare mais potentiellement mortelle de l'acide lactique dans l'organisme, qui peut être due à la toxicité mitochondriale de certains antituberculeux, en général le Lzd.

Les signes et symptômes comprennent : nausées et vomissements, douleurs abdominales, fatigue extrême, crampes musculaires et augmentation de la fréquence respiratoire.

En cas de suspicion d'acidose lactique, mesurer le lactate sanguin et le pH. Un lactate sanguin ≥ 4 mmol/litre et un pH $< 7,35$ confirment le diagnostic. Arrêter le Lzd et hospitaliser pour une prise en charge adéquate.

A noter que l'acidose lactique peut également être due au TARV (NRTI).

Allongement de l'intervalle QT

Cfz, Mfx^h, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx

Certains antituberculeux peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT et prédisposer aux torsades de pointes, arythmies et à une mort subite.

Un ECG doit être réalisé avant le début du traitement puis l'ECG doit être surveillé tout au long du traitement chez un patient prenant ces médicaments.

Les autres causes possibles sont : les autres médicaments allongeant l'intervalle QT ([Annexe 19](#)), une hypothyroïdie, une cause génétique (p. ex. syndrome du QT long).

Un allongement léger ou modéré de l'intervalle QT (QTcF > 470 chez la femme et > 450 ms chez l'homme et ≤ 500 ms) est fréquent ; un allongement sévère de l'intervalle QT (QTcF > 500 ms ou augmentation > 60 ms par rapport à l'ECG de départ) est relativement rare.

- Dans tous les cas :
 - Réaliser un ionogramme sanguin et corriger les troubles électrolytiques si nécessaire.
 - Mesurer la thyroïdostimuline (TSH) et traiter une hypothyroïdie si nécessaire.
- Pour un allongement léger ou modéré de l'intervalle QT : surveiller l'ECG une fois par semaine au minimum.
- Pour un allongement sévère de l'intervalle QT : arrêter les médicaments prolongeant l'intervalle QT, hospitaliser, surveiller l'ECG en continu jusqu'à ce que le QT revienne à la normale. Une fois le patient stable (QTcF normal et absence de troubles électrolytiques), les antituberculeux indispensables peuvent être réintroduits :
 - Patient sous Bdq : envisager une réintroduction en arrêtant tous les autres médicaments prolongeant l'intervalle QT.
 - Patient sous Mfx : préférer la Lfx.
 - Patient sous Cfz ou Dlm : envisager l'arrêt si des alternatives sont disponibles.
 - Patient sous médicament non-antituberculeux prolongeant l'intervalle QT : envisager son arrêt.

Electrolytiques (troubles)

Aminosides

Des troubles électrolytiques peuvent survenir avec les aminosides et sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement antituberculeux.

D'autres causes (vomissements et diarrhée) doivent être traitées si présentes.

En cas d'hypokaliémie légère à modérée (p. ex. crampes, spasmes ou fatigue musculaires) ou si la kaliémie est comprise entre 2,5 à 3,4 mmol/litre, supplémenter en potassium :

chlorure de potassium PO :

Enfant de 45 kg et plus et adulte : 30 mmol (30 ml) 3 fois par jour

Enfant de 45 kg et plus et adulte : 30 mmol (30 ml) 3 fois par jour

En cas d'hypokaliémie sévère (p. ex. faiblesse musculaire marquée, arythmie cardiaque) ou si la kaliémie est < 2,5 mmol/litre, administrer en urgence du chlorure de potassium en perfusion IV lente.

Chez tout patient en hypokaliémie :

- Surveiller la kaliémie et l'intervalle QT jusqu'à normalisation.
- Envisager une supplémentation en magnésium PO si le magnésium sérique ne peut être mesuré. Une hypomagnésémie non traitée peut entraîner une « résistance » à la correction de l'hypokaliémie. Le magnésium doit être pris au moins 2 heures avant, ou 4 à 6 heures après, les FQ.

Hématologiques (troubles)

Lzd, R, P, Rfb, E

La plupart des antituberculeux peuvent provoquer des troubles hématologiques pouvant affecter toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes). Cependant, les médicaments les plus souvent responsables sont Lzd et les rifamycines.

Echelle de sévérité chez l'adulte ^(a)	Anémie	Neutropénie	Thrombocytopénie
Légère	10,5 - 9,5 g/dl	1500 - 1000/mm ³	100 000 - 75 000/mm ³
Modérée	< 9,5 - 8,0 g/dl	< 1000 - 750/mm ³	< 75 000 - 50 000/mm ³
Sévère	< 8,0 - 6,5 g/dl	< 750 - 500/mm ³	< 50 000 - 20 000 mm ³
Potentiellement mortelle	< 6,5 g/dl	< 500/mm ³	< 20 000 mm ³

(a) Adapté de NIAID Division of Microbiology and Infectious Diseases, severity scale, Nov-2007.

1) Patient sous traitement TB-DS

Les rifamycines peuvent provoquer une thrombocytopénie potentiellement mortelle. Elle est plus fréquente lorsqu'elles sont utilisées en traitement intermittent.

Les signes cliniques peuvent être des hémorragies mineures (p. ex. épistaxis) ou des hémorragies sévères et un purpura thrombocytopénique.

Mesurer les plaquettes lorsqu'une thrombocytopénie est suspectée :

- Thrombocytopénie modérée : arrêter la rifamycine et surveiller les plaquettes chaque semaine jusqu'à ce qu'elles soient > 75 000/mm³.
- Thrombocytopénie sévère : arrêter tous les antituberculeux. Hospitaliser. Traiter le choc ou l'hémorragie grave.

Dans tous les cas, les rifamycines ne doivent plus être réintroduites.

2) Patient sous traitement TB-DR

Le Lzd peut provoquer une anémie, une neutropénie et/ou une thrombocytopénie.

Toxicité	Conduite à tenir
Légère à modérée	<ul style="list-style-type: none"> • Dans tous les cas : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Surveiller étroitement. ▫ Envisager une réduction de la dose de Lzd (p. ex. 300 mg une fois par jour ou 600 mg 3 fois par semaine chez l'adulte). • En cas d'anémie modérée : envisager d'ajouter de l'érythropoïétine (EPO). • Pour une neutropénie modérée : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Arrêter le Lzd. ▫ Le reprendre à dose réduite une fois que la toxicité est devenue « légère ».
Sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Dans tous les cas : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Arrêter le Lzd et surveiller étroitement. ▫ Le reprendre à dose réduite une fois que la toxicité est devenue « légère », si le Lzd est indispensable au traitement. • Pour une anémie sévère : envisager d'ajouter de l'EPO.
Potentiellement mortelle	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le Lzd et surveiller étroitement. • Hospitaliser. • Transfuser. • Envisager une reprise du Lzd à dose réduite une fois que la toxicité est devenue « légère », si le Lzd est indispensable au traitement.

Néphrotoxicité

Aminosides

La néphrotoxicité est diagnostiquée par une augmentation de la créatininémie par rapport à son taux de base. Dans sa forme initiale, elle est en général asymptomatique, il est donc essentiel de surveiller la créatininémie pendant la période où le patient reçoit un aminoside.

Les patients symptomatiques peuvent présenter : diminution de la diurèse, signes de surcharge hydrique (œdème, anasarque ou essoufflement), symptômes urémiques tels qu'une altération de la conscience (confusion, somnolence).

Des comorbidités comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique ne sont pas une contre-indication au traitement par les aminosides, même si la prudence est recommandée dans ces circonstances.

- En cas d'insuffisance rénale :
 - Arrêter l'aminoside.
 - Éliminer les autres causes d'insuffisance rénale (p. ex. diabète, déshydratation, autres médicaments, insuffisance cardiaque congestive, obstruction ou infection des voies urinaires, hypertrophie de la prostate).
 - Ajuster la dose des autres antituberculeux à la clairance de la créatinine ([Annexe 12](#)).
 - Contrôler la créatininémie et les électrolytes toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à stabilisation de la fonction rénale.
- Si la fonction rénale s'améliore ou se stabilise, reprendre l'aminoside s'il est indispensable au traitement antituberculeux, en ajustant la dose en fonction de la clairance de la créatinine ([Annexe 12](#)).

Annexe 18. Usage compassionnel des médicaments antituberculeux

Mise à jour : Octobre 2023

18.1 Définition

L'« usage compassionnel » (également appelé « accès élargi ») est un cadre réglementaire^{[1][2]} qui permet l'utilisation d'un nouveau médicament expérimental (*investigational new drug*, IND) pour les patients :

- atteints d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital, et
- pour lesquels aucun traitement enregistré par les autorités nationales de réglementation (ANR) n'est satisfaisant, et
- qui ne peuvent participer à des essais cliniques.

18.2 Réglementation nationale

Dans la plupart des pays, seuls les médicaments qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par l'ANR peuvent être utilisés chez l'homme.

Certaines ANR ont développé des mécanismes pour faciliter l'accès aux IND à différents stades de leur développement, avant obtention de l'AMM.

Dans ce cas, un clinicien ou une institution peut demander l'autorisation d'utiliser un IND en conditions d'usage compassionnel, ainsi que l'autorisation de l'importer. L'agrément peut être donné pour un patient ou un groupe de patients, en général après examen par une commission médicale dédiée.

18.3 Indications

L'usage compassionnel peut être envisagé chez les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante (TB-DR), lorsque les schémas thérapeutiques composés de médicaments ayant une AMM ont échoué, ou risquent très probablement d'échouer, et qu'aucune option chirurgicale n'est appropriée.

L'IND doit toujours être utilisé avec d'autres médicaments probablement efficaces (Chapitre 10, [Section 10.1.2](#)) pour éviter l'apparition d'une résistance à l'IND. Le nombre de médicaments probablement efficaces donnés avec l'IND doit être, au minimum, un bactéricide ou deux bactériostatiques.

Les interactions et toxicités additionnelles possibles entre l'IND et les autres antituberculeux doivent être prises en compte. L'utilisation d'un IND ne doit pas entraîner l'arrêt d'un médicament essentiel probablement efficace.

L'utilisation de deux IND suit les mêmes principes.

18.4 Exigences minimales

Les exigences minimales pour l'usage compassionnel d'un IND sont :

- Une prise en charge adéquate du patient (y compris suivi clinique, bactériologique et biologique, soutien à l'adhérence, etc.).
- Un suivi et une gestion des effets indésirables potentiels spécifiques à l'IND.
- Un système de pharmacovigilance (aDSM)^a.
- Un processus de consentement éclairé du patient :
 - informer le patient que la sécurité et l'efficacité de l'IND n'ont pas été démontrées,
 - expliquer les bénéfices et risques potentiels du traitement.
- L'approbation d'un comité d'éthique et du ministère de la Santé.
- L'approbation du fabricant de l'IND.

L'appui d'un pharmacien chargé des affaires réglementaires est nécessaire, que le pays dispose ou non d'un cadre réglementaire autorisant l'usage compassionnel.

Notes

(a) Pour plus d'informations, voir : World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. WHO, Genève, 2015.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf;jsessionid=97A194C2FA7D78CF2E18BD60C8C6E3F7?sequence=1

Références

1. European Medical Agency. *Human Regulatory. Compassionate use* [consulté le 19 April 2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
2. Organisation mondiale de la Santé. (2009). *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes*. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44125>

Annexe 19. Interactions médicamenteuses et toxicités additionnelles

Mise à jour : Octobre 2022

19.1 Interactions entre inducteurs/inhibiteurs du cytochrome P450 et bédacuiline

Les médicaments interférant avec le système enzymatique des cytochromes P450 (CYP450) doivent être évités avec la bédacuiline.

Inducteurs puissants du CYP450	Inducteurs modérés du CYP450	Effet
Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital	Efavirenz Rifapentine Rifabutine	Diminution des concentrations plasmatiques de la bédacuiline
Inhibiteurs puissants du CYP450	Inhibiteurs modérés du CYP450	Effet
Atazanavir Itraconazole Clarithromycine Lopinavir Nelfinavir Ritonavir	Érythromycine Fluconazole Vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de la bédacuiline
Médicaments métabolisés par le CYP		Effet
Emtricitabine		Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la bédacuiline

Cette liste n'est pas exhaustive. Les cliniciens doivent s'informer des médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP450 pris par leurs patients.

19.2 Toxicités additionnelles des médicaments allongeant l'intervalle QT

Antituberculeux (allongement moyen de l'intervalle QT en ms)

- Allongement léger de l'intervalle QT : délamanide (8,6 ms)^[1], lévofloxacine (4,6 ms)^[2].
- Allongement modéré de l'intervalle QT : bédacuiline (12,3 ms)^[2], moxifloxacine (12,3 ms)^[3].
- Allongement sévère de l'intervalle QT : clofazimine (28,5ms)^[4], moxifloxacine haute dose (23,14 ms)^[3].

Médicaments non antituberculeux^[5]

- Antipaludiques : dérivés de l'artémisinine (risqué élevé), quinine
- Antipsychotiques : halopéridol (risque élevé), chlorpromazine, fluphénazine, olanzapine, rispéridone
- Médicaments de cardiologie : amiodarone (risque élevé), bêta-bloquants, digoxine
- Antifongiques azolés oraux : fluconazole, itraconazole
- Macrolides : azithromycine, clarithromycine, érythromycine
- Antinauséux : ondansétron
- Antirétroviraux : inhibiteurs de la protéase boostés, efavirenz

Cette liste n'est pas exhaustive. Les cliniciens doivent s'informer des médicaments allongeant l'intervalle QT pris par leurs patients.

19.3 Interactions entre antituberculeux et antirétroviraux

AZT : zidovudine ; ATV : atazanavir ; 3TC : lamivudine ; RAL : raltégravir ; ABC : abacavir ; DTG : dolutégravir ; FTC : emtricitabine ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; EFV : efavirenz ; RTV ou r : ritonavir.

R : rifampicine ; Rfb : rifabutine ; P : rifapentine ; Bdq : bédacuiline.

Anti-TB	NRTI (ABC, 3TC, TDF, AZT)	INI (DTG, RAL)	NNRTI (NVP, EFV)	IP boostés (LPV/r, ATV/r, DRV/r)
R ^{[6][7]}	Tous les NRTI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	DTG <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Doubler la dose de DTG^(a). RAL <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Doubler la dose de RAL^(b). 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer NVP par DTG ou EFV. Si impossible, remplacer R par Rfb. EFV <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	ATV/r ou DRV/r <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer R par Rfb. LPV/r <ul style="list-style-type: none"> Remplacer R par Rfb. Si impossible et qu'un IP est essentiel, ajuster la dose^(c).
Rfb ^[7]	Tous les NRTI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les INI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. Surveiller la toxicité de la Rfb. EFV <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. 	Tous les IP boostés <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Réduire de moitié la dose de Rfb. Surveiller la toxicité de la Rfb.
p ^{[6][7]}	Tous les NRTI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les INI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer NVP par DTG ou EFV. EFV <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les IP boostés Ne pas associer.
Bdq ^{[7][8]}	<ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	Tous les INI <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. 	NVP <ul style="list-style-type: none"> Association possible. Pas d'ajustement de dose. EFV <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer EFV par DTG ou NVP. 	Tous les IP boostés <ul style="list-style-type: none"> Ne pas associer. Remplacer l'IP boosté par DTG. Si pas d'alternative, surveiller étroitement l'ECG.

(a) DTG : donner 50 mg 2 fois par jour plutôt que la dose habituelle de 50 mg une fois par jour.

(b) RAL : p. ex. donner 12 mg/kg 2 fois par jour plutôt que la dose habituelle de 6 mg/kg 2 fois par jour.

(c) LPV/r :

- Enfant : augmenter la dose de RTV pour obtenir un rapport LPV/r de un pour un (1:1).

- Adulte : doubler la dose (p. ex. 800/200 mg 2 fois par jour plutôt que la dose habituelle de 400/100 mg 2 fois par jour).

Pour plus d'information, voir University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker : <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>.

19.4 Toxicités additionnelles des antirétroviraux et antituberculeux

Les médicaments fréquemment impliqués apparaissent en caractères gras.

Toxicité	ARV	Anti-TB	Remarques
Abdominales (douleurs)	Tous les ARV	Eto ou Pto, PAS, Cfz, Lzd, FQ, H, Z	Fréquentes. Souvent bénignes mais peuvent être un symptôme précoce d'effets indésirables graves (Annexe 17).
Allongement de l'intervalle QT	IP boostés, EFV	Cfz, Mfx^h, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx	Pour la surveillance, voir Annexe 15 .
Céphalées	AZT, EFV, DTG	Cs, Bdq, Dlm	Exclure une méningite bactérienne ou à cryptocoque, une toxoplasmose, etc. Les céphalées secondaires à AZT, EFV, DTG et Cs ou Trd sont en général transitoires.
Dépression	EFV, DTG	Cs ou Trd, FQ, Eto ou Pto, H	<ul style="list-style-type: none"> EFV : envisager de remplacer l'EFV en cas de dépression sévère. DTG : peut provoquer une dépression mais moins fréquemment^[9].
Diarrhée	Tous les IP, DTG	Eto ou Pto, PAS, FQ, Amx/Clv, lpm/Cln	Fréquente. Penser aussi à une infection opportuniste ou à une infection à <i>Clostridium difficile</i> (colite pseudomembraneuse).
Electrolytiques (troubles)	TDF (rare)	Am, S	Voir Néphrotoxicité .
Hématologiques (troubles)	AZT	Lzd	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller la numération-formule sanguine. Remplacer l'AZT si aplasie médullaire. Pour le Lzd, voir Annexe 17. Penser aussi à des troubles hématologiques dus au cotrimoxazole (CMX) si le patient en reçoit.
Hépatotoxicité	NVP, EFV, IP boostés, DTG	Z, H, R, E, PAS, Eto ou Pto, Bdq, Amx/Clav	<ul style="list-style-type: none"> Si sévère, arrêter le TARV et les anti-TB. Lors de la reprise du traitement, introduire d'abord les anti-TB (Annexe 17). Penser aussi à une hépatotoxicité due au CMX si le patient en reçoit.
Nausées et vomissements	RTV, NVP, et la plupart des autres ARV	Eto ou Pto, PAS, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, lpm/Cln, Bdq	Des vomissements persistants peuvent être dus à des affections plus graves comme une acidose lactique et/ou une hépatite médicamenteuse.
Néphrotoxicité	TDF	Am, S	<ul style="list-style-type: none"> Éviter le TDF chez les patients sous aminosides. Si un aminoside est indispensable : <ul style="list-style-type: none"> Remplacer TDF par ABC pour les patients déjà sous TARV. Commencer par AZT ou ABC pour les nouveaux patients. Si le TDF et les aminosides ne peuvent être évités, surveiller la créatinine sérique, la clairance de la créatinine et les électrolytes au moins toutes les 2 semaines.
Neurotoxicité	EFV, DTG	Cs ou Trd, H, Eto ou Pto, FQ	<ul style="list-style-type: none"> EFV : nombreux troubles transitoires du système nerveux central au cours des 2-3 premières semaines de traitement. S'ils ne se résolvent pas, envisager de remplacer l'EFV. Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'EFV avec la Cs ou Trd ; l'utilisation concomitante est une pratique acceptée si une surveillance étroite de la neurotoxicité est assurée. DTG : peut provoquer des insomnies et des vertiges. Administrer le matin ou envisager de remplacer par EFV, un IP boosté ou RAL.
Réactions cutanées	ABC, NVP, EFV	Tous les anti-TB	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas réintroduire ABC (risque d'anaphylaxie). Ne pas réintroduire un médicament qui a provoqué un syndrome de Stevens-Johnson. Penser aussi à une réaction cutanée due au CMX si le patient en reçoit.

Références

1. Dooley KE, Rosencrantz SL, Conradie F, et al. *QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial.* *Lancet Infect Dis.* 2021.
2. Ethan Rubinstein, John Camm. *Cardiotoxicity of fluoroquinolones.* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 49, Issue 4, April 2002, Pages 593–596. <https://doi.org/10.1093/jac/49.4.593>
3. Moon SJ, Lee J, An H, et al. *The effects of moxifloxacin on QTc interval in healthy Korean male subjects.* *Drugs R D.* 2014;14(2):63-71. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0040-1>
4. Abdelwahab MT, Court R, Everitt D, Diacon AH, Dawson R, Svensson EM, Maartens G, Denti P. 2021. *Effect of clofazimine concentration on QT prolongation in patients treated for tuberculosis.* *Antimicrob Agents Chemother* 65:e02687-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02687-20>
5. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. *Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice.* *Postgraduate Medical Journal* 2021;97:452-458. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
6. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment.* Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
7. University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
8. Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices unifiées de l’OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment].* Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240007048>
9. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, et al. *Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir.* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017 Apr 1, 74 (4): 423. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001269>

Annexe 20. Accompagnateurs DOT

Mise à jour : Janvier 2022

Les accompagnateurs DOT doivent recevoir une formation spécifique pour connaître et comprendre leur rôle afin de fournir au patient éducation thérapeutique et soutien adéquats.

Ils doivent être rémunérés pour le temps qu'ils consacrent à cette activité et pour leurs services. Leurs dépenses doivent être remboursées.

20.1 Sélection d'un accompagnateur DOT

Un accompagnateur DOT doit ^a :

- Appartenir à la même communauté que le patient ;
- Être de préférence un agent de santé communautaire ou une personne ayant une formation dans le domaine de la santé (p. ex. un pharmacien) mais l'accompagnateur DOT peut être une personne sans formation sanitaire (p. ex. un collègue ou un voisin) ;
- Être choisi par, ou être acceptable pour, le patient et sa famille (p. ex. accompagnateur et patient du même sexe) ;
- Être capable de respecter la confidentialité ;
- Avoir une vie stable ;
- Avoir des compétences de base (savoir lire, écrire et compter) ;
- Être motivé pour prendre soin d'un patient TB et s'engager à le soutenir pendant toute la durée du traitement ;
- Vivre à proximité du patient, être en mesure de faire des visites régulières (quotidiennes, hebdomadaires) et de se rendre immédiatement au domicile du patient en cas d'urgence ;
- Être en bonne condition physique et non immunodéprimé ^b.

De manière générale, il n'est pas recommandé que l'accompagnateur DOT soit un membre de la famille. Les relations familiales peuvent interférer avec la capacité d'administrer le traitement, en particulier lorsque le patient est un enfant.

20.2 Rôles et responsabilités

Le rôle et les responsabilités de l'accompagnateur DOT peuvent inclure :

- Supervision de la prise des médicaments et enregistrement des prises sur la carte de traitement du patient.
- Identification des effets indésirables et référence du patient en consultation si nécessaire.
- Accompagnement du patient aux consultations médicales.
- Collecte et transport des échantillons de crachats pour examens bactériologiques.
- Éducation sanitaire des membres de la famille, y compris sur le risque de transmission et les mesures de prévention et contrôle de l'infection (PCI) au domicile.
- Détection des signes et symptômes de TB parmi les membres de la famille.
- Participation à des séances de formation continue.

Notes

(a) USAID TB CARE II (2017). *Community-based Care for Drug-resistant Tuberculosis: A Guide for Implementers*. Version 3, Updated in 2017. <https://tbcare2.org/wp-content/uploads/2018/09/Community-Based-DR-TB-20180830-1.pdf>

(b) La cause la plus fréquente d'immunodépression est l'infection par le VIH mais certaines maladies chroniques comme le diabète peuvent aussi provoquer un déficit immunitaire favorisant l'infection tuberculeuse et la TB active.

Annexe 21. Éducation thérapeutique du patient

Mise à jour : Mars 2023

L'éducation thérapeutique doit être assurée rapidement après le diagnostic puis à chaque consultation clinique et chaque fois que cela est jugé nécessaire par le patient ou le personnel qui assure son suivi, jusqu'à la fin du traitement.

Les entretiens sont réalisés par le clinicien prescripteur, seul ou avec l'aide d'un membre du personnel spécialement formé ou d'un « conseiller ». Les patients peuvent être accompagnés par une personne de leur choix s'ils le souhaitent.

21.1 Éducation thérapeutique initiale

Deux entretiens individuels doivent être organisés :

- Le premier entretien, avant le début du traitement, a pour but de fournir les informations essentielles pour aider le patient à comprendre et à gérer sa maladie et son traitement.
- Le second entretien, une semaine plus tard, a pour but de vérifier que le patient a assimilé les informations et de compléter ou clarifier ces informations si nécessaire.

21.1.1 Premier entretien

- Prévoir une séance de 30 à 45 minutes.
- Adapter les informations en fonction :
 - Du stade de la maladie (infection tuberculeuse latente, TB active)
 - Du siège de la TB (pulmonaire, extrapulmonaire)
 - Du profil de résistance (pharmacosensible ou pharmacorésistante)
 - Du schéma thérapeutique
 - Des comorbidités, en particulier infection par le VIH
- Expliquer :
 - La maladie et comment elle se transmet.
 - Le traitement :
 - Durée totale ; durée des phases (intensive/entretien) si pertinent
 - Suivi clinique et bactériologique
 - Modalités d'administration (auto-administration ou observation directe)
 - Les médicaments antituberculeux :
 - Où, quand et auprès de qui les obtenir
 - Comment les prendre : nombre de comprimés (ou doses) par jour ; à jeun ou avec de la nourriture, etc.
 - Conservation : p. ex. ne pas sortir les comprimés du blister à l'avance
 - Principaux effets indésirables et que faire s'ils surviennent
 - Précautions particulières selon la situation (p. ex. traitement concomitant, grossesse)
 - Les mesures à prendre par le patient et les personnes vivant avec lui pour prévenir la propagation de la TB ou, si le patient est hospitalisé, les mesures de prévention et contrôle de l'infection mises en place à l'hôpital ([Chapitre 14](#)).
 - L'importance du dépistage de l'infection par le VIH si le test n'a pas été réalisé auparavant.
- Expliquer l'importance de l'adhérence (prise régulière du traitement sans oubli ni interruption). Aborder les problèmes rencontrés par le patient. Identifier les obstacles à l'adhérence et les solutions possibles. Expliquer les aides auxquelles le patient peut prétendre et comment y accéder ([Chapitre 13](#)).
- Répondre à toutes les questions.
- Donner la date du deuxième entretien.

21.1.2 Deuxième entretien

- Prévoir une séance de 30 à 45 minutes.
- Revoir les connaissances du patient (maladie, traitement, et autres informations fournies lors du premier entretien).
- Répondre à toutes les questions du patient.
- Évaluer l'adhérence ([Annexe 22](#)) et tenter de résoudre les problèmes s'il y en a ([Chapitre 13](#)).
- Donner/rappeler la date de la prochaine consultation clinique.

21.2 Éducation thérapeutique continue

Un entretien individuel doit être organisé à chaque consultation clinique. Pour le calendrier, voir [Annexe 14](#) ou [Annexe 15](#).

Ces entretiens visent à consolider les compétences du patient et à les actualiser si nécessaire, notamment en cas de modification du schéma thérapeutique (p. ex. lors du passage de la phase intensive à la phase d'entretien ; en cas de remplacement d'un schéma thérapeutique par un autre ; lors du passage en traitement ambulatoire après hospitalisation).

- Expliquer les modifications du traitement le cas échéant (composition, durée, effets indésirables, précautions, calendrier de suivi, etc.).
- Répondre à toutes les questions du patient.
- Évaluer l'adhérence ([Annexe 22](#)) et tenter de résoudre les problèmes s'il y en a ([Chapitre 13](#)).
- Donner/rappeler la date de la prochaine consultation clinique.

Des sessions supplémentaires doivent être organisées en fonction des besoins du patient, p. ex. difficultés d'apprentissage ou changements importants dans la vie du patient.

Pour compléter ces informations, se référer aux guides spécialisés en éducation thérapeutique du patient.

Annexe 22. Évaluation de l'adhérence au traitement antituberculeux

Mise à jour : Octobre 2023

L'adhérence au traitement doit être évaluée à chaque consultation clinique ou séance d'éducation du patient.

L'évaluation se fait sous la forme d'un entretien court (± 5 minutes).

Pour les patients ayant des problèmes d'adhérence, prendre le temps nécessaire pour comprendre les difficultés et tenter de les résoudre de manière individualisée.

22.1 Traitement auto-administré

Lorsque le traitement est auto-administré, l'adhérence est rapportée par le patient. Pour faciliter l'évaluation, il est possible d'utiliser divers outils, par exemple :

Échelle analogique visuelle

Demander au patient d'indiquer sur une règle de 0 à 10 la quantité de médicaments antituberculeux prescrits et effectivement pris depuis la dernière visite.

Expliquer que 0 signifie qu'il n'a pris aucune dose, 5 qu'il a pris la moitié des doses et 10 qu'il a pris toutes les doses.

Pour les patients dont le score est inférieur à 10, un soutien supplémentaire est nécessaire pour améliorer l'adhérence.

Échelle d'observance de Morisky

Poser au patient ces 4 questions :

1. Avez-vous déjà oublié de prendre vos médicaments ?
2. Êtes-vous parfois négligent lorsque vous prenez vos médicaments ?^a
3. Lorsque vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois de prendre vos médicaments ?
4. Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez vos médicaments, arrêtez-vous parfois de les prendre ?

L'adhérence est bonne si le patient répond « non » à toutes les questions. Si le patient répond « oui » à une ou plusieurs questions, un soutien supplémentaire est nécessaire pour améliorer l'adhérence.

22.2 Traitement sous observation directe

Pour les patients qui prennent leur traitement sous observation directe, le taux d'adhérence ou le taux moyen de DOT doit être calculé et évalué à la fin de chaque mois calendaire.

Taux d'adhérence

Il mesure l'adhérence au traitement global prescrit :

$$\frac{\text{Nombre de jours prescrits} - (\text{nombre de jours manqués} + \text{nombre de jours incomplets})}{\text{Nombre de jours prescrits}} \times 100$$

Nombre de jours prescrits : jours du mois où le clinicien a prescrit le traitement antituberculeux.

Nombre de jours manqués : jours du mois pendant lesquels le patient n'a pris aucun médicament antituberculeux prescrit.

Nombre de jours incomplets : jours du mois pendant lesquels le patient a pris certains médicaments antituberculeux prescrits mais pas tous.

Taux DOT par médicament

Le taux DOT par médicament mesure l'adhérence pour chaque médicament prescrit :

$$\frac{\text{Nombre de jours où le médicament est prescrit} - \text{nombre de jours où le médicament n'a pas été pris}}{\text{Nombre de jours où le médicament est prescrit}} \times 100$$

Taux DOT moyen

Le taux DOT moyen est la moyenne du taux DOT par médicament.

Encadré 22.1 – Exemple de calcul du taux d'adhérence mensuel, du taux DOT par médicament et du taux DOT moyen

À partir du 10/09, le clinicien prescrit au patient Bdq-Lzd-Lfx-Cs (c.-à-d. que le nombre de jours prescrits est 20 pour ce mois). Le patient n'a pris aucun traitement le 20/09 et le 21/09 (2 jours) et n'a pas pris le linézolide et la cyclosérine entre le 25/09 et le 29/09 (5 jours).

- Taux d'adhérence pour septembre : $20 - (2 + 5) \div 20 \times 100 = 65\%$
- Taux DOT par médicament pour septembre :
 - pour Bdq et Lfx : $20 - (2) \div 20 \times 100 = 90\%$
 - pour Lzd et Cs : $20 - (2 + 5) \div 20 \times 100 = 65\%$
- Taux DOT moyen pour septembre : $90 + 90 + 65 + 65 \div 4 = 77,5\%$

L'idéal est un taux d'adhérence de 100% car meilleure est l'adhérence, meilleurs sont les résultats de traitement.

Pour ce patient, l'adhérence est sous-optimale. Les raisons pour lesquelles les médicaments n'ont pas été pris (en particulier, le linézolide et la cyclosérine) doivent être explorées et un soutien supplémentaire est nécessaire pour améliorer l'adhérence.

Notes

(a) Par exemple : ne pas prendre le médicament en temps voulu, ne prendre qu'une partie de la dose prescrite, etc.

Annexe 23. Outil d'évaluation du risque de transmission de la TB

Mise à jour : Octobre 2023

Cet outil peut être utilisé pour évaluer rapidement le risque de transmission de la TB et le respect des mesures de PCI-TB dans les établissements prenant en charge des patients atteints de TB, lors des évaluations initiales et annuelles de PCI-TB.

[Outil d'évaluation du risque de transmission de la TB.pdf](#)

[Outil d'évaluation du risque de transmission de la TB.docx](#)

Annexe 24. Recommandations pour les changements d'air par heure

Mise à jour : Octobre 2023

24.1 Calcul des changements d'air par heure (CAH)

Pour calculer les CAH dans une pièce :

- Mesurer les dimensions de la pièce et calculer son volume (en mètre cube).
- Mesurer les dimensions des ouvertures (p. ex. fenêtres, bouches d'aération) et calculer leur surface (en mètre carré).
- Déterminer la direction du flux d'air à travers les ouvertures.
- Mesurer la vitesse de l'air (en mètre par seconde) à l'aide d'un anémomètre.

$$\text{CAH} = \frac{0,65 \times \text{vitesse de l'air (m/s)} \times \text{surface des ouvertures (m}^2\text{)} \times 3600}{\text{Volume de la pièce (m}^3\text{)}}$$

24.2 CAH requis

Espaces	CAH requis	Remarques
Services ou chambres, salles de diagnostic, couloirs, etc.	Au moins 12	Utiliser des GUV si le nombre de CAH requis n'est pas atteint.
Zones de recueil des crachats et autres échantillons respiratoires	Au moins 20	<ul style="list-style-type: none">• Réaliser le recueil à l'extérieur de préférence.• Utiliser des GUV si le nombre de CAH requis n'est pas atteint.

24.3 Temps requis pour nettoyer l'air après la sortie d'un patient

Les chambres doivent être largement ventilées entre chaque patient.

Le tableau suivant indique le temps de ventilation nécessaire pour réduire de 99,9% les agents pathogènes en suspension dans l'air, en fonction du nombre de CAH atteint (adapté du CDC^[1]).

CAH	Temps (en minutes)
6	70
12	35
15	30
20	25

Références

1. Centers for Diseases Control. *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings*. MMWR. December 30, 2005 / 54(RR17);1-141
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm?s_cid=rr5417a1_e#tab2

Annexe 25. Aperçu des techniques de ventilation

Mise à jour : Octobre 2023

Ventilation	Équipement	Installation Entretien	Coût	Remarques
Naturelle	Fenêtres et portes	Très simple	Bas	<ul style="list-style-type: none">• Adaptée aux climats chauds uniquement.• Pas de vitesse et de direction constantes du flux d'air.
	Éoliennes de toit	Très simple	Bas	
Naturelle assistée	Ventilateurs (plafond, mur, table)	Très simple	Bas	<ul style="list-style-type: none">• Adaptée aux climats chauds uniquement.• Améliore la dilution.• Énergie requise.
	Extracteurs d'air/ ventilateurs d'extraction	Simple	Bas	<ul style="list-style-type: none">• Adaptée aux climats chauds uniquement.• Énergie requise.
Mécanique	Chauffage, ventilation et climatisation	Très difficile (nécessite des techniciens spécialisés)	Très élevé	<ul style="list-style-type: none">• Adaptée aux climats froids et chauds.• Vitesse et direction constantes du flux d'air (si fonctionne correctement).• Énergie requise (consommation élevée).• Filtrés HEPA si air recyclé.

Pour plus d'informations sur les techniques de ventilation, se référer aux guides spécialisés.

Annexe 26. Lampes à ultraviolets germicides

Mise à jour : Octobre 2023

26.1 Utilisation

- Les lampes à ultraviolets germicides (*germicidal ultraviolet*, GUV) émettent des rayons UV-C. Elles sont installées dans la partie supérieure des pièces pour créer une « zone germicide » où les bacilles sont tués.
- Elles sont suspendues au plafond ou fixées au mur dans des supports munis de déflecteurs qui empêchent le rayonnement d'atteindre la partie inférieure de la pièce et par conséquent, les personnes qui l'occupent.
- Pour que le système soit efficace :
 - L'installation et l'entretien doivent être réalisés par des techniciens qualifiés.
 - Le rayonnement dans la partie supérieure de la pièce doit être compris entre 30 et 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$.
 - Les lampes GUV doivent irradier le plus grand volume possible dans la partie supérieure de la pièce.
 - Un brassage efficace de l'air est nécessaire pour diriger l'air (et les bacilles) vers la zone germicide. Des courants d'air naturels ou des ventilateurs peuvent contribuer au brassage efficace, toutefois, si la vitesse de circulation de l'air est trop élevée, l'efficacité des lampes GUV peut être réduite car la durée d'irradiation des bacilles est plus courte.
 - L'humidité relative de la pièce doit être inférieure à 60%.
 - La température ambiante doit être comprise entre 20 et 24 °C.
 - Dans les chambres des patients hospitalisés, les lampes GUV doivent être allumées 24 heures sur 24.

26.2 Installation

- La hauteur de la pièce doit être d'au moins 2,5 m et les lampes GUV doivent être installés à une hauteur minimale de 2,1 m.
- Une lampe GUV de 30 W suffit en général pour une surface de 18 m². Toutefois, le positionnement de la lampe détermine la taille de la zone germicide (p. ex. la zone germicide peut être plus restreinte avec une lampe murale qu'avec une lampe suspendue au plafond).
- Éviter les surfaces réfléchissantes (c.-à-d. les plafonds enduits de la peinture à l'huile, etc.) dans la zone germicide.

26.3 Entretien

- Un membre du personnel doit s'assurer quotidiennement que les lampes GUV sont allumées et fonctionnent correctement. Tenir un registre des inspections quotidiennes.
- Les lampes et supports doivent être nettoyés au moins une fois par mois (plus souvent si nécessaire). Les lampes doivent être éteintes et refroidies puis essuyées avec un chiffon imbibé d'alcool à 70%. Ne pas utiliser d'eau, de savon ou tout autre détergent. Noter les dates de nettoyage.
- Le niveau de rayonnement doit être mesuré tous les 6 mois et au moins une fois par an à l'aide d'un radiomètre GUV. Les mesures doivent être réalisées :
 - à hauteur des yeux à différents endroits de la zone inférieure occupée de la pièce ;
 - à 1 m du centre de la lampe dans toutes les directions possibles dans la zone supérieure irradiée de la pièce.
- Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) recommande^[1] :
 - un maximum de 0,4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ au niveau des yeux dans la zone inférieure occupée, et
 - une moyenne de 30 à 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ dans la zone supérieure irradiée (pour les UV-C d'une longueur d'onde de 254 nm).
- Le personnel qui réalise les mesures doit porter un équipement de protection individuelle (lunettes de protection UV, vêtements épais et gants textiles) et utiliser une crème solaire avec un indice de protection solaire > 15.
- La durée de vie des ampoules des lampes GUV est déterminée par le fabricant (en général, 9 000 heures d'utilisation continue). Passé ce délai, les ampoules perdent rapidement de leur efficacité et doivent être remplacées. Une ampoule qui présente une baisse de 30% doit être remplacée avant la date prévue.

26.4 Élimination

- Les lampes GUV contiennent du mercure et du quartz et sont des déchets dangereux.
- Le processus d'élimination doit être discuté avant d'envisager l'utilisation des lampes GUV.
- L'élimination adéquate des lampes GUV est réalisée par des entreprises spécialisées qui ne sont pas disponibles dans tous les pays. S'adresser aux spécialistes en PCI-TB pour une solution adaptée au contexte.

26.5 Sécurité

- L'exposition aux lampes GUV peut être nocive. L'exposition cutanée peut provoquer un érythème ; l'exposition oculaire peut provoquer une conjonctivite (sensation de sable dans les yeux, larmoiement) et/ou une kératite (douleur intense, photophobie). Les symptômes apparaissent 6 à 12 heures après l'exposition.
- Même si ces effets indésirables sont réversibles, le personnel doit les signaler immédiatement au praticien PCI-TB. Cela pourrait signifier que l'irradiation est supérieure aux niveaux acceptables dans les zones inférieures de la pièce.
- La formation du personnel doit inclure des informations de base sur les lampes GUV, leurs effets nocifs potentiels en cas de surexposition, et les équipements de protection individuelle à utiliser en cas de manipulation des lampes.

Références

1. National Institute for Occupational Safety and Health. *Environmental control for tuberculosis: basic upper-room ultraviolet germicidal irradiation guidelines for healthcare settings*. Publication No. 2009-105
<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-105/pdfs/2009-105.pdf>

Annexe 27. Masques de protection respiratoire

Mise à jour : Janvier 2022

27.1 Introduction

Les masques (ou appareils) de protection respiratoire sont conçus pour protéger le porteur contre l'inhalation de bacilles.

Tous les personnels doivent porter un masque de protection respiratoire lorsque le risque de transmission de la TB est élevé ([Chapitre 14](#)).

Les accompagnants et visiteurs doivent porter un masque de protection respiratoire lorsqu'ils entrent dans un service ou dans la chambre de patients contagieux.

Les masques de protection respiratoire recommandés sont :

- Le masque FFP2 (pièce faciale filtrante de classe P2), conforme à la norme européenne EN 149 ; efficacité de filtration 94% pour des particules de 0,4 μm ;
ou
- Le masque N95 certifié par le Centre for Disease Control and Prevention/National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ; efficacité de filtration > 95% pour des particules de 0,3 μm .

27.2 Instructions d'utilisation

Les masques sont à usage individuel. Ils ne peuvent être partagés entre plusieurs membres du personnel ou accompagnants et visiteurs.

Ils doivent être mis avant d'entrer dans la pièce et retirés après l'avoir quittée.

Ils doivent couvrir le nez, la bouche et le menton et s'ajuster hermétiquement au visage. Chaque fois que l'on met un masque, il faut en vérifier l'étanchéité :

- Ouvrir complètement le masque et plier légèrement la barrette nasale pour former une courbe.
- Séparer les deux bandes élastiques et placer le menton dans le masque.
- Étirer les deux bandes élastiques au-dessus de la tête, positionner la première bande au niveau de la nuque et la seconde sur le haut de la tête.
- Modeler la barrette autour de l'arête du nez et plaquer les bords pour obtenir une étanchéité complète.
- Vérifier la présence de fuites : couvrir le masque avec les mains, inspirer profondément et expirer plusieurs fois. Le masque doit se déprimer lors de l'inspiration et gonfler lors de l'expiration. Aucune fuite d'air ne doit être détectée entre le visage et le masque. Sinon, les bandes élastiques doivent être réajustées et/ou le masque repositionné jusqu'à ce qu'il soit correctement ajusté au visage.

Plusieurs facteurs peuvent gêner l'ajustement du masque et réduire l'étanchéité : taille et modèle du masque ; caractéristiques du visage du porteur, y compris port de barbe, moustache, foulard, etc.

Il y a peu de données sur le temps pendant lequel un masque utilisé continue d'être efficace. Les matériaux filtrants restent opérationnels pendant des semaines ou des mois, toutefois, le masque s'ajuste moins bien au fur et à mesure de son utilisation.

Un masque porté fréquemment doit être éliminé au bout de 7 jours. S'il n'est utilisé que quelques heures par jour, 2 à 3 fois par semaine p. ex., il peut être utilisé pendant plusieurs semaines^[1], tant qu'il n'est pas humide ou endommagé et que les bandes élastiques ne sont pas détendues. Chaque membre du personnel doit garder son masque dans la poche de sa blouse sans l'écraser. Si le matériau filtrant est endommagé ou si les bandes élastiques sont distendues, le masque doit être changé immédiatement.

Remarque : le bacille est retenu dans le filtre du masque. Il n'est pas libéré lors des manipulations du masque.

27.3 Stockage

Dans un endroit sec et bien aéré. Ne pas les écraser pendant le stockage.

27.4 Elimination

À éliminer avec les « déchets mous » ; ne pas désinfecter avant d'éliminer.

27.5 Essai d'ajustement

Tout personnel potentiellement exposé à *M. tuberculosis* doit effectuer, avant d'avoir à porter un masque, un « essai d'ajustement » (« fit testing ») pour déterminer si le masque utilisé lui convient.

Au moins deux modèles de masques doivent être disponibles de manière à ce qu'une personne qui ne peut être équipée d'un des modèles puisse l'être par le second.

Le test est réalisé à l'aide d'un kit contenant le matériel et les instructions nécessaires à la réalisation du test.

Kit pour essai d'ajustement



Références

1. Roland Diel, Albert Nienhaus, Peter Witte, Renate Ziegler. *Protection of healthcare workers against transmission of Mycobacterium tuberculosis in hospitals: a review of the evidence*. ERJ Open Research 2020 6: 00317-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00317-2019>

Annexe 28. Masques chirurgicaux

Mise à jour : Janvier 2022

28.1 Introduction

Le rôle des masques chirurgicaux est de retenir les gouttelettes (*droplet nuclei*) produites par les patients lorsqu'ils respirent, parlent ou toussent. Ils doivent être portés par les patients contagieux ou potentiellement contagieux (cas confirmés ou présumés) lorsqu'ils quittent leur chambre pour se rendre dans un autre service ou n'importe quel espace fermé ou lorsqu'ils s'occupent de jeunes enfants.

Les termes « chirurgical », « médical » ou « de procédure » sont souvent utilisés de manière interchangeable pour qualifier les masques. Seuls des masques conformes aux normes EN 14683 ou ASTM F2100 doivent être utilisés.

28.2 Instructions d'utilisation

Les masques chirurgicaux sont à usage individuel. Ils ne doivent pas être partagés entre plusieurs patients.

- Ouvrir le masque.
- Plier la barrette nasale (s'il y en a une).
- Introduire le menton dans le masque.
- Attacher les lanières ou bandes élastiques derrière la tête ou les passer derrière les oreilles.

Les masques chirurgicaux doivent être remplacés s'ils sont humides ou endommagés et au minimum tous les jours.

Il n'est pas recommandé de porter un masque chirurgical la majeure partie de la journée ou pendant la nuit car ils sont inconfortables.

28.3 Conservation

Dans un endroit sec et bien aéré.

28.4 Elimination

À éliminer avec les « déchets mous » ; ne pas désinfecter avant d'éliminer.

Annexe 29. Vaccin BCG

Mise à jour : Janvier 2022

Composition, présentation et voie d'administration

- Vaccin bactérien vivant atténué
- Poudre pour injection, à dissoudre avec la totalité du solvant spécifique qui l'accompagne, en flacon multidoses, pour injection intradermique

Posologie et schéma vaccinal

Se conformer aux recommandations nationales. Dans les pays où l'incidence de la TB est élevée (> 40 cas pour 100 000), l'OMS recommande^[1] :

- Enfant de moins de 12 mois : 0,05 ml dose unique, dès que possible après la naissance
- Enfant de plus de 12 mois^a et adulte : 0,1 ml dose unique

Technique et site d'injection

- Nettoyer le site d'injection à l'eau propre, ne pas utiliser d'antiseptique (risque d'inactivation du vaccin), laisser sécher.
- Réaliser une injection intradermique. Si l'injection est correctement faite, une papule d'aspect « peau d'orange », de 5 à 8 mm de diamètre, apparaît au point d'injection.
- Le vaccin est injecté au niveau de la région deltoïdienne du bras gauche, à la jonction du 1/3 moyen et du 1/3 supérieur, au niveau de l'insertion du muscle deltoïde.
- Le vaccin doit être injecté au même endroit chez tous les enfants pour faciliter par la suite la recherche de la cicatrice.

Contre-indications

- Ne pas administrer en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis (p. ex. infection par le VIH ou statut sérologique inconnu mais symptômes compatibles avec une infection par le VIH, thérapie immunosuppressive, hémopathie maligne).
- Différer la vaccination jusqu'à guérison en cas de dermatose aiguë étendue, malnutrition aiguë compliquée, infection fébrile aiguë sévère (une infection mineure n'est pas une contre-indication).

Effets indésirables

- Réaction locale 2 à 4 semaines après la vaccination : papule puis ulcération au point d'injection, cicatrisant spontanément en 2 à 5 mois (pansement sec) et laissant une cicatrice permanente.
- Complications ne nécessitant pas de traitement spécifique, l'évolution est pratiquement toujours favorable :
 - ulcère persistant avec écoulement séreux pouvant durer jusqu'à 4 mois après l'injection ;
 - adénite non suppurée, le plus souvent axillaire, parfois cervicale ;
 - abcès au point d'injection, dû à une infection (abcès rouge, chaud et douloureux) ou à une injection accidentelle du vaccin en sous-cutané (abcès froid et indolore).
- Complications peu fréquentes :
 - lymphadénite suppurée, principalement chez le nouveau-né, due en général à une injection accidentelle du vaccin en sous-cutanée. Le ganglion lymphatique, d'un diamètre parfois supérieur à 3 cm, évolue vers un ramollissement et une fistulisation avec suppuration chronique ;
 - ostéomyélite (exceptionnelle) ;
 - BCGite disséminée^b, le plus souvent chez l'enfant de moins de 2 ans immunodéprimé, avec un taux de mortalité élevé^[2].

Précautions

- En cas d'administration simultanée d'autres vaccins, utiliser des seringues et sites d'injection différents. Ne pas mélanger avec d'autres vaccins dans la même seringue.
- **Grossesse** : CONTRE-INDIQUÉ
- **Allaitement** : pas de contre-indication

Conservation



- Vaccin reconstitué : entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures maximum.
- Poudre : entre 2 °C et 8 °C. La congélation est possible mais n'est pas nécessaire.
- Solvant : la chaîne du froid n'est pas nécessaire à la conservation. Cependant, au moins 24 heures avant la reconstitution du vaccin, placer le solvant à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pour que le solvant et la poudre soient à la même température : un choc thermique lors de la reconstitution diminuerait l'efficacité du vaccin. Ne pas congeler.

Notes

(a) Le vaccin offre une protection élevée chez les nouveau-nés mais modérée chez les enfants d'âge scolaire négatifs à l'IDR.

(b) Si une BCGite disséminée est diagnostiquée, administrer un traitement antituberculeux complet de 6 mois.

Références

1. World Health Organization. *BCG vaccines: WHO position paper – February 2018/Vaccins BCG: Note de synthèse de l’OMS – Février 2018*. Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire, 23 FEBRUARY 2018, 93th YEAR/23 FÉVRIER 2018, 93^e ANNÉE, No 8, 2018, 93, 73–96.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf;jsessionid=872A2E82241BA438A3C9953650A92DF0?sequence=1>
2. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. *Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children*. Clin Infect Dis. 2006;42:548–58.
<https://doi.org/10.1086/499953>

Annexe 34. Formulaire de demande de microscopie et tests Xpert

Mise à jour : Mars 2023

[Formulaire de demande de microscopie et tests Xpert.pdf](#)
[Formulaire de demande de microscopie et tests Xpert.docx](#)

Annexe 35. Formulaire de demande de culture, pDST, LPA, séquençage du génome

Mise à jour : Août 2023

[Formulaire de demande de culture, pDST, LPA, séquençage du génome.pdf](#)
[Formulaire de demande de culture, pDST, LPA, séquençage du génome.docx](#)

Annexe 36. Drug-o-gram

Mise à jour : Octobre 2023

36.1 Instructions

Le drug-o-gram est rempli jusqu'à la fin du traitement. Si nécessaire, ajouter des lignes aux sections concernées ou utiliser plusieurs feuilles.

Section TRAITEMENT

Chaque fois qu'un médicament est prescrit, qu'une dose est modifiée ou qu'un médicament est arrêté, noter la date (première colonne) puis sur la ligne correspondante :

- dose initiale en mg (sauf pour le PAS qui est prescrit en g)
- nouvelle dose en mg (si changement de dose)
- une croix (X) si arrêt du médicament

Section MONITORING

Chaque fois que des crachats sont collectés pour une microscopie et une culture/pDST, noter la date (première colonne) puis le résultat sur la ligne correspondante :

- pour une microscopie : neg ; rares ; 1+ ; 2+ ; 3+
- pour une culture : pos ; neg ; cont (pour « contaminée »)

Noter la date d'obtention des résultats.

Section TMR et section pDST

Chaque fois que des crachats sont collectés pour un DST, noter la date (première colonne) puis le résultat pour chaque médicament testé sur la ligne correspondante :

- R pour « résistance »
- S pour « sensibilité »
- NR (no result) pour « invalide, erreur ou pas de résultat »

Noter la date d'obtention des résultats.

Radiographie pulmonaire (RP)

Chaque fois qu'une RP est réalisée, noter la date et :

- I pour « initiale »
- AM pour « amélioration »
- PC pour « pas de changement »
- D pour « détérioration »

Taux d'adhérence (TA)

Noter la date et le résultat en pourcentage (%), voir [Annexe 22](#).

Remarque : écrire les dates au format jj/mm/aaaa.

36.2 Exemple

Cet exemple n'est pas un protocole de traitement mais un scénario fictif destiné à expliquer comment remplir le drug-o-gram.

Une période de quelques mois est donnée à titre d'exemple mais le drug-o-gram doit être mis à jour jusqu'à la fin du traitement.

- 28/12/2022 Diagnostic de TB-MDR par un test Xpert. Envoi d'un échantillon de crachats pour culture et pDST (n°1). RP n°1.
- 29/12/2022 Début du traitement (schéma BPALM).
- 15/01/2023 Poursuite de BPALM avec réduction de la Bdq à 3 fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi) selon le protocole standard.
- 31/01/2023 Résultat positif de la culture n°1.
- 28/02/2023 Résultat du pDST n°1 : confirmation de la TB-MDR. Sensibilité aux autres médicaments testés.
- 01/03/2023 Envoi d'un nouvel échantillon pour culture et pDST n°2 (suivi bactériologique mensuel).
- 02/04/2023 Envoi d'un nouvel échantillon pour culture et pDST n°3 (suivi bactériologique mensuel).
- 09/04/2023 Résultat positif de la culture n°2. Nouveau test Xpert (apparition d'une résistance aux FQ). Demande de pDST complet sur culture n°2 (et n°3 puisque l'échantillon pour culture n°3 a déjà été envoyé).
- 10/04/2023 Arrêt du schéma BPALM (échec du traitement). Début d'un schéma long individualisé. En attendant les résultats du pDST n°2, poursuite de la Bdq (utilisée mais pas comptée comme médicament probablement efficace).
- 12/05/2023 Résultat du pDST n°2 (confirmation de la résistance aux FQ ; apparition d'une résistance à la Bdq). Arrêt de la Bdq et reprise du Lzd 300 mg/jour selon le protocole standard.
- 04/06/2023 Résultat du pDST n°3 (confirmation de la résistance aux FQ et à la Bdq). Poursuite du traitement actuel. RP n°2.

Etc.

TRAITEMENT																			MONITORING			
Date	H	R	Z	E	Lfx	Mfx	Bdq	Lzd	Cfz	Cs	Dlm	Am	Eto	PAS	H ^h	Pa	Autre	Date recueil	BAAR	Culture	I ré	
29/12/2022						400	400	600								200			28/12/2022	3+	pos	C 31/1
15/01/2023						400	200 LMV	600								200			31/01/2023	2+	neg	
						400	200 LMV	600								200			01/03/2023	neg	pos	C 09/ f 12/1
						400	200 LMV	600								200			02/04/2023	neg	pos	C 08/ f 04/1
10/04/2023						X	200 LMV	X	100	750	200		750	8 g		X						
12/05/2023							X	300	100	750	200		750	8 g					04/05/2023	1+	neg	C 04/1
								300	100	750	200		750	8 g					03/06/2023	rares	neg	

TMR																				
Date recueil	H	R	Z	E	Lfx	Mfx	Bdq	Lzd	Cfz	Cs	Dlm	Am	Eto	PAS	H ^h	Pa	Autre	Date résultat	Notes	
28/12/2022	R	R			S	S						S						28/12/2023		
09/04/2023	R	R			R	R						S						09/04/2023	Nouvelle résistance FQ	
08/05/2023	R	R			R	R						S						08/05/2023		

pDST																				
Date recueil	H	R	Z	E	Lfx	Mfx	Bdq	Lzd	Cfz	Cs	Dlm	Am	Eto	PAS	H ^h	Pa	Autre	Date résultat	Notes	
28/12/2022	R	R	S	-	S	S	S		S			S						28/02/2023		
01/03/2023	R	R	S	-	R	R	R	S	S	-	S	S	S	S	-	-		12/05/2023	Résistance FQ + Bdq	
02/04/2023	R	R	S	-	R	R	R	S	S	-	S	S	S	S	-	-		04/06/2023		

Date	28/12/2022	15/01/2023	01/02/2023	01/03/2023	10/04/2023	12/05/2023	04/06/2023	jj/mm/aaaa	jj/mm/aaaa	jj/mm/aaaa
Poids (kg)	50,2	49,8	49,3	49	47,2	48	48,4			
RP	I						PC			
TA (%)			90	90	85	100	90			

36.3 Modèles

[Drug-o-gram.pdf](#)

[Drug-o-gram.docx](#)

Annexe 39. Fiche d'évaluation du service TB

Mise à jour : Mars 2024

Pour chaque élément évalué, la réponse (à inscrire dans la 3^e colonne) est soit :

- « oui » si l'objectif est atteint (p. ex. les ADF et formulations pédiatriques sont disponibles),
- « non » si l'objectif n'est pas atteint,
- le pourcentage observé (p. ex. « 100% » si tous les patients qui ont interrompu leur traitement sont contactés pour le reprendre).

Lorsque la réponse est « non » ou le résultat inférieur à 100%, des précisions doivent être données et une action corrective mise en place.

Remarque : pour évaluer plus spécifiquement le fonctionnement en termes de prévention et contrôle des infections (PCI), voir [Annexe 23](#).

[Fiche d'évaluation du service TB.pdf](#)

[Fiche d'évaluation du service TB.docx](#)

