

# Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes

MISE À JOUR D'URGENCE POUR 2008



Organisation  
mondiale de la Santé

# **Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes**



**Organisation  
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes.

« WHO/HTM/TB/2008.402 ».

1.Tuberculose résistante à la polychimiothérapie - chimiothérapie. 2.Tuberculose résistante à la polychimiothérapie - prévention et contrôle. 3.Antituberculeux - administration et posologie. 5.Thérapie antirétrovirale hautement active. 6.Ligne directrice. II.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 254758 0

(NLM classification: WF 310)

#### © Organisation mondiale de la Santé 2009

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

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

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en Italie.

# Table des matières

Remerciements	v
Liste des sigles et abréviations	viii
Sommaire	xi
Avant-propos de la mise à jour d'urgence pour 2008	xviii
Chapitre 1 Information générale sur les tuberculoses pharmacorésistantes	1
Chapitre 2 Cadre pour une lutte efficace contre les tuberculoses pharmacorésistantes	9
Chapitre 3 Engagement des pouvoirs publics et coordination	16
Chapitre 4 Définitions : Enregistrement des cas, bactériologie et résultats thérapeutiques	22
Chapitre 5 Stratégies de dépistage des TB pharmacorésistantes	31
Chapitre 6 Examens biologiques	43
Chapitre 7 Stratégie de traitement des TB-MR et des TB-UR	60
Chapitre 8 Souches monorésistantes et polyrésistantes	88
Chapitre 9 Traitement des tuberculoses pharmacorésistantes dans des conditions ou des situations particulières	93
Chapitre 10 Infection à VIH et TB pharmacorésistante	104
Chapitre 11 Évaluation initiale, surveillance du traitement et prise en charge des effets indésirables	125
Chapitre 12 Administration du traitement et soutien communautaire au traitement de la TB pharmacorésistante	139
Chapitre 13 Prise en charge des patients après l'échec du traitement de la TB-MR	150
Chapitre 14 Prise en charge des contacts des patients atteints de TB-MR	155
Chapitre 15 Pharmacorésistance et lutte anti-infectieuse	160
Chapitre 16 Ressources humaines : formation et dotation	166
Chapitre 17 Gestion des antituberculeux de deuxième intention	171

Chapitre 18	Système d'enregistrement et de notification pour la catégorie IV	176
Chapitre 19	Prise en charge des TB pharmacorésistantes au moyen de soins axés sur le patient	188

## **Annexes**

Annexe 1	Fiches d'information sur les médicaments	197
Annexe 2	Posologie en fonction du poids des antituberculeux destinés aux adultes	221
Annexe 3	Suggestions de lecture	223
Annexe 4	Législation, droits de l'homme et droits des patients dans la prévention et la lutte contre la tuberculose	226
Annexe 5	Utilisation de médicaments expérimentaux en dehors du cadre d'études cliniques (« à des fins humanitaires »)	237
Annexe 6	Méthodologie	243
	Formulaires	248
	Index	265

# Remerciements

L'OMS exprime sa profonde reconnaissance aux personnes suivantes pour leur contribution à l'édition de 2006 et à la mise à jour d'urgence pour 2008.

## Édition de 2006

### Comité de rédaction

Jaime Bayona	Boris Kazenniy	Michael Rich
Karin Bergström	Michael Kimerling	Kwonjune Seung
Kai Blöndal	Hans Kluge	Alexander Sloutsky
José Caminero	Kitty Lambregts	Tamara Tonkel
Peter Cegielski	Kayla Laserson	Arnaud Trébucq
Manfred Danilovits	Vaira Leimane	Thelma Tupasi
Jennifer Furin	Andrey Mariandyshev	Francis Varaine
Victoria Gammino	Fuad Mirzayev	Irina Vasilieva
Malgorzata Grzemska	Carole Mitnick	Fraser Wares
Einar Heldal	Joia Mukherjee	Karin Weyer
Myriam Hensens	Edward Nardell	Abigail Wright
Vahur Hollo	Eva Nathanson	Matteo Zignol
Ernesto Jaramillo	Lisa Nelson	
Fabienne Jouberton	Paul Nunn	

### Comité d'examen composé d'experts

Marcos Espinal  
Paul Farmer  
Mario Raviglione  
Wang Xie Xiu

## Mise à jour d'urgence pour 2008

### Groupe d'orientation

#### Rédacteur en chef

Michael Rich

#### Rédacteur en chef

Ernesto Jaramillo  
Salmaan Keshavjee  
Kitty Lambregts  
Karen Weyer

## Groupe de référence sur les lignes directrices

Jaime Bayona, Socios En Salud, Sucursal Peru, Lima, Pérou

Jose Caminero, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris, France

Richard Coker, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, R.-U.

Charles Daley, National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO, É.-U.

Hamish Fraser, Partners In Health, É.-U.

Jennifer Furin, Partners In Health, Boston, MA, É.-U.

Giuliano Gargioni, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Haileyesus Getahun, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Charles Gilks, Département de lutte contre le VIH/sida, Genève, Suisse

Case Gordon, World Care Council, Genève, Suisse

Reuben Granich, Département de lutte contre le VIH/sida, Genève, Suisse

Diane Havlir, University of California, San Francisco, CA, É.-U.

Einar Haldal, Consultant indépendant

Tim Holtz, Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, Atlanta, GA, É.-U.

Phil Hopewell, University of California, San Francisco, CA, É.-U.

Ernesto Jaramillo, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Salmaan Keshavjee, Partners In Health, Harvard Medical School, Boston, MA, É.-U.

Catharina (Kitty) Lambregts van Weezenbeek, Fondation royale néerlandaise contre la tuberculose (KNCV), Pays-Bas

Vaira Leimane, Agence nationale de la tuberculose et des maladies pulmonaires, Lettonie

Refiloe Matji, University Research Corporation, Afrique du Sud

Fuad Mirzayev, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Carole Mitnick, Harvard Medical School, Boston, MA, É.-U.

Christo van Niekerk, Global Alliance for TB Drug Development

Domingo Palmero, Hospital Muniz, Buenos Aires, Argentine

Geneviève Pinet, Service juridique de l'OMS, Genève, Suisse

Mamel Quelapio, Tropical Disease Foundation, Philippines

Michael Rich, Partners In Health/Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Womens Hospital, Boston, MA, É.-U.

Vija Riekstina, Agence nationale de la tuberculose et des maladies pulmonaires, Lettonie

Irina Sahakyan, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Fabio Scano, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Adrienne Socci, Partners In Health, Boston, MA, É.-U.

Kathrin Thomas, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Arnaud Trébucq, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris, France

Francis Varaine, Médecins Sans Frontières, France

Marco Vitoria, Département de lutte contre le VIH/sida, Genève, Suisse

Fraser Wares, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde

Karin Weyer, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Abigail Wright, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

Matteo Zignol, Département Halte à la TB de l'OMS, Genève, Suisse

### **Déclaration d'intérêts**

Tous les contributeurs énumérés ci-dessus ont rempli le formulaire de déclaration d'intérêts de l'OMS. Les intérêts suivants ont été déclarés :

Case Gordon a indiqué être un défenseur non rémunéré des patients atteints de tuberculose pharmacorésistante et de l'amélioration de l'accès à des soins de qualité. Il a déclaré avoir lui-même survécu à une tuberculose à bacilles ultrarésistants.

Tim Holtz a indiqué être un conseiller technique non rémunéré et membre du comité consultatif scientifique d'un fabricant d'antituberculeux, dispenser des conseils quant à la mise au point de nouveaux composés antituberculeux qui seront testés dans le cadre d'études cliniques sur des schémas thérapeutiques contre la tuberculose à bacilles multirésistants.

Salmaan Keshavjee a indiqué que son employeur avait reçu un financement d'une fondation associée à un fabricant d'antituberculeux en appui à l'unité de recherche et de formation qu'il dirige.

Carole Mitnick a indiqué être un membre rémunéré du comité consultatif scientifique d'un fabricant d'antituberculeux, dispenser des conseils sur la mise au point d'un nouveau composé antituberculeux qui sera testé dans le cadre d'études cliniques sur des schémas thérapeutiques contre la tuberculose à bacilles multirésistants.

Michael Rich a indiqué que son employeur avait reçu un financement d'un fabricant d'antituberculeux en appui à son salaire.



# Liste des sigles et abréviations

ADF	association à dose fixe
ASC	agent de santé communautaire
BAAR	bacilles acidorésistants
CDC	Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis
CMI	concentration minimale inhibitrice
CMV	cytomégalovirus
DCMS	stratégie de défense des intérêts, communication et mobilisation sociale
DOT	traitement sous surveillance directe
DOTS	Stratégie internationalement préconisée pour lutter contre la tuberculose jusqu'en 2005 et base de la nouvelle stratégie Halte à la tuberculose lancée en 2006
DPP	dérivé protéique purifié
DRH	développement des ressources humaines
DRS	surveillance de la pharmacorésistance
DR-TB	tuberculose pharmacorésistante
E&N	enregistrement et notification
FIND	Foundation for Innovative New Diagnostics
FMLSTP	Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme
GLC	Green Light Committee (Comité Feu vert)
HAART	traitement antirétroviral hautement actif
HPF	champ à fort grossissement
IGUV	irradiation germicide aux ultraviolets
INNTI	inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	inhibiteur de la protéase
IRIS	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
LRS	laboratoire de référence supranational
MNT	mycobactéries non-tuberculeuses
MPP	Mixte public/privé
NTP	programme national de lutte antituberculeuse
OMS	Organisation mondiale de la Santé

## ABRÉVIATION

ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
PC	prophylaxie par le cotrimoxazole
PIH	Partenaires pour la santé
RP	radiographie pulmonaire
RSI	Règlement sanitaire international
SCC	chimiothérapie courte
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SMX	sulfaméthoxazole
STB	Département Halte à la tuberculose, de l'OMS
TARV	traitement antirétroviral
TB	tuberculose
TB/VIH	tuberculose liée au VIH
TB-MR	tuberculose à bacilles multirésistants
TB-UR	tuberculose à bacilles ultrarésistants
TFH	test de la fonction hépatique
TMP	triméthoprim
TPS	test de pharmacosensibilité
TSH	thyroestimuline humaine
UICMR	Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

## Désignations abrégées des antituberculeux

GRUPE	DESCRIPTION	MÉDICAMENT	ABRÉVIATION
1	Antituberculeux oraux de première intention	isoniazid rifampicine éthambutol pyrazinamide rifabutine	H R E Z Rfb
2	Antituberculeux injectables	kanamycine amikacine capréomycine streptomycine	Km Amk Cm S
3	Fluoroquinolones	lévofloxacine moxifloxacine ofloxacine	Lfx Mfx Ofx
4	Antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième intention	éthionamide protionamide cyclosérine térizidone acide para-aminosalicylique	Eto Pto Cs Trd PAS
5	Antituberculeux dont l'efficacité ou le rôle n'est pas clair dans le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants (non recommandés par l'OMS pour une utilisation systématique chez les patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants)	clofazimine linézolide amoxicilline/clavulanate thioacétazone clarithromycine imipénème	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr Ipm

## Désignations abrégées des antirétroviraux

CLASSE	NOM	ABRÉVIATION
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	efavirenz névirapine	EFV NVP
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	zidovudine lamivudine stavudine didanosine zalcitabine abacavir tenofovir	AZT 3TC D4T ddI ddC ABC TDF <sup>a</sup>
Inhibiteurs de la protéase	indinavir ritonavir saquinavir nelfinavir lopinavir/ritonavir	IDV RTV SQV NFV LPV/RTV

<sup>a</sup> Le TDF est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, mais il est généralement inclus dans cette classe thérapeutique.

# Sommaire

La tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MR), définie comme une tuberculose provoquée par des agents pathogènes résistants à l'isoniazide et à la rifampicine, deux antituberculeux de première intention, continue de menacer les progrès réalisés dans la maîtrise de la tuberculose. L'émergence de tuberculose à bacilles ultrarésistants (TB-UR), définie comme une tuberculose à bacilles multirésistants qui résiste aussi à une fluoroquinolone quelle qu'elle soit et à au moins un des trois antituberculeux injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine ou kanamycine), a accru cette menace. Depuis 2006, des cas de TB-UR ont été identifiés dans toutes les régions du monde. Les résultats du traitement sont considérablement pires dans le cas de la TB-UR que dans celui de la TB MR. Des flambées de TB-UR dans des populations ayant une forte prévalence de VIH ont entraîné des taux de mortalité particulièrement élevés. L'émergence de TB UR est une nouvelle menace pour la santé publique internationale et exige que les représentants de la santé et les prestataires de soins réagissent au moyen d'une stratégie coordonnée basée sur la stratégie Halte à la tuberculose<sup>1</sup>.

Les *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008* constituent une mise à jour des lignes directrices et des recommandations sur la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante et s'appuient sur une évaluation rapide des meilleures données disponibles réalisée par un groupe d'experts. Une deuxième édition entièrement révisée se basant sur les lignes directrices de l'OMS pour le retrait, la synthèse et la graduation des données sera publiée en 2010. D'ici là, la mise à jour d'urgence sert de ligne directrice intérimaire pour les programmes de lutte antituberculeuse et les prestataires de soins en ce qui a trait à tous les aspects de la prise en charge de la TB pharmacorésistante, y compris la TB-UR. Ces Principes directeurs comprennent 19 chapitres basés sur les 18 chapitres originaux de la première

---

<sup>1</sup> La stratégie Halte à la tuberculose, lancée par l'Organisation mondiale de la Santé en 2006, décrit les interventions recommandées à mettre en place pour atteindre les objectifs de maîtrise internationale de la tuberculose qui ont été établies dans le contexte des Objectifs du Millénaire pour le développement. Voir Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006;367:952-955.

re édition publiée par l'Organisation mondiale de la Santé en 2006<sup>2</sup> auquel s'ajoute un chapitre supplémentaire sur les soins axés sur les patients.

Les principaux changements de la mise à jour d'urgence pour 2008 sont résumés ci-dessous.

CHAPITRE	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS (* signale une recommandation mise à jour)	PRINCIPAUX CHANGEMENTS
<b>Chapitre 1</b> Information générale sur les tuberculoses pharmacorésistantes	Sans objet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définition de l'auditoire cible</li> <li>• Description de l'élaboration des principes directeurs</li> <li>• Résumé de la stratégie Halte à la tuberculose</li> <li>• Présentation de nouvelles données tirées du Projet mondial OMS/UICTMR pour la surveillance de la résistance bactérienne aux antituberculeux</li> <li>• L'information mise à jour provient d'une enquête menée par le réseau supranational de laboratoires de référence en vue de déterminer la prévalence de la TB-UR parmi les souches soumises aux tests de pharmacosensibilité (DST)</li> </ul>
<b>Chapitre 4</b> Définitions : enregistrement des cas, bactériologie et résultats thérapeutiques	Sans objet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définition de la TB-UR</li> <li>• Instructions concises pour l'enregistrement des nouveaux cas de TB-UR</li> </ul>
<b>Chapitre 5</b> Stratégies de dépistage des cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité d'effectuer des DST chez tous les patients à risque accru de TB-MR*</li> <li>• Nécessité d'effectuer des DST chez les patients infectés par le VIH dès l'instauration du traitement antituberculeux pour éviter la mortalité associée à la TB pharmacorésistante non reconnue*</li> <li>• Nécessité d'utiliser des méthodes rapides de DST pour le dépistage initial de la TB pharmacorésistante lorsque c'est possible</li> <li>• Nécessité d'effectuer des DST à l'isoniazide, à la rifampicine, aux agents injectables de seconde intention et à une fluoroquinolone chez les patients à risque accru de TB UR*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accent davantage mis sur la recommandation d'effectuer des DST chez tous les patients à risque accru de TB pharmacorésistante en vue d'offrir un accès universel aux DST à tous ceux qui en ont besoin</li> <li>• Le recours aux méthodes rapides de DST chez tous les patients infectés par le VIH présentant un frottis positif est fortement encouragé, et on recommande d'effectuer des DST chez tous les patients infectés par le VIH à risque modéré ou élevé afin d'éviter la forte mortalité associée à la TB-MR non reconnue</li> <li>• Présentation d'un algorithme pour l'utilisation des méthodes rapides de DST</li> <li>• Présentation de l'utilisation des DST aux antituberculeux de deuxième intention dans le dépistage des cas de TB-UR et description des facteurs de risque de TB UR</li> </ul>

<sup>2</sup> *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).

CHAPITRE	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS (* signale une recommandation mise à jour)	PRINCIPAUX CHANGEMENTS
<b>Chapitre 6</b> Examens biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les patients chez qui on soupçonne une TB-MR ou une TB-UR doivent subir des examens biologiques afin que soit posé un diagnostic adéquat en temps opportun.</li> <li>• La compétence et la qualité des laboratoires pour les DST doivent être évaluées à l'externe.*</li> <li>• Les laboratoires doivent effectuer des DST aux fluoroquinolones et aux agents injectables de seconde intention quand ils en ont la capacité et l'expertise.*</li> <li>• Les souches de tuberculose pharmacorésistantes peuvent être transportées en toute sécurité d'un pays à l'autre à condition de suivre les procédures et les lignes directrices internationales.*</li> <li>• Les laboratoires doivent appliquer des protocoles normalisés pour la maîtrise des infections et la sécurité biologique.</li> <li>• Un contrôle et une assurance de la qualité doivent être en place pour la microscopie, les cultures et les DST. Des liens avec les laboratoires de référence supranationaux sont fortement encouragés.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définition des termes couramment utilisés relativement aux laboratoires au début du chapitre.</li> <li>• Nouvelles recommandations pour les DST aux antituberculeux de deuxième intention basées sur les récentes directives stratégiques de l'OMS.</li> <li>• Références pour la réglementation relative au transport de spécimens infectieux à l'échelle internationale.</li> </ul>

CHAPITRE	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS (* signale une recommandation mise à jour)	PRINCIPAUX CHANGEMENTS
<b>Chapitre 7</b> Stratégies de traitement des tuberculoses pharmaco-résistantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concevoir des schémas thérapeutiques selon une approche uniforme basée sur la hiérarchie des cinq groupes de médicaments antituberculeux.</li> <li>• Diagnostiquer rapidement la TB-MR et instaurer le traitement approprié.</li> <li>• Utiliser au moins quatre médicaments dont l'efficacité est certaine ou quasi-certaine.</li> <li>• Les DST doivent servir à guider le traitement; toutefois, il ne faut pas dépendre des DST à l'éthambutol ou au pyrazinamide pour les schémas thérapeutiques individualisés, au pyrazinamide et aux médicaments des groupes 4 et 5.</li> <li>• Ne pas utiliser la ciprofloxacine comme antituberculeux dans la prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante.*</li> <li>• Concevoir des stratégies thérapeutiques qui tiennent compte de l'accès à des DST de qualité garantie, des taux de tuberculose pharmacorésistante, de la prévalence du VIH, de la capacité technique et des ressources financières.</li> <li>• Traiter les patients atteints de TB-MR pendant 18 mois après la date de la conversion de la culture.</li> <li>• Utiliser des traitements d'appoint, notamment la chirurgie et le soutien nutritionnel ou social.</li> <li>• Traiter énergiquement la TB UR lorsque c'est possible.</li> <li>• Traiter immédiatement et adéquatement les effets indésirables.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redéfinition des cinq groupes de médicaments antituberculeux. La thioacétazone a été placée dans le groupe 5. L'isoniazide à forte dose et l'imipénème ont été ajoutés au groupe 5.</li> <li>• Retrait de la ciprofloxacine de la classe des antituberculeux en raison de sa faible efficacité comparativement aux autres fluoroquinolones.</li> <li>• Une grande prudence est de mise pour tout programme utilisant la gatifloxacine étant donné le risque de dysglycémie, effet indésirable rare, mais dangereux, associé à ce médicament.</li> <li>• Un nouvel examen des DST aux antituberculeux de deuxième intention a donné lieu à une importante mise en garde relativement à la fiabilité de baser la conception des schémas thérapeutiques individualisés sur les résultats des DST à l'éthambutol, au pyrazinamide ou aux médicaments des groupes 4 et 5.</li> <li>• Le tableau 7.2 est nouveau et résume les stratégies programmatiques de traitement acceptées par le Comité Feu Vert (GLC) et qui tiennent compte de la qualité des DST, des taux de tuberculose pharmacorésistante ainsi que de la capacité technique et des ressources financières.</li> <li>• Présentation de la prise en charge de la TB-UR.</li> </ul>

CHAPITRE	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS (* signale une recommandation mise à jour)	PRINCIPAUX CHANGEMENTS
<b>Chapitre 10</b> Infection à VIH et TB-MR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Offrir des conseils et un dépistage du VIH à l'initiative du soignant chez tous les patients chez qui on suspecte une TB.*</li> <li>• Utiliser des algorithmes standards pour le diagnostic de la TB pulmonaire et extrapulmonaire.</li> <li>• Utiliser les cultures mycobactériennes et, lorsqu'elles sont disponibles, les méthodes diagnostiques plus récentes et plus rapides.</li> <li>• Établir l'ampleur (ou la prévalence) de la résistance aux antituberculeux chez les patients infectés par le VIH.</li> <li>• Instaurer rapidement un traitement antirétroviral (TARV) chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB-MR ou de TB-UR.</li> <li>• Envisager un traitement empirique par des antituberculeux de deuxième intention.*</li> <li>• Administrer une prophylaxie par le cotrimoxazole dans le cadre d'un programme de soins complets du VIH aux patients infectés par le VIH et présentant une TB active.*</li> <li>• Organiser un suivi thérapeutique par une équipe spécialisée.</li> <li>• Apporter un soutien nutritionnel et socioéconomique additionnel.</li> <li>• Mettre en œuvre une maîtrise rigoureuse des infections.</li> <li>• Faire participer les intervenants clés aux activités de prise en charge de la TB MR/VIH.</li> <li>• Surveiller la toxicité sus jacente avec le TARV et le traitement de la TB pharmacorésistante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emphase plus forte sur les DST chez les patients infectés par le VIH lors de l'instauration du traitement antituberculeux dans les zones de prévalence modérée ou élevée de TB-MR. Ce thème est aussi abordé au chapitre 5 à titre de changement important.</li> <li>• Présentation plus détaillée du traitement concomitant du VIH et de la TB-MR, avec une discussion sur le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.</li> <li>• Le tableau 10.3 présente une liste des toxicités potentielles de l'ART et du traitement antituberculeux pouvant se chevaucher ou s'ajouter.</li> </ul>



CHAPITRE	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS (* signale une recommandation mise à jour)	PRINCIPAUX CHANGEMENTS
<b>Chapitre 11</b> Évaluation initiale, surveillance du traitement et prise en charge des effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité d'offrir une surveillance standard à tous les patients traités pour une TB-MR.</li> <li>• Nécessité d'effectuer sur une base mensuelle des examens par frottis d'expectoration et des cultures pour évaluer la réponse au traitement.*</li> <li>• Nécessité d'appliquer une surveillance renforcée dans les cas d'infection par le VIH et chez les patients sous ART.*</li> <li>• Les agents de santé participant aux programmes de lutte contre la TB-MR doivent se familiariser avec la prise en charge des effets indésirables du traitement de la TB-MR les plus courants.</li> <li>• Nécessité d'avoir accès à des médicaments d'appoint pour la prise en charge des effets indésirables.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description des nouvelles recommandations pour la surveillance de la réponse au traitement.</li> <li>• Ajout d'examens biologiques pour les patients recevant un TARV ainsi qu'un traitement contre la TB-MR au tableau 11.1.</li> </ul>
<b>Chapitre 12</b> Administration et observance du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser l'éducation sur la maladie, le DOT, le soutien socio-économique ou émotionnel, la prise en charge des effets indésirable et les systèmes de surveillance pour améliorer l'observance thérapeutique.</li> <li>• Les programmes nationaux de lutte antituberculeuse sont encouragés à incorporer à leur programme les soins et le soutien communautaires.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajout d'une section encourageant les programmes de lutte antituberculeuse à ajouter à leurs stratégies et plans nationaux le soutien et les soins communautaires.</li> </ul>
<b>Chapitre 14</b> Prise en charge des contacts des patients atteints de TB-MR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité d'accorder une haute priorité à la recherche des contacts des personnes atteintes de TB-MR et nécessité pour les programmes de lutte antituberculeuse de considérer comme une urgence la recherche des contacts des personnes atteintes de TB-UR.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité pour les programmes de lutte antituberculeuse de considérer comme une urgence la recherche des contacts des personnes atteintes de TB-UR.</li> </ul>

CHAPITRE	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS (* signale une recommandation mise à jour)	PRINCIPAUX CHANGEMENTS
<b>Chapitre 15</b> Pharmaco-résistance et lutte contre les infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité de faire de la lutte anti-infectieuse, y compris les mesures de lutte d'ordre administratif et technique ainsi que la protection personnelle, une priorité majeure de tous les programmes de lutte contre la TB-MR.</li> <li>• Nécessité d'isoler les patients atteints de TB UR en suivant une approche axée sur le patient et conforme aux directives éthiques et légales de l'OMS jusqu'à qu'ils ne soient plus infectieux.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présentation de mesures de lutte anti infectieuse, avec une attention spéciale sur la TB-UR et la forte mortalité chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacodépendante.</li> <li>• Nécessité de placer les patients atteints de TB-UR dans des locaux d'isolement jusqu'à ce qu'ils ne soient plus infectieux.</li> <li>• Nécessité d'administrer des soins de routine aux patients atteints de TB-MR en dehors du cadre des soins normaux du VIH.</li> </ul>
<b>Chapitre 18</b> Système d'enregistrement et de notification pour la catégorie IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité de mettre en place une méthode normalisée d'enregistrement et de notification dans le cadre des programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante.</li> <li>• Nécessité d'accroître la section sur les patients infectés par le VIH dans les fiches de traitement de la TB pharmacorésistante.*</li> <li>• Nécessité d'appliquer le Règlement sanitaire international (RIS2005) doit être appliqué.*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réécriture du chapitre 18 pour le simplifier et le rendre plus conforme au système d'enregistrement et de notification de la stratégie DOTS.</li> <li>• Description d'une fiche de traitement avec une section plus longue pour l'information sur les patients infectés par le VIH.</li> <li>• L'encadré 18.1 apporte des composantes d'enregistrement et de notification supplémentaires que les programmes peuvent choisir d'utiliser.</li> <li>• Nécessité d'appliquer le Règlement sanitaire international de 2005.</li> </ul>
<b>Chapitre 19</b> Prise en charge de la tuberculose pharmaco-résistante au moyen de soins axés sur le patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sans objet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le chapitre 19 est le seul chapitre entièrement nouveau de cette version révisée.</li> <li>• Tout patient chez lequel on soupçonne ou on diagnostique une TB-MR ou une TB-UR doit recevoir des soins de haute qualité axés sur le patient, tel que souligné dans les Standards internationaux pour la prise en charge de la tuberculose, la Charte des patients pour les soins de la tuberculose et le guide Good Practice in Legislation and Regulations for TB Control de l'OMS.</li> </ul>

# Avant-propos de la mise à jour d'urgence pour 2008

L'apparition d'une résistance aux antituberculeux et, en particulier, de TB à bacilles multirésistants<sup>3</sup> (TB-MR), est devenue un problème de santé publique majeur dans plusieurs pays et un obstacle à l'efficacité de la lutte antituberculeuse dans le monde. Près d'un demi-million de cas de TB-MR apparaissent chaque année en raison de l'insuffisance des investissements dans les activités fondamentales de lutte antituberculeuse, de la mauvaise gestion des réserves et de la qualité des antituberculeux, du traitement inadéquat des patients atteints de TB et de la transmission de la maladie dans les lieux de soins regroupés. Toutefois, dans de nombreuses régions, comme l'Afrique, on ignore l'ampleur de la pharmacorésistance et la prise en charge des patients atteints de TB MR est absente ou inadéquate dans la plupart des pays à ressources limitées.

À l'instar du cas d'autres maladies infectieuses, depuis les infections staphylococciques jusqu'au paludisme, les agents pathogènes ont presque invariablement acquis une résistance aux médicaments utilisés dans leur traitement. La TB ne fait pas exception : des souches résistantes à la streptomycine ont été identifiées dans les mois ayant suivi le début de l'utilisation, à la moitié des années 1940, de ce premier antituberculeux. Bien sûr, l'émergence de pharmacorésistance était le premier motif ayant permis au traitement antituberculeux d'évoluer et de se composer de plusieurs médicaments administrés pendant 18 à 24 mois – ce qui a constitué la norme de soins pendant plus de deux décennies. L'arrivée de la rifampicine au début des années 1970 a permis de réduire considérablement la durée du traitement à six mois tout en améliorant l'efficacité du traitement. Mais, les personnes au fait de la pharmacorésistance en général pourraient avoir prédit l'émergence d'une résistance à ce que l'on appelle maintenant les médicaments « de première intention », et vers la moitié des années 1990, la plupart des pays ayant participé à une enquête mondiale sur la pharmacorésistance aux antituberculeux avaient enregistré des cas de TB-MR. Pourtant, le pire était encore à venir : en 2006, émergeait la tuberculose à bacilles ultrarésistants (TB-UR), définie comme une résistance aux

---

<sup>3</sup> La TB-MR est définie comme une tuberculose provoquée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante *in vitro* aux effets de l'isoniazide et de la rifampicine, et résistante ou non à un quelconque autre antituberculeux. La résistance est définie par des critères de laboratoire spécifiques (voir chapitre 6).

médicaments de première et de deuxième intention<sup>4</sup>. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a rapidement déclaré que cette forme de TB constituait une menace émergente grave pour la santé publique mondiale, en particulier dans les pays dans lesquels la prévalence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est élevée. En fait, on a signalé des cas de TB-UR dans toutes les régions du monde et, à ce jour, les résultats du traitement de cette maladie se sont révélés extrêmement médiocres (1–4). Dans une cohorte du KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud, 98 % des patients atteints de TB-UR co-infectés par le VIH sont décédés, avec un délai médian avant le décès de 16 jours seulement à partir de la collecte de l'échantillon.

Ce terrain en rapide évolution exige des responsables et des prestataires de soins qu'ils apportent des réponses novatrices et efficaces. Le présent document fournit des recommandations actualisées à l'intention des programmes de lutte antituberculeuse et des agents de santé des pays à revenu faible ou moyen qui sont confrontés à des formes pharmacorésistantes de tuberculose, notamment la TB-MR. Il remplace les publications antérieures de l'OMS sur les TB pharmacorésistantes et constitue une mise à jour directe de la première édition (2006) des *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes* (5). Compte tenu des évolutions importantes intervenues et des données récentes, ces nouveaux principes directeurs visent à diffuser des recommandations cohérentes et actualisées à l'intention des programmes de lutte antituberculeuse et des prestataires de soins concernant le diagnostic et la prise en charge de la TB-MR dans divers contextes géographiques, politiques, économiques et sociaux. Ces principes directeurs actualisés s'appuient en particulier sur plusieurs considérations et développements. Tout d'abord, l'accès aux cultures et aux DST devrait être offert à tous les patients chez lesquels on considère vraisemblable une TB pharmacorésistante. Deuxièmement, l'expérience du traitement de la TB pharmacorésistante s'est accrue et peut guider les recommandations thérapeutiques formelles. Troisièmement, l'édition de 2006 ne traitait pas suffisamment de la TB pharmacorésistante concomitante à une infection par le VIH, et les nouvelles connaissances acquises peuvent maintenant guider les politiques révisées. Finalement, il existe maintenant de nouvelles stratégies pour prévenir et traiter la TB-UR.

Cette mise à jour des principes directeurs se base sur les plus récentes lignes directrices générales de l'OMS pour les programmes de lutte antituberculeuse (6), qui font l'objet actuellement d'une mise à jour afin d'assurer une uniformité complète avec les progrès récents que nous avons observés dans la gestion des programmes de lutte contre la TB-MR.

<sup>4</sup> La TB-UR est définie comme une tuberculose résistante à plusieurs médicaments de première intention et à au moins un des trois médicaments injectables de seconde intention (amikacine, capréomycine ou kanamycine).

De plus, ces principes directeurs proposent des normes pour l'enregistrement, la surveillance et la notification des résultats thérapeutiques des patients atteints de TB pharmacorésistante. Ce système de gestion uniforme de l'information permettra une collecte et une analyse systématiques et uniformes des données, ce qui jouera un rôle important dans l'élaboration des politiques et recommandations futures.

Ces principes directeurs peuvent être adaptés aux diverses conditions locales, car ils ont été élaborés sur la base d'un cadre flexible, associant un ensemble d'exigences et de principes fondamentaux et diverses options de remplacement qui autorisent une adaptation à chaque situation locale spécifique.

En outre, les présents principes exposent en détail les protocoles de prise en charge recommandés pour permettre aux programmes de lutte antituberculeuse d'accéder à des antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie à un prix préférentiel, par l'intermédiaire d'un mécanisme connu sous le nom de Comité Feu Vert (GLC)<sup>5</sup>. Ce comité, qui a vu le jour en juin 2000, est hébergé par l'OMS en tant que partenariat entre cinq catégories de participants (gouvernements des pays à ressources limitées, établissements d'enseignement supérieur, organisations rattachées à la société civile, donateurs bilatéraux et OMS) et a réussi à négocier des prix plus favorables avec les fabricants, a appelé à l'élaboration de politiques rationnelles pour une prise en charge appropriée des TB pharmacorésistantes et les a fait adopter, a établi des critères stricts pour l'examen des propositions de projets DOTS-Plus, a aidé des pays à élaborer de telles propositions et s'est assuré de leur mise en œuvre correcte et, enfin, a fourni un accès à des antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie à un prix préférentiel aux projets considérés comme techniquement et scientifiquement valables et exempts de risques de renforcement des pharmacorésistances. En bref, le GLC est rapidement devenu un modèle de bonnes pratiques qui, tout en fournissant un accès à des médicaments autrefois inaccessibles, s'assure qu'ils sont utilisés de manière aussi sûre et rationnelle que possible. En 2002, le GLC a été adopté par le Fonds mondial contre le Sida, la tuberculose et le paludisme (GFATM) nouvellement établi, en tant que mécanisme de sélection des propositions de financement des programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante. Il s'agissait là encore d'une étape historique, et le GFATM est aujourd'hui le principal mécanisme financier appuyant la prise en charge de la TB-MR dans les pays à ressources limitées.

Aujourd'hui, une nouvelle menace – liée à la TB-UR – exige désormais une réflexion encore plus novatrice (7). En octobre 2006, deux départements de l'OMS, Halte à la tuberculose et le département de lutte contre le VIH/sida,

---

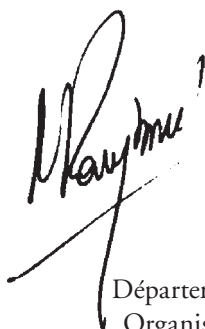
<sup>5</sup> Pour plus d'information sur les services assurés par le Comité Feu Vert et les moyens de prendre contact avec ce comité pour solliciter un soutien technique ou un accès à des antituberculeux de seconde intention de qualité garantie à un prix préférentiel, consulter le site Internet du Comité Feu Vert : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_CDS\\_TB\\_2000.283\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_TB_2000.283_fre.pdf).

ont organisé une réunion du Groupe spécial mondial de l'OMS sur la TB-UR au siège de l'OMS à Genève, en Suisse, en réponse à l'urgence relative à cette forme de tuberculose. Au cours de cette réunion, huit recommandations ont été proposées à la communauté internationale de lutte antituberculeuse, soulignant les principaux secteurs de réponse, depuis le renforcement des activités fondamentales de lutte contre la TB et le VIH/sida et la prise en charge adéquate de la TB-MR (8). Les huit recommandations sont les suivantes :

- renforcer les activités fondamentales dans la lutte contre la tuberculose et le VIH/sida, comme indiqué dans la stratégie Halte à la tuberculose et le plan mondial, pour prévenir toute nouvelle apparition de TB-MR et de TB-UR;
- augmenter progressivement la prise en charge de la TB-MR et de la TB-UR par les programmes de lutte antituberculeuse afin d'atteindre les objectifs établis dans le plan mondial;
- renforcer les prestations de laboratoire pour un diagnostic adéquat et opportun de la TB-MR et de la TB-UR;
- accroître la surveillance de la TB-MR et de la TB-UR pour mieux comprendre l'ampleur et les tendances de la pharmacorésistance et les liens avec le VIH;
- favoriser des mesures concrètes de lutte contre l'infection pour éviter la transmission de la TB-MR et de la TB-UR afin de protéger les patients, les agents de santé et les autres personnes travaillant dans les lieux de soins regroupés ainsi que la communauté en général, en particulier dans les régions où la prévalence du VIH est élevée;
- renforcer la défense, la communication et la mobilisation sociale pour favoriser un engagement politique durable et une approche thérapeutique axée sur les patients;
- entamer la mobilisation des ressources aux niveaux mondial, régional et national pour s'assurer de la disponibilité des ressources nécessaires;
- promouvoir la recherche et le développement de nouveaux diagnostics, médicaments et vaccins et la recherche sur la prise en charge de la TB-MR pour réduire la durée du traitement.

Les changements continus sur le terrain combinés aux nouvelles données et recommandations exigeaient une révision des principes directeurs élaborés auparavant. Le présent document vise à soutenir ces recommandations au moyen de principes directeurs nouveaux ou actualisés qui pourraient guider la prise en charge programmatique nécessaire pour appliquer les huit recommandations mises de l'avant par le Groupe spécial mondial. Nous sommes convaincus que ces nouveaux principes directeurs intègrent les meilleures connaissances actuelles en matière de prise en charge de la TB pharmacorésistante et de la TB-MR et proposent un grand nombre d'options pour adapter les outils diagnostiques et les soins aux diverses conditions épidémiologiques

et programmatiques qui prévalent dans le monde. Les recommandations qu'ils contiennent, établies par des experts de premier plan, doivent être suivies sans hésitation par tous les programmes nationaux de lutte antituberculeuse et leurs partenaires comme les normes programmatiques les plus solides. Dans le même temps, il importe de souligner que les cinq éléments de la stratégie DOTS demeurent les bases de la lutte antituberculeuse et l'outil le plus efficace pour prévenir l'apparition ou la propagation de la pharmacorésistance. Si ces éléments essentiels de la lutte antituberculeuse ne sont pas complètement mis en place, la prise en charge de la TB-MR échouera inmanquablement sur le long terme, car on ne saurait contrôler la maladie si celle-ci n'est pas prise à la source. Ces principes directeurs actualisés sont axés sur les soins prodigués aux patients atteints de TB pharmacorésistante dans l'espoir de pouvoir à l'avenir empêcher l'apparition massive de ce type de cas grâce à l'application de pratiques rationnelles dans la lutte contre la TB. Même si d'autres progrès scientifiques sont clairement nécessaires dans la lutte contre la TB pharmacorésistante, ces principes directeurs soulignent les outils à notre disposition pour avoir un impact immédiat sur cette épidémie grave et destructrice.



D<sup>r</sup> Mario Raviglione  
Directeur

Département Halte à la tuberculose  
Organisation mondiale de la Santé

## Références

1. Gandhi NR *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368(9547):1575–1580.
2. Shah NS *et al.* Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(3):380–387.
3. Migliori GB *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(5):780–782.
4. Kim HR *et al.* Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45(10):1290–1295.
5. *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
6. *Le traitement de la tuberculose : Principes à l'intention des programmes nationaux*, 3<sup>e</sup> éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
7. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – Implications for global public health. *New England Journal of Medicine* 2007;356(7):656–659.
8. *The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan 2007–2008.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).





## CHAPITRE 1

# Information générale sur les tuberculoses pharmacorésistantes

1.1	Objectifs du chapitre	1
1.2	Stratégie Halte à la tuberculose	1
1.2.1	Poursuite de l'élargissement et de l'amélioration de la stratégie DOTS de haute qualité	2
1.2.2	TB-MR, TB-UR et autres difficultés	2
1.2.3	Contribuer au renforcement du système de santé	2
1.2.4	Implication de tous les fournisseurs de soins	2
1.2.5	Incitation à la participation des patients tuberculeux et de leur communauté	2
1.2.6	Favoriser et promouvoir la recherche	3
1.3	Intégration de services diagnostiques et thérapeutiques aux programmes de lutte antituberculeuse	3
1.4	Causes de l'apparition des tuberculoses pharmacorésistantes	3
1.5	Prise en compte des sources de tuberculoses pharmacorésistantes	4
1.6	Ampleur de la problématique liée aux TB pharmacorésistantes	4
1.7	Prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes, Comité Feu Vert (GLC) et riposte mondiale à la TB-MR	7
Tableau 1.1	Causes de l'inadéquation du traitement antituberculeux	4

### 1.1 Objectives du chapitre

Le présent chapitre récapitule les connaissances essentielles sur l'émergence de la TB pharmacorésistante, son impact sur la santé publique, l'expérience acquise dans la prise en charge des patients ainsi que les stratégies destinées à faire face à la pharmacorésistance dans le cadre des programmes nationaux de lutte antituberculeuse.

### 1.2 Stratégie Halte à la tuberculose

Les objectifs de la stratégie Halte à la tuberculose sont de réduire considérablement la charge de la tuberculose d'ici 2015 conformément aux Objectifs du Millénaire pour le développement et aux cibles visées par le partenariat Halte à la tuberculose et de parvenir à réaliser des progrès majeurs dans la recherche et

le développement en vue d'éliminer la TB. La stratégie Halte à la tuberculose continue de mettre en avant les dispositions de base de la stratégie DOTS (voir chapitre 2 pour une description de l'application de la stratégie de base DOTS à la TB pharmacorésistante), mais intègre des composantes supplémentaires pour faire face aux nouveaux défis de la lutte antituberculeuse. La stratégie Halte à la tuberculose comprend six grandes composantes :

### 1.2.1 Poursuite de l'élargissement et de l'amélioration de la stratégie DOTS de haute qualité

- a. Engagement politique accompagné d'un financement accru et durable
- b. Détection des cas par des examens bactériologiques de qualité garantie
- c. Traitement standardisé sous surveillance et avec le concours du patient
- d. Système efficace de délivrance et de gestion des médicaments
- e. Système de surveillance et d'évaluation et mesure de l'impact

### 1.2.2 Prise en charge des difficultés associées à la co-infection TB/VIH, aux TB-MR, aux TB-UR et autres

par la mise en place d'activités TB/VIH en collaboration, la prévention et la maîtrise de la TB pharmacorésistante, y compris la TB-UR, et la gestion du cas des prisonniers, des réfugiés et d'autres groupes et situations à risque élevé.

### 1.2.3 Contribuer au renforcement du système de santé

à travers la collaboration avec d'autres programmes de soins de santé et les services généraux : mobilisation des moyens humains et financiers nécessaires à la mise en œuvre et à l'évaluation de l'impact de cette stratégie, partage et application à d'autres situations des succès obtenus en matière de lutte antituberculeuse.

### 1.2.4 Implication de tous les fournisseurs de soins,

y compris les prestataires publics, non gouvernementaux et privés, à travers un élargissement des approches de type mixte public/privé, visant à garantir le respect des normes internationales s'appliquant aux soins liés à la TB, cet effort se concentrant particulièrement sur les fournisseurs desservant les groupes les plus démunis et les plus vulnérables.

### 1.2.5 Incitation à la participation des patients tuberculeux et de leur communauté

à travers une plus vaste diffusion des soins antituberculeux dispensés au niveau communautaire et la génération d'une demande par une défense des intérêts, une communication et une mobilisation sociale adaptées au contexte.

### 1.2.6 Favoriser et promouvoir la recherche en vue d'améliorer le rendement du programme et de mettre au point de nouveaux médicaments, diagnostics et vaccins.

Les efforts axés sur l'augmentation des capacités de laboratoire (examen microscopique des frottis d'expectoration en premier lieu, puis mise en culture et tests de pharmacosensibilité [DST]) et l'utilisation de médicaments de qualité garantie dans l'ensemble des programmes sont deux aspects majeurs de cette approche globale de la lutte antituberculeuse.

## 1.3 Intégration de services diagnostiques et thérapeutiques aux programmes de lutte antituberculeuse

Il convient d'intégrer la détection et le traitement de toutes les formes de TB, y compris les formes pharmacorésistantes, aux programmes nationaux de lutte antituberculeuse. Dans le passé, de nombreuses autorités de santé publique affirmaient que les maigres ressources devaient être affectées prioritairement aux nouveaux patients présentant une TB pharmacosensible, le coût de détection et de traitement d'une telle maladie étant 10 à 100 fois inférieur à celui d'une TB-MR. Néanmoins, il s'est avéré faisable et efficace sur le plan économique de traiter toutes les formes de TB, et cela même dans les pays à revenu faible ou moyen. Les patients atteints de TB pharmacorésistante non traitée ou traitée de manière inappropriée sont une source permanente de transmission des souches résistantes et représentent des coûts et une mortalité supplémentaires pour l'avenir. Le cadre de prise en charge des TB pharmacorésistantes présenté dans ces principes directeurs peut être adapté à tous les programmes nationaux de lutte antituberculeuse et intégré à la stratégie DOTS de base.

## 1.4 Causes de l'apparition de TB pharmacorésistantes

Bien que ses causes soient microbiennes, cliniques et programmatiques, l'apparition d'une TB pharmacorésistante est essentiellement un phénomène d'origine humaine. D'un point de vue microbiologique, cette résistance est provoquée par une mutation génétique qui rend un médicament inefficace contre les bacilles mutants. D'un point de vue clinique et programmatique, un schéma thérapeutique inadapté ou mal administré permet à la souche pharmacorésistante de devenir une souche dominante chez un patient infecté par la TB. Le tableau 1.1 récapitule les causes courantes qui rendent un traitement inadéquat.

Une chimiothérapie courte administrée à des patients infectés par des souches pharmacorésistantes peut même provoquer un renforcement de la résistance au médicament utilisé. Ce phénomène a été appelé « effet amplificateur » de la chimiothérapie courte.

Le fait que la transmission de souches pharmacorésistantes établies se poursuive au sein d'une population est également à l'origine de nouveaux cas de TB pharmacorésistante.

TABEAU 1.1 Causes potentielles de l'inadéquation du traitement antituberculeux (1)

PRESTATAIRES DE SOINS : SCHEMAS THERAPEUTIQUES INADAPTES	MEDICAMENTS : ADMINISTRATION/QUALITE INAPPROPRIEE	PATIENTS : PRISE DE MEDICAMENT INSATISFAISANTE
Directives inappropriées Non-respect des directives Absence de directives Formation insuffisante Aucune surveillance du traitement Programmes de lutte antituberculeuse mal organisés ou insuffisamment financés	Qualité médiocre Indisponibilité de certains médicaments (rupture de stock ou interruption de la délivrance) Mauvaises conditions d'entreposage Posologie ou association inadaptée	Mauvaise observance du traitement (ou DOT insuffisant) Manque d'information Manque de moyens financiers (aucun traitement gratuit disponible) Absence de moyen de transport Effets indésirables Obstacles d'ordre social Mauvaise absorption Troubles liés à la toxicomanie

### 1.5 Prise en compte des sources de TB pharmacorésistantes

Toute génération durable de TB pharmacorésistantes doit être prise en compte d'urgence avant de lancer un quelconque programme de lutte antituberculeuse. L'approche de type cadre décrite dans ces principes directeurs peut aider à l'identification et à la réduction des sources de TB pharmacorésistantes. Les récentes flambées de TB hautement résistante soulignent l'importance de prévenir l'apparition de la résistance puisque la mortalité chez les patients infectés par des souches hautement résistantes atteint des taux alarmants.

Il convient de passer en revue les facteurs pouvant contribuer à l'apparition de nouveaux cas de pharmacorésistance (voir liste de facteurs potentiels au tableau 1.1). Un traitement de première intention bien administré aux cas sensibles constitue la meilleure façon de prévenir l'apparition d'une résistance acquise. Pour stopper la transmission primaire, il est essentiel d'identifier rapidement les TB pharmacorésistantes et d'administrer à un stade précoce de la maladie un schéma thérapeutique approprié (schéma thérapeutique de catégorie IV). L'intégration du traitement des TB pharmacorésistantes à la stratégie DOTS permet un effet de synergie dans l'élimination de toutes les sources potentielles de transmission de la TB.

### 1.6 Ampleur de la problématique liée aux TB pharmacorésistantes

L'incidence de pharmacorésistance a augmenté depuis l'introduction du premier traitement médicamenteux contre la tuberculose en 1943. Des cas de TB-MR sont apparus après la généralisation de l'emploi de la rifampicine à partir des années 1970. L'utilisation inadéquate de ces médicaments a alimenté la génération et la transmission subséquentes de souches de TB hautement résistantes appelées TB à bacilles ultrarésistants, ou TB-UR. Ces souches résistent à au moins une des fluoroquinolones et à un agent injectable en plus de l'isoniazide et de la rifampicine.

Les objectifs du Projet mondial OMS/UICTMR pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux sont de collecter des données sur la pharmacorésistance à l'aide d'une méthodologie standardisée afin de déterminer l'ampleur mondiale de la résistance à quatre antituberculeux de première intention : isoniazide, rifampicine, éthambutol et streptomycine (2). La méthodologie standard prévoit la constitution d'échantillons de patients représentatifs et de taille appropriée, la collecte des données selon une méthode standardisée, en faisant la distinction entre nouveaux cas et patients déjà traités, ainsi que la possibilité de pratiquer des tests de pharmacosensibilité (DST) de qualité garantie avec le soutien d'un réseau supranational de laboratoires de référence pour la TB.

Sur la base des données tirées du Projet mondial (3) disponibles à ce jour, les plus récentes données de 116 pays et environnements ont été pondérées en fonction de la population des régions évaluées, soit 2 509 545 cas de tuberculose, avec les résultats suivants : proportion de résistance pondérée en fonction de la population globale parmi les nouveaux cas : toute résistance 17,0 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 13,6–20,4), résistance à l'isoniazide 10,3 % (IC à 95 % : 8,4–12,1) et TB-MR 2,9 % (IC à 95 % : 2,2–3,6). Proportion de résistance pondérée en fonction de la population globale parmi les patients ayant déjà été traités : toute résistance 35,0 % (IC à 95 % : 24,1–45,8), résistance à l'isoniazide 27,7 % (IC à 95 % : 18,7–36,7), TB-MR 15,3 % (IC à 95 % : 9,6–21,1). Proportion de résistance pondérée en fonction de la population globale parmi tous les cas de tuberculose : toute résistance 20,0 % (IC à 95 % : 16,1–23,9), résistance à l'isoniazide 13,3 % (IC à 95 % : 10,9–15,8) et TB-MR 5,3 % (IC à 95 % : 3,9–6,6). Compte tenu des données sur la pharmacorésistance tirées des 116 pays et environnements participant à ce projet, ainsi que de neuf autres facteurs épidémiologiques, on estime à 489 139 (IC à 95 % : 455 093–614 215) le nombre de cas apparus en 2006. La Chine et l'Inde représentent à eux deux environ 50 % de la charge mondiale de la TB-MR, contre 7 % pour la Russie.

Les données de la plus récente période de collecte montraient des proportions considérablement plus élevées de résistance parmi les nouveaux cas comparativement à ce qu'avaient montré les rapports précédents, à savoir des taux de TB-MR allant de 16 % parmi les nouveaux cas à Donetsk, en Ukraine, à 19,4 % en Moldavie et à 22,3 % à Baku, en Azerbaïdjan. Les tendances de la TB-MR parmi les nouveaux cas dans les pays baltes semblent s'être stabilisées, mais on a signalé des augmentations significatives de deux oblates de Russie ayant communiqué des données.

La prévalence mondiale de TB pourrait être deux à trois fois supérieure à son incidence (4) puisque les patients atteints de TB-MR survivent souvent plusieurs années avant de succomber à la maladie (5).

On observe un lien étroit entre la pharmacorésistance et les antécédents de

traitement antituberculeux. Chez les patients déjà traités auparavant, la probabilité d'apparition d'une quelconque pharmacorésistance est plus de 4 fois supérieure et celle d'une TB-MR, plus de 10 fois supérieure à celle enregistrée chez des patients jamais traités. On a souvent relevé une relation entre la prévalence globale de la pharmacorésistance et le nombre de cas précédemment traités dans le pays. Parmi les pays supportant une forte charge de TB, la proportion de cas déjà traités représente 4,4 % à 26,9 % de l'ensemble des patients enregistrés dans les programmes DOTS. Dans les deux pays dans lesquels la charge de la TB est la plus lourde (Chine et Inde), les cas de retraitement représentent plus de 20 % du nombre de cas à frottis positif (6).

En 2006, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis et l'OMS ont effectué une enquête sur la pharmacorésistance afin de déterminer l'ampleur de la résistance aux antituberculeux de deuxième intention. S'appuyant sur le réseau supranational de laboratoires de référence de l'OMS/UICTMR, plus de 17 000 isolats provenant de 49 pays fait l'objet de DST à au moins trois classes d'antituberculeux de deuxième intention. Il ne s'agit pas de données basées sur la population puisque les DST aux antituberculeux de deuxième intention ne sont pas effectués systématiquement dans la plupart des pays. L'enquête a montré que de tous les isolats des 49 pays participants ayant été testés, 20 % étaient multirésistants et 2 %, ultrarésistants (7). Des souches de TB-UR ont été signalées dans toutes les régions du monde, jusqu'à 19 % des souches de TB-MR s'étant révélées ultrarésistantes, une proportion qui a plus de triplé dans certaines régions depuis 2000 (8). Dans la mesure du possible, ces principes directeurs recommandent d'effectuer des DST à une fluoroquinolone et aux agents injectables de seconde intention sur tous les isolats de TB-MR afin de définir la proportion de TB-UR parmi les isolats de TB-MR (voir chapitres 5 et 6).

En dépit du lien avec le traitement antérieur, les souches pharmacorésistantes, y compris de TB UR, se transmettent facilement et des flambées ont été signalées, souvent dans des populations ayant une forte prévalence d'infection par le VIH. Au cours d'une flambée de TB-UR au KwaZulu-Natal, la moitié des patients n'avaient jamais reçu de traitement antituberculeux (9). Le chevauchement des épidémies de VIH et de TB est significativement aggravé par la TB-UR puisque les flambées de tuberculose liées à ces souches semblent entraîner une mortalité plus élevée et plus rapide chez les patients infectés par le VIH. De telles souches constituent une menace sérieuse à la maîtrise de la tuberculose dans le monde, car elles sont difficiles à déceler dans ces environnements dans lesquels les ressources de laboratoire et les options thérapeutiques sont très limitées.

### 1.7 Prise en charge des TB pharmacorésistantes, Comité Feu Vert (GLC) et riposte mondiale à la TB pharmacorésistante

Le Groupe de travail sur l'Initiative DOTS-Plus pour la prise en charge de la TB-MR (actuellement appelé Groupe de travail sur la TB-MR) a été mis en place en 1999 pour encadrer l'effort mondial de lutte contre la TB-MR. Ce groupe de travail, qui dépend du Partenariat Halte à la tuberculose, a constitué en 2000 le Comité Feu Vert (Green Ligth Committee, GLC) en vue d'apporter une assistance technique aux programmes DOTS, de promouvoir un usage rationnel des antituberculeux de deuxième intention dans le monde entier et d'améliorer l'accès à des antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie et à un prix préférentiel. La TB pharmacorésistante émergeant comme une menace croissante pour les programmes DOTS, les nouvelles recommandations formulées dans cette mise à jour des principes directeurs doivent être intégrées aux activités nationales normales de lutte antituberculeuse.

Le GLC a mis au point un mécanisme permettant d'aider les pays à adapter le cadre décrit dans les présents principes directeurs au contexte propre à chaque pays. Les pays satisfaisant aux exigences de ce cadre, dans lesquels la stratégie DOTS est déjà bien implantée et qui disposent d'un plan solide pour la prise en charge des TB pharmacorésistantes peuvent bénéficier d'antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie et à un prix préférentiel. Le GLC propose également une assistance technique avant la mise en œuvre des programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes et assure le suivi des projets approuvés<sup>6</sup>.

Un programme DOTS pleinement opérationnel est la condition *sine qua non* à l'obtention de l'approbation du GLC et le maintien de son aide. L'expérience a montré que la mise en œuvre d'un programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes renforçait considérablement les résultats globaux de la lutte contre la TB à bacilles sensibles comme à bacilles résistants (10).

Pour lutter à l'échelle mondiale contre les TB pharmacorésistantes, l'OMS et ses partenaires recommandent d'intégrer la prise en charge de ces formes de TB aux services essentiels de lutte antituberculeuse et d'accroître leur traitement aussi rapidement que les moyens humains, financiers et techniques le permettent.

<sup>6</sup> Pour plus d'information sur les services assurés par le Comité Feu Vert et les moyens de prendre contact avec ce comité pour solliciter un soutien technique ou un accès à des antituberculeux de seconde intention de qualité garantie à un prix préférentiel, consulter le site Internet du Comité Feu Vert : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_CDS\\_TB\\_2000.283\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_TB_2000.283_fre.pdf).



## Références

1. Lambregts-van Wezenbeek CSB, Veen J. Control of drug-resistant tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease* 1995;76:455–459.
2. *Interim recommendations for the surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/CDS/TB/2007.385).
3. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002–2007*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
4. Blower SM, Chou T. Modeling the emergence of the “hot zones”: tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nature Medicine* 2004;10(10):1111–1116.
5. Migliori GB *et al.* Frequency of recurrence among MDR-TB cases “successfully” treated with standardized short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2002;6(10):858–864.
6. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.393).
7. *The Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007–2008*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.387).
8. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006, 55(11):301–305.
9. Gandhi NR *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368(9547):1575–1580.
10. Kim JY *et al.* From multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift. *Tuberculosis* 2003;83:59–65.

## CHAPITRE 2

# Cadre pour une lutte efficace contre les tuberculoses pharmacorésistantes

2.1	Objectifs du chapitre	9
2.2	Cadre DOTS adapté à la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes	10
2.2.1	Engagement durable des autorités	10
2.2.2	Stratégie rationnelle de dépistage comprenant un diagnostic précis et rapide par une mise en culture et des DST de qualité garantie	10
2.2.3	Stratégies de traitement appropriées faisant appel à des antituberculeux de deuxième intention dans des conditions convenables de prise en charge	11
2.2.4	Approvisionnement ininterrompu en antituberculeux de qualité garantie	12
2.2.5	Système standardisé d'enregistrement et de notification	12
2.3	Plan pour une intégration appropriée de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux	13
2.4	Résumé	13
Encadré 2.1	Étapes clés de l'intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux de lutte antituberculeuse	14
Encadré 2.2	Liste des variables à prendre en compte dans l'évaluation des besoins pour l'intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux de lutte antituberculeuse	14
Encadré 2.3	Cinq composantes du cadre DOTS relativement à la TB pharmacorésistante	15

### 2.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit les cinq composantes essentielles de l'approche-cadre DOTS préconisée pour les TB pharmacorésistantes. Il expose également une démarche systématique pour adapter ces composantes à la situation locale, prévoyant notamment leur intégration dans un programme national de lutte antituberculeuse de type DOTS.

## 2.2 Cadre DOTS adapté à la prise en charge des TB pharmacorésistantes

Ce cadre pour la TB pharmacorésistante s'organise autour des cinq composantes de la stratégie DOTS, car les principes sous-jacents restent identiques (1–2) :

- a. Engagement durable des autorités
- b. Stratégie rationnelle de dépistage comprenant un diagnostic précis et rapide par une mise en culture et des DST de qualité garantie
- c. Stratégies de traitement appropriées faisant appel à des antituberculeux de deuxième intention dans des conditions convenables de prise en charge
- d. Approvisionnement ininterrompu en antituberculeux de qualité garantie
- e. Système standardisé d'enregistrement et de notification

Chacune de ces composantes fait intervenir des opérations plus complexes et plus coûteuses que celles mises en œuvre pour lutter contre les TB à bacilles sensibles. Cependant, le fait de prendre en charge les TB pharmacorésistantes renforce généralement les résultats du programme national de lutte antituberculeuse.

### 2.2.1 Engagement durable des autorités

Un engagement durable des autorités est essentiel pour la mise en place et le maintien des quatre autres composantes. Il suppose à la fois un investissement et un encadrement à long terme pour garantir un environnement approprié à l'intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux de lutte antituberculeuse. On entend par environnement approprié notamment des infrastructures adéquates, la constitution et le maintien de moyens humains, la coopération entre les organismes, la promulgation des lois nécessaires, des politiques de lutte antituberculeuse permettant une mise en œuvre rationnelle du programme et un accès plus facile à des antituberculeux de qualité garantie. Il faut en outre renforcer le programme national de lutte antituberculeuse dans l'optique de prévenir l'apparition de cas supplémentaires de TB-MR et de TB UR.

### 2.2.2 Stratégie rationnelle de dépistage comprenant un diagnostic précis et rapide par une mise en culture et des DST de qualité garantie

La possibilité d'un diagnostic précis et rapide constitue la pierre angulaire d'un solide programme national de lutte antituberculeuse. Avant de pouvoir traiter avec efficacité les TB pharmacorésistantes, il faut d'abord les diagnostiquer correctement. Les stratégies de dépistage peuvent dépendre de la situation épidémiologique et des capacités locales. Dans certains pays, tous les patients tuberculeux font l'objet d'une mise en culture et de DST. Dans la plupart des pays cependant, ces tests ne sont réalisés que pour les patients présentant un risque accru de TB pharmacorésistante (les stratégies de sélection des groupes

à risque à tester sont évoquées au chapitre 5). Dans les régions où la TB-UR menace la maîtrise de la tuberculose, les laboratoires doivent s'équiper en vue de pouvoir réaliser les DST aux agents injectables de seconde intention et aux fluoroquinolones de façon à pouvoir diagnostiquer la TB UR.

Il est indispensable de pouvoir faire pratiquer une mise en culture et des DST de qualité garantie. La préparation de cultures non viables, la contamination des cultures et le manque de fiabilité de certains DST ont des conséquences graves à la fois pour les patients en tant qu'individus et pour le programme de lutte antituberculeuse dans son ensemble. Il convient donc de mettre en place un contrôle de la qualité interne et un système d'assurance de la qualité externe, prévoyant notamment un lien avec un laboratoire de référence reconnu qui se chargera des essais d'aptitude, par exemple un des laboratoires de référence supranationaux de l'OMS pour la tuberculose.

### 2.2.3 Stratégies de traitement appropriées faisant appel à des antituberculeux de deuxième intention dans des conditions convenables de prise en charge

Une stratégie de traitement appropriée se compose d'une méthode rationnelle de conception de schémas thérapeutiques optimaux, d'une approche axée sur le patient pour la délivrance de schémas sous surveillance directe et d'un plan de suivi et de prise en charge des effets indésirables aux médicaments. La conception d'un schéma thérapeutique optimal exige des compétences professionnelles pour prendre simultanément en compte plusieurs facteurs, dont :

- des données de surveillance de la pharmacorésistance (DRS) représentatives de groupes locaux bien définis de patients tuberculeux, faisant la distinction entre les nouveaux cas et les différents types de cas de retraitement;
- les antécédents d'usage d'antituberculeux dans le pays et chez le patient concerné;
- la disponibilité d'une gamme spécifique d'antituberculeux de deuxième intention;
- la disponibilité de DST pour les antituberculeux de première intention et ceux de seconde intention sélectionnés;
- des options fiables pour la délivrance du traitement sous surveillance directe (DOT) sur une durée allant jusqu'à deux ans;
- la prise en charge des patients co-infectés par le VIH;
- la mise en place de politiques adéquates de lutte contre les infections.

L'application d'un schéma thérapeutique standardisé à certains groupes de patients peut être préférable à celle de schémas individualisés dans certains pays, tandis que pour d'autres, l'individualisation des schémas peut constituer la meilleure solution.

Outre la gravité de la maladie, plusieurs facteurs peuvent conditionner le choix entre l'hospitalisation et le traitement ambulatoire. Parmi ces facteurs, on peut mentionner la disponibilité de lits d'hôpitaux bénéficiant de mesures

de lutte anti-infectieuse permettant de prévenir la transmission nosocomiale de la maladie, de personnel formé dans les hôpitaux et les dispensaires pour administrer les traitements et prendre en charge les effets indésirables aux médicaments et d'un réseau de soutien social pour faciliter l'observance du traitement ambulatoire, ainsi que la présence d'autres affections cliniques ou de problèmes sociaux chez les patients.

#### 2.2.4 Approvisionnement ininterrompu en antituberculeux de qualité garantie

La gestion des antituberculeux de deuxième intention est complexe, notamment lorsqu'on applique des schémas thérapeutiques individualisés. Les effets indésirables, les retards dans l'obtention des résultats de DST et les réponses insatisfaisantes au traitement entraînent fréquemment des changements de médicament. En outre, la plupart des antituberculeux de deuxième intention ont une durée de conservation limitée, la production mondiale de médicaments de qualité garantie est limitée et l'enregistrement d'un antituberculeux peut être un processus long et coûteux, qui n'apparaît pas toujours intéressant aux yeux des fabricants. Les étapes permettant d'assurer un approvisionnement ininterrompu en médicament doivent débiter six mois, voire plus, avant la manifestation des besoins anticipés et ces besoins doivent être estimés avec la plus grande précision possible. Les pays ne doivent utiliser que des médicaments dont la qualité est garantie par une autorité de réglementation pharmaceutique sérieuse et reconnue par l'OMS, un programme de préqualification de l'OMS ou des médicaments qui répondent aux normes de BPF de l'OMS.

#### 2.2.5 Système standardisé d'enregistrement et de notification

Parmi les spécificités des programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes figure un système d'enregistrement utilisant des catégories répondant à des définitions différentes pour l'enregistrement des patients, les résultats des cultures et des DST, ainsi que le suivi de l'administration du traitement et de la réponse à ce traitement pendant 24 mois. L'analyse de cohorte prend en compte des indicateurs provisoires et les résultats thérapeutiques après deux ans ou plus ainsi que l'issue du traitement par schéma thérapeutique et les résultats des DST. La série de groupes d'enregistrement des cas et de définitions de l'issue du traitement pour la TB-MR utilisée dans ces principes directeurs (chapitre 4) a été mise au point dans le cadre d'un processus faisant intervenir le Groupe de travail sur la stratégie DOTS-Plus pour la prise en charge de la TB-MR (3) du Département Halte à la TB. Elle peut servir à la conduite des analyses de cohorte selon la stratégie DOTS. Ce système d'enregistrement et de notification entièrement revu (voir chapitre 18) est essentiel pour l'évaluation des performances du programme et de l'efficacité du traitement.

### **2.3 Plan pour une intégration appropriée de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux**

La prise en charge des TB pharmacorésistantes doit être pleinement intégrée au programme national de lutte antituberculeuse. Les difficultés qu'implique cette intégration ne doivent pas être sous estimées. Néanmoins, la complexité du processus ne doit pas dissuader les programmes de prendre les mesures nécessaires pour permettre à l'ensemble des patients atteints de TB pharmacorésistante d'accéder à un traitement pouvant leur sauver la vie. Si un grand nombre des cas de TB pharmacorésistante sont traités par le secteur privé, cette intégration peut être facilitée par des approches de type PPM (mixte public/privé). L'encadré 2.1 présente les trois étapes clés dans l'intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes.

L'aspect le plus important est la volonté des pouvoirs publics d'offrir un traitement rationnel aux patients atteints de tuberculose pharmacorésistante dans le cadre d'un programme national de lutte antituberculeuse bien conçu. Une fois la volonté des pouvoirs publics confirmée, il convient de procéder à une évaluation des besoins. L'encadré 2.2 recense les variables les plus pertinentes à prendre en compte.

L'évaluation des besoins facilitera la conception et la mise en œuvre d'un plan pour combler les lacunes du système de soins de santé, tant du point de vue des infrastructures que du fonctionnement. Une fois les infrastructures en place et les fonctions essentielles, comme un laboratoire spécialisé dans la TB assurant des prestations de qualité garantie, opérationnelles, il est possible de procéder à l'intégration par étapes des activités de lutte contre les TB pharmacorésistantes dans le programme national de lutte antituberculeuse. Une intégration par étapes signifie de commencer prioritairement par les districts ou les zones administratives où l'intégration a le plus de chance de réussir.

La conception et la mise en œuvre d'un programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes peuvent varier d'un pays à l'autre ou au sein d'un même pays en fonction des besoins locaux et des ressources disponibles. Malgré la gamme étendue de stratégies acceptables, les exigences essentielles telles que celles portant sur les laboratoires chargés d'assurer un diagnostic et un suivi de la réponse au traitement de qualité garantie, l'administration du DOT et l'utilisation d'antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie, doivent être satisfaites dans toutes les conditions pour s'assurer d'une prise en charge correcte des cas et prévenir l'émergence d'une résistance aux antituberculeux de deuxième intention.

### **2.4 Résumé**

Le cadre DOTS de prise en charge des TB pharmacorésistantes récapitulé dans l'encadré 2.3 comprend cinq composantes essentielles, qui forment la

base de tout programme national de lutte antituberculeuse couvrant la détection et le traitement des TB pharmacorésistantes.

#### **ENCADRÉ 2.1**

##### **Étapes clés de l'intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux de lutte antituberculeuse**

1. Évaluation de la volonté des pouvoirs publics d'offrir un traitement rationnel aux patients atteints de TB pharmacorésistante
2. Évaluation des besoins en matière d'activités de lutte contre les TB pharmacorésistantes
3. Conception et mise en œuvre d'un plan de prise en charge des TB pharmacorésistantes et intégration par étapes de ce plan dans le programme national de lutte antituberculeuse.

#### **ENCADRÉ 2.2**

##### **Liste des variables à prendre en compte dans l'évaluation des besoins pour l'intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les programmes nationaux de lutte antituberculeuse**

- Ampleur et distribution des TB pharmacorésistantes
- Profils de pharmacorésistance prévalents
- Options de dépistage
- Infrastructures du système de soins de santé déjà en place
- Capacité de laboratoire disponible
- Ressources à disposition pour le DOT sur une durée prolongée
- Politique de lutte anti-infectieuse en place et disponibilité d'un financement adéquat pour ces mesures
- Disponibilité de ressources financières
- Normes de qualité du réseau de laboratoires
- Disponibilité de ressources humaines
- Besoins en matière de formation
- Cadre juridique existant pour la gestion des antituberculeux de deuxième intention
- Besoins en matière d'assistance technique externe

**ENCADRÉ 2.3 LES CINQ COMPOSANTES DE LA STRATÉGIE DOTS APPLIQUÉE AUX TB PHARMACORÉSISTANTES**

- 1. Engagement durable des pouvoirs publics**
  - Prise en compte des facteurs conduisant à l'émergence de la TB-MR
  - Investissement sur une longue durée de personnel et de ressources
  - Coordination des efforts entre les communautés, les gouvernements locaux et les organisations internationales
  - Bon fonctionnement du programme DOTS
- 2. Stratégie de dépistage appropriée comprenant une mise en culture et des tests de pharmacosensibilité (DST) de qualité garantie**
  - Tri rationnel des patients avant de les soumettre aux DST et au programme de lutte contre les TB pharmacorésistants
  - Relation avec le laboratoire de référence supranational pour la tuberculose
- 3. Stratégies de traitement appropriées faisant appel à des antituberculeux de deuxième intention dans des conditions convenables de prise en charge des patients**
  - Conception rationnelle du traitement (sur la base de données factuelles)
  - DOT
  - Surveillance et prise en charge des effets indésirables
  - Formation adéquate des ressources humaines
- 4. Approvisionnement ininterrompu en antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie**
- 5. Système d'enregistrement et de notification conçu pour les programmes de lutte contre les TB pharmacorésistants et permettant une évaluation des performances et des résultats thérapeutiques**

## Références

1. *Le traitement de la tuberculose : Principes à l'intention des programmes nationaux*. 3<sup>e</sup> éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *Stratégie DOTS : un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).
3. Laserson KF *et al.* Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(6):640–645.



## CHAPITRE 3

# Engagement des pouvoirs publics et coordination

---

3.1	Objectifs du chapitre	16
3.2	Considérations générales	16
3.3	Engagement des pouvoirs publics	17
3.3.1	Soutien économique suffisant	17
3.3.2	Documents réglementaires et opérationnels	17
3.4	Coordination	19
3.5	Liste type proposée	20
Encadré 3.1	Composantes proposées du manuel de lutte contre les TB pharmacodépendantes	18
Encadré 3.2	Liste type récapitulative à l'intention des administrateurs de programme de lutte contre les TB pharmacodépendantes	20

---

### 3.1 Objectifs du chapitre

L'engagement durable des pouvoirs publics est une condition préalable dans la lutte contre les TB pharmacorésistantes. Le présent chapitre examine comment cet engagement peut se transposer en mesures pratiques appuyant tous les volets du cadre de la lutte contre les TB pharmacorésistantes et leurs implications pratiques pour les programmes nationaux de lutte antituberculeuse. Il expose les principaux aspects de cet engagement et fournit une liste de contrôle à l'intention des administrateurs de programmes.

### 3.2 Considérations générales

Un engagement et un encadrement durables de la part des pouvoirs publics constituent l'assise de tout solide programme de lutte antituberculeuse. Le contexte juridique et réglementaire conditionne les possibilités, tout comme la structure et les politiques, des programmes nationaux de lutte contre la TB à bacilles sensibles et pharmacorésistants. Cet engagement s'exprime à travers un soutien financier suffisant et la mise à disposition d'infrastructures appropriées, notamment des installations et du personnel formé. La coordination entre les différentes composantes des programmes sanitaires publics et privés et les organisations est déterminante pour le succès de la mise en œuvre du

programme. Une planification et un soutien à long terme des pouvoirs publics sont nécessaires pour former de manière satisfaisante et retenir le personnel médical et de santé publique nécessaire.

### 3.3 Engagement des pouvoirs publics

L'engagement des pouvoirs publics doit s'exprimer à tous les stades du processus d'intervention sanitaire, depuis la planification jusqu'à l'évaluation, en passant par la mise en œuvre et le suivi. Un soutien doit être sollicité auprès de diverses autorités, dont les ministères gouvernementaux et les départements régionaux chargés de lutter contre la tuberculose, les organisations non gouvernementales et le secteur privé, l'industrie pharmaceutique, les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, les associations professionnelles du secteur médical et la communauté des donateurs. Cet engagement prend la forme de ressources financières et humaines, de formations, de documents juridiques et réglementaires, d'infrastructures et d'une coordination de tous les acteurs impliqués dans l'ensemble des volets du cadre de lutte contre les TB pharmacorésistantes.

#### 3.3.1 Soutien économique suffisant

Le budget du programme national de lutte antituberculeuse doit être suffisant pour constituer et retenir une main-d'œuvre adéquate qui manifeste de l'intérêt et des compétences relativement aux TB pharmacorésistantes, sans pour autant affaiblir les ressources humaines dont dispose le programme national dans son ensemble. Il convient également d'apporter les ressources financières nécessaires au soutien du cadre. Aucune barrière financière ne doit s'opposer à l'accès des patients à des soins adaptés au traitement des TB pharmacorésistantes. Les besoins en ressources humaines sont examinés au chapitre 16.

#### 3.3.2 Documents réglementaires et opérationnels

Avant qu'un programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes ne soit lancé, les autorités nationales et régionales doivent élaborer des politiques qui serviront de base à tout soutien ultérieur sur le plan juridique, administratif ou technique, nécessaire à l'instauration, à la mise en œuvre ou au suivi du programme. Le ou les documents réglementaires devront traiter des modalités d'intégration du programme anti-TB-R au programme national de lutte antituberculeuse. Voici quelques exemples d'utilisation des documents réglementaires et opérationnels :

- Il est possible d'élaborer une législation destinée à garantir un enregistrement convenable des cas, ainsi que la disponibilité, la qualité, l'innocuité et la distribution des antituberculeux de deuxième intention (il est fréquent qu'un contrôle strict des antituberculeux de deuxième intention ne soit praticable qu'après la mise en place du programme visant à fournir des médicaments de qualité garantie gratuits aux patients).

- Il est possible de constituer un groupe directeur ou un comité d'experts de niveau local qui se réunira périodiquement pour délibérer du cas de patients particuliers et gérer les difficultés programmatiques.
- Un protocole d'entente délimitant les responsabilités et les modalités de financement est souvent nécessaire si plusieurs organismes sont impliqués. Dans les pays où les programmes font intervenir différents ministères ou départements (y compris, par exemple, le système carcéral ou celui de sécurité sociale), un accord interministériel ou interdépartemental, codifiant le mécanisme de coordination des services de diagnostic et de traitement de la TB, doit être signé entre l'ensemble des autorités.
- Un manuel d'application du programme peut être utile à la diffusion des protocoles opérationnels et cliniques pour en garantir la cohérence. Il doit faire l'objet d'une approbation officielle par les autorités compétentes. Ce manuel décrira les protocoles de traitement, définira les responsabilités des différents fournisseurs de soins de santé et déterminera les moyens humains nécessaires. Il définira de façon spécifique les modalités de diagnostic, d'enregistrement, de notification, de traitement et de suivi des patients ainsi que celles de suivi et d'évaluation du programme. Les points à traiter dans le manuel du programme sont exposés dans le cadre 3.1.

### ENCADRÉ 3.1 COMPOSANTES PROPOSÉES DU MANUEL DE LUTTE CONTRE LES TB PHARMACORÉSISTANTES

- Information générale sur le programme DOTS et l'intégration à ce programme du traitement des TB pharmacorésistants
- Organisation et gestion du programme de lutte contre les TB pharmacorésistants
- Détection, diagnostic et classification des cas de TB pharmacorésistante et exigences portant sur la notification de ces cas
- Organisation du réseau de laboratoires et notamment procédures de contrôle de la qualité pour les laboratoires assurant les mises en culture et les DST
- Schémas thérapeutiques pour les TB pharmacorésistants
- Prise en charge des effets indésirables provoqués par les antituberculeux
- Prise en charge des TB pharmacorésistants dans des populations ou des situations particulières (notamment les enfants, les femmes enceintes ou qui allaitent; les cas de diabète sucré, d'infection par le VIH ou d'insuffisance rénale ou hépatique; les personnes âgées; les alcooliques et les toxicomanes; les prisonniers)
- Système de prise en charge des cas, y compris le DOT, la transition vers les soins ambulatoires, l'aide aux patients et le suivi des interruptions et des abandons de traitement
- Normes pour l'évaluation et la surveillance des traitements et du projet global
- Plan de lutte anti-infectieuse dans les établissements de soins de santé et autres méthodes pour prévenir la transmission des TB pharmacorésistants

### 3.4 Coordination

La coordination doit prendre en compte les contributions de l'ensemble des acteurs, des organisations et des partenaires extérieurs, comme indiqué ci-après :

- **Programme national de lutte antituberculeuse.** Ce programme constitue l'organe central de coordination des activités prévues par le cadre stratégique. L'affectation des ressources nécessaires, notamment celles destinées à une solide équipe centrale d'encadrement, permet de garantir la mise en place de tous les volets, de l'achat des antituberculeux de deuxième intention à la mise en œuvre et au suivi appropriés du programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes. Si besoin est, le programme national peut conclure des partenariats avec tous les fournisseurs de soins de santé concernés.
- **Système de santé local.** Les programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes doivent être adaptés aux infrastructures locales. La structure organisationnelle spécifique peut varier fortement d'un pays à l'autre en fonction du mode de dispensation des soins de santé. Les transferts entre les hôpitaux et les services de soins ambulatoires ou les centres de DOT exigent de l'attention, une planification par avance et une bonne communication. Compte tenu du type de soins nécessaires pendant le traitement des patients atteints de TB pharmacorésistante, on fait souvent appel à une équipe de soignants comprenant des médecins, du personnel infirmier et des travailleurs sociaux.
- **Au niveau communautaire.** L'implication de la communauté et la communication avec ses dirigeants peuvent faciliter grandement la mise en œuvre du traitement et répondre à des besoins que les services médicaux ne peuvent satisfaire seuls. L'éducation de la communauté, son implication et son organisation autour des problèmes associés à la TB peuvent favoriser un sentiment d'appropriation communautaire des programmes de lutte et une diminution du stigmate lié à cette maladie. Dans certains cas, les communautés ont contribué à répondre provisoirement aux besoins des patients, notamment en leur offrant le DOT, des aliments ou un logement. Les agents de santé communautaires jouent souvent un rôle essentiel dans les soins ambulatoires aux patients atteints de TB pharmacorésistante.
- **Coordination avec les prisons** (1). La transmission de la TB au sein des prisons est une importante source de propagation de TB pharmacorésistante dans certains pays et l'application de mesures de lutte anti-infectieuse peut en réduire substantiellement l'incidence. Dans bien des cas, les détenus sont libérés avant la fin de leur traitement. Une coordination et une communication étroites avec le programme de lutte antituberculeuse destiné aux citoyens ordinaires, une planification préalable, un soutien social ciblé et des procédures spécifiques pour le transfert de la prise en charge médicale contribueront à garantir que le patient termine son traitement après sa sortie de prison.

- **Ensemble des prestataires de soins (tant publics que privés) (2).** Dans certains pays, ce sont des praticiens privés qui assurent la prise en charge de la plupart des cas de TB pharmacorésistante. Dans ce contexte, il importe d'impliquer le secteur privé dans la conception et les aspects techniques du programme. Nombre de programmes mixtes publics/privés (PPM) ont prouvé qu'ils pouvaient coopérer d'une manière efficace et mutuellement bénéfique (3). Au sein des systèmes de type PPM, les transferts de patients et d'information s'opèrent dans les deux directions. Il est possible, par exemple, que les prestataires privés soient dédommagés de manière acceptable par l'intermédiaire de systèmes négociés de remboursement et que le système de santé public assure l'administration du DOT dans les dispensaires ou la communauté ainsi que l'enregistrement des patients et de l'issue de leur traitement. Des interventions de type PPM analogues peuvent être mises en place pour traiter les TB pharmacorésistantes, mais elles exigent une coordination parfaite. Le système de santé public peut aussi participer à la formation sur les lignes directrices nationales relatives à la TB pharmacorésistante.
- **Au niveau international.** L'apport d'un soutien technique international par le biais de l'OMS, du Comité GLC, de laboratoires de référence supranationaux pour la tuberculose et d'autres agences spécialisées est recommandé. Le programme national de lutte antituberculeuse doit établir et diriger un organe interorganisations chargé de répartir clairement les tâches et les responsabilités.

### 3.5 Liste type proposée

Dès la phase initiale de planification, les pouvoirs publics doivent examiner tous les aspects de leur engagement, dont la mise en place d'un soutien financier approprié, d'un environnement réglementaire propice, de ressources humaines suffisantes, d'infrastructures physiques adéquates et d'une bonne coordination. En outre, une stratégie de communication devra être établie pour garantir une diffusion efficace de l'information du niveau central de l'organisation en direction des niveaux périphériques et le retour vers ce centre de rapports en provenance des unités périphériques. L'encadré 3.2 présente une liste type à l'intention des administrateurs de programme, qui récapitule les volets principaux d'un programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes.

#### ENCADRÉ 3.2 LISTE TYPE RÉCAPITULATIVE À L'INTENTION DES ADMINISTRATEURS DE PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LES TB PHARMACORÉSISTANTES

##### Prévention

- ☐ Mise en place rationnelle du programme DOTS
- ☐ Mise en place de mesure de lutte anti-infectieuse dans tous les lieux où sera traitée la TB pharmacorésistante
- ☐ Suivi des contacts des cas avérés de TB pharmacorésistante

### Laboratoire

- ☐ Test et entretien de l'équipement
- ☐ Mise en place de mesures de sécurité biologique
- ☐ Approvisionnement en réactifs
- ☐ Système de supervision et d'assurance de la qualité (en relation avec un laboratoire de référence supranational pour la TB)
- ☐ Système de notification des résultats au centre de traitement
- ☐ Existence d'un laboratoire assurant une surveillance de l'ionogramme, de la créatinine, de la lipase, de la fonction thyroïdienne et des enzymes hépatiques et de l'hématocrite
- ☐ Disponibilité de services de dépistage sur place du VIH, de conseil et d'orientation
- ☐ Tests de grossesse

### Soins dispensés aux patients

- ☐ Recours aux conseils d'experts ou mise en place d'un groupe directeur
- ☐ Capacité et effectifs qualifiés suffisants pour le centre de santé assurant l'administration du DOT et le soutien aux patients du centre
- ☐ Mise en place du DOT et plan de suivi des patients
- ☐ Système de détection et de traitement des effets indésirables, notamment par des médicaments appropriés
- ☐ Soutien aux patients et aux familles en vue d'améliorer l'observance du traitement, sous la forme par exemple de groupe de soutien, de conseils psychologiques, d'allocation de transport et de paniers alimentaires
- ☐ Éducation sur le plan médical des patients, de leur famille et de la communauté, notamment pour diminuer le stigmate associé à la maladie

### Stratégie programmatique

- ☐ Intégration au programme DOTS
- ☐ Identification et élimination des sources de TB pharmacorésistante
- ☐ Acceptation de la législation concernant les protocoles de traitement
- ☐ Publication et diffusion du manuel du projet
- ☐ Acceptation des critères de priorité pour la prise en charge des patients sur les listes d'attente
- ☐ Spécification et fonction du lieu où sont dispensés les soins (hôpital ou service de soins ambulatoires)
- ☐ Intégration des services de prise en charge de la TB-MR et des soins aux patients infectés par le VIH
- ☐ Intégration de tous les fournisseurs de soins de santé au programme de lutte contre les TB pharmacorésistants

### Références

1. Bone A et al. *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.281).
2. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions and emerging policy framework*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.285).
3. *Towards scaling up. Report of the Third Meeting of the PPM Subgroup for DOTS Expansion*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/CDS/TB/2005.356).

## CHAPITRE 4

# Définitions : Enregistrement des cas, bactériologie et résultats thérapeutiques

4.1	Objectifs du chapitre	22
4.2	Définitions générales de la pharmacorésistance et diagnostic de catégorie IV	23
4.3	Siège de la TB pharmacorésistante (pulmonaire ou extrapulmonaire)	23
4.4	Bactériologie et conversion des expectorations	24
4.5	Enregistrement dans le groupe de catégorie IV d'après les antécédents de traitement antituberculeux	25
4.6	Définitions des résultats du traitement pour la catégorie IV	27
4.7	Analyse de cohorte	28
Encadré 4.1	Conseils utiles pour l'enregistrement et définitions	29

### 4.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre spécifie la définition des cas, les catégories d'enregistrement des patients, les termes utilisés en bactériologie, la définition des issues du traitement et les procédures d'analyse de cohorte appliquées aux patients répondant aux critères de la catégorie IV de l'OMS<sup>7</sup>. Il s'agit d'une prolongation du système d'information DOTS de base (1, 2).

Les catégories, définitions et procédures spécifiées dans ce chapitre faciliteront les opérations suivantes :

- enregistrement standardisé des patients et notification des cas,
- administration des schémas thérapeutiques appropriés,

<sup>7</sup> *Le traitement de la tuberculose : Principes à l'intention des programmes nationaux* (1) recommande des schémas thérapeutiques en fonction des différentes catégories de diagnostic de TB. Ces catégories diagnostiques sont les suivantes :

Catégorie I – Nouveaux cas à frottis positifs; nouveaux cas de tuberculose pulmonaire (TBP) à frottis négatif avec lésions parenchymateuses étendues ; Grave infection à VIH concomitante ou formes sévères de TB extrapulmonaire.

Catégorie II – Cas de TBP à frottis positif précédemment traités : rechute; traitement après interruption; échecs thérapeutiques.

Catégorie III – Nouveaux cas de TBP à frottis négatif (autres que ceux de la catégorie I); formes de TB extrapulmonaire sans caractère de gravité.

Catégorie IV – Cas de TB chronique (à frottis positif après retraitement sous surveillance); TB-MR avérée ou suspectée.

- évaluation des cas en fonction du siège de la maladie, des résultats bactériologiques et des antécédents de traitement,
- étude de cohorte portant sur les patients enregistrés dans la catégorie IV et les résultats du traitement de catégorie IV.

## 4.2 Définitions générales de la pharmacorésistance et diagnostic de catégorie IV

La TB pharmacorésistante est **confirmée** par des tests de laboratoire montrant que les isolats infectieux de *Mycobacterium tuberculosis* se développent *in vitro* en présence d'un ou de plusieurs antituberculeux (pour plus d'information sur les exigences de laboratoire, se reporter au chapitre 6). Quatre catégories différentes de pharmacorésistance ont été établies :

- **Monorésistance** : résistance à un antituberculeux.
- **Polyrésistance** : résistance à plus d'un antituberculeux autre que l'isoniazide et la rifampicine.
- **Multirésistance** : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine.
- **Ultrarésistance** : résistance à une fluoroquinolone quelle qu'elle soit et à au moins un des trois agents injectables de deuxième intention (capréomycine, kanamycine et amikacine) en plus d'une multirésistance.

La **catégorie diagnostique IV** comprend des patients présentant :

- Une **TB-MR établie**.
- Une **TB-MR suspectée**. Exige que les autorités sanitaires pertinentes (comme un comité d'examen) recommandent que le patient reçoive un traitement de catégorie IV. Les patients peuvent être inscrits dans le Registre de la catégorie IV et commencer un traitement de catégorie IV avant que la TB-MR soit confirmée **uniquement** si les DST représentatifs ou d'autres données épidémiologiques indiquent une très forte probabilité de TB-MR (voir chapitre 5).
- Une **TB à bacilles polyrésistants**. Certains cas de TB à bacilles polyrésistants exigeront des traitements de catégorie IV. Ces patients ont besoin d'un traitement prolongé (18 mois ou plus) par des antituberculeux de première intention associés à deux agents de seconde intention ou plus (voir chapitre 8, tableau 8.1) et doivent être inscrits au Registre de la catégorie IV. (La plupart des programmes choisissent de consigner dans le registre de la tuberculose du district les cas à bacilles mono et multirésistants n'exigeant pas de médicament de première intention ou n'exigeant qu'un médicament de seconde intention).

## 4.3 Siège de la TB pharmacorésistante (pulmonaire ou extrapulmonaire)

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



- **TB pulmonaire.** Forme de tuberculose touchant uniquement le parenchyme pulmonaire.
- **TB extrapulmonaire.** Forme de tuberculose touchant des organes autres que les poumons, par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, les voies génito-urinaires, la peau, les articulations et les os ou les méninges. La lymphadénopathie intrathoracique tuberculeuse (médiastinale ou hilare) ou l'épanchement pleural tuberculeux, sans anomalies radiographiques des poumons, constituent par conséquent des cas de TB extrapulmonaire. La définition d'un cas de TB extrapulmonaire ayant plusieurs sièges touchés dépend du siège où la maladie s'exprime sous la forme la plus sévère.

Les patients atteints de TB pulmonaire et extrapulmonaire doivent être classés comme des cas de TB pulmonaire.

#### 4.4 Bactériologie et conversion des expectorations

Parmi les examens bactériologiques réalisés chez les patients atteints de TB pharmacorésistante, figurent l'examen microscopique de frottis d'expectoration et la mise en culture des prélèvements. L'examen microscopique des frottis et la culture doivent être pratiqués et leurs résultats rapportés conformément aux normes internationales à ce sujet (3). Ces examens doivent être effectués au début du traitement pour confirmer la tuberculose et regrouper les patients en fonction l'infectiosité, les frottis d'expectoration positifs étant les plus infectieux.

Au moins un échantillon d'expectorations pour le frottis et la culture doit être toujours prélevé lors de l'instauration du traitement de catégorie IV. Pour qu'un patient soit considéré comme à culture ou à frottis positif en début de traitement, les critères suivants doivent être remplis : l'une au moins des cultures ou l'un au moins des frottis pratiqués avant le traitement doivent être positifs, la date de prélèvement de l'échantillon utilisé pour l'examen de frottis ou la mise en culture n'étant pas antérieure de plus de 30 jours ou postérieure de plus de 7 jours à la mise en route du traitement de catégorie IV.

On parle de conversion des frottis lorsque l'examen de deux séries consécutives de frottis et de cultures sur des prélèvements réalisés à intervalles de 30 jours donne des résultats négatifs. On fait appel aux deux techniques bactériologiques (examen des frottis et cultures) pour suivre les patients tout au long de leur traitement (voir chapitre 11). La date de la première série de cultures et de frottis négatifs est utilisée comme date de conversion (et comme date servant à déterminer la durée de la phase initiale et du traitement).

Le système d'enregistrement et de notification évalue le statut des frottis et des cultures 6 mois après l'instauration du traitement comme un résultat intermédiaire. Les programmes utilisent souvent la proportion de conversions des frottis et des cultures à 6 mois pour évaluer les performances du programme (voir chapitre 18).

### 4.5 Enregistrement dans le groupe de catégorie IV d'après les antécédents de traitement antituberculeux

Les patients de catégorie IV doivent être assignés à un groupe d'enregistrement en fonction de leurs antécédents de traitement, qui sont utiles dans l'évaluation du risque de TB-MR. Étant donné que les DST visent certains groupes de risque de TB-MR (voir chapitre 5), les **antécédents de traitement doivent être évalués au moment de la collecte de l'échantillon d'expectorations, qui sert en définitive à confirmer la TB-MR**. Les patients enregistrés comme catégorie IV sans confirmation en laboratoire de la TB-MR doivent être regroupés en fonction de leur statut lors de l'enregistrement dans la catégorie diagnostique IV.

Les groupes d'enregistrement décrivent les antécédents thérapeutiques et ne visent pas à expliquer la ou les raisons de la pharmacorésistance<sup>8</sup>.

Chaque patient de catégorie IV doit être classé de deux façons différentes :

I. **Classification en fonction des antécédents thérapeutiques**, principalement pour évaluer le schéma thérapeutique approprié.

- **Nouveau cas.** Un patient n'ayant reçu aucun traitement ou dont le traitement antituberculeux a duré moins d'un mois. Les patients sont classés dans ce groupe si on leur a prélevé un échantillon d'expectorations à des fins de DST à l'instauration du schéma de catégorie I et qui sont passés à un schéma de catégorie IV en raison d'une TB-MR confirmée par la suite. Ils doivent être considérés comme des « nouveaux » cas si le DST a été effectué dans le mois suivant l'instauration du traitement (même si leur traitement de catégorie I durait depuis plus d'un mois lors de l'obtention des résultats du DST et de leur inscription à la catégorie IV).
- **Traitement antérieur par des antituberculeux de première intention uniquement.** Un patient ayant reçu pendant un mois ou plus des antituberculeux de première intention.
- **Traitement antérieur par des antituberculeux de deuxième intention.** Un patient ayant reçu pendant un mois ou plus un ou plusieurs antituberculeux de seconde intention, avec ou sans antituberculeux de première intention.

<sup>8</sup> Les présents Principes directeurs n'utilisent pas les termes de « primaire » et « acquise » à propos de la résistance, car ces deux types de résistance ne peuvent être distingués dans la plupart des programmes de lutte contre les tuberculoses pharmacorésistantes. Si des tests de sensibilité sont pratiqués avant le début du premier traitement antituberculeux du patient, toute résistance enregistrée est une résistance primaire. Ce n'est que si l'on observe une nouvelle résistance dans le cadre de DST répétés ultérieurement et si les tests génétiques confirment qu'il s'agit de la même souche de bacille, que l'on peut conclure que la souche présente une résistance acquise. Sinon, la résistance pourrait être attribuable à une réinfection par une nouvelle souche.

**II. Classification en fonction de l'issue du traitement antérieur (aussi appelé « groupe d'enregistrement » du patient).** Les groupes d'enregistrement sont les groupes établis utilisés dans le système d'enregistrement et de notification DOTS, avec des sous-groupes supplémentaires pour les patients traités après un échec thérapeutique. Le nombre de groupes dépendra de la politique en vigueur dans le pays relativement aux groupes cibles pour les DST. Ce regroupement permet l'analyse des groupes cibles pour les DST, la surveillance épidémiologique et la projection du nombre de cas ultérieur de TB-MR. Une fois encore, la classification est déterminée en fonction des antécédents thérapeutiques au moment de la collecte de l'échantillon d'expectorations ayant servi à confirmer la TB-MR. Les groupes sont les suivants :

- **Nouveau cas.** (Même définition que dans la classification selon l'utilisation antérieure de médicaments). Un patient n'ayant reçu aucun traitement antituberculeux ou dont le traitement a duré moins d'un mois.
- **Rechute.** Un patient dont les plus récents résultats thérapeutiques étaient « guérison » ou « traitement terminé » et qui reçoit par la suite un diagnostic de TB positive sur le plan bactériologique d'après un examen microscopique du frottis d'expectoration ou une culture.
- **Traitement après un abandon.** Un patient recevant de nouveau un traitement pour une TB MR confirmée sur le plan bactériologique par un examen microscopique du frottis d'expectoration et ou une culture, après interruption de son traitement pendant deux mois consécutifs ou plus.
- **Traitement après un échec du traitement de catégorie I.** Un patient ayant reçu un traitement antituberculeux de catégorie I et dont le traitement s'est soldé par un échec. L'échec est défini comme un frottis d'expectoration positif après cinq mois ou plus de traitement.
- **Traitement après un échec du traitement de catégorie II.** Un patient ayant reçu un traitement antituberculeux de catégorie II et dont le traitement s'est soldé par un échec. L'échec est défini comme un frottis d'expectoration positif après cinq mois ou plus de traitement.
- **Transfert dans la catégorie.** Un patient ayant été transféré d'un autre registre de traitement des TB pharmacorésistantes en vue de poursuivre le traitement de catégorie IV.
- **Autre.** Il existe plusieurs types de patients qui pourraient ne pas correspondre aux catégories précédentes. On encourage les programmes à classer ces patients dans des groupes qui sont représentatifs en fonction de l'épidémiologie locale de la maladie. Par exemple : patients ayant des

frottis d'expectoration positifs et dont on ignore l'issue du traitement précédent; patients ayant des frottis d'expectoration positifs et ayant reçu un traitement de catégorie autre que I ou II (éventuellement dans le secteur privé); patients atteints de TB extrapulmonaire ayant déjà été traités auparavant; patients ayant reçu plusieurs traitements s'étant soldés par un échec, considérés comme incurables par le personnel soignant et ayant vécu avec une tuberculose active sans traitement ou avec un traitement inadéquat pendant une certaine période (dont la durée dépend de la situation locale) jusqu'à ce que le traitement de catégorie IV puisse être administré (aussi appelés patients « en attente de traitement »; voir aussi chapitre 18, section 18.5).

Si des frottis continuellement positifs après cinq mois définissent l'échec thérapeutique, plusieurs programmes pourraient préférer effectuer une culture et des DST plus tôt en fonction de la situation clinique globale. Les cas confirmés de TB-MR devront être transférés pour recevoir un traitement de catégorie IV avant de répondre aux critères traditionnels d'échec thérapeutique. Lorsque c'est possible, ces patients doivent être classés séparément. Cela permettra d'évaluer la valeur de ces critères d'évaluation pour la prédiction des TB-MR et donc l'utilité des DST systématiques dans ces groupes. Sinon, les patients doivent être classés dans la catégorie de l'échec des traitements qu'ils recevaient.

Le statut du VIH est aussi relevé au début du traitement et, s'il n'est pas connu, les tests au centre de traitement sont encouragés (voir chapitre 18).

#### 4.6 Définitions des résultats du traitement pour la catégorie diagnostique IV

Les définitions suivantes des issues du traitement de catégorie IV (4) s'excluent mutuellement et reposent sur l'examen des frottis et la culture des bacilles en laboratoire en tant qu'outil de surveillance, et les cas seront signalés dans les formulaires 01, 02 et 07 (voir chapitre 18). Elles ont été conçues de manière à offrir un parallèle avec les six résultats thérapeutiques DOTS pour les TB pharmacosensibles (1, 4). À des fins d'enregistrement et de notification, tous les patients doivent être classés en fonction de la première issue de traitement obtenue.

- **Guérison.** Patients de catégorie IV ayant achevé leur traitement conformément au protocole du programme et pour lesquels la culture d'échantillons prélevés à intervalles de 30 jours au moins au cours des 12 derniers mois du traitement s'est révélée négative à cinq reprises consécutives. Si une culture seulement est notifiée comme positive au cours de cette période et qu'on n'observe aucune preuve concomitante de détérioration clinique, le patient peut encore être considéré comme guéri, sous réserve que cette culture positive soit suivie de trois cultures négatives consécu-

tives au minimum, réalisées sur des échantillons prélevés à intervalles de 30 jours au moins.

- **Traitement achevé.** Patients de catégorie IV ayant achevé leur traitement conformément au protocole du programme, mais ne répondant pas à la définition d'une guérison en raison du manque de résultats bactériologiques (c.-à-d. moins de cinq cultures réalisées au cours des 12 derniers mois du traitement).
- **Décès.** Patients de catégorie IV décédés pour une raison quelconque au cours du traitement anti-TB-MR.
- **Échec.** Un traitement est considéré comme un échec lorsque deux ou plus des cinq cultures enregistrées au cours des 12 derniers mois de chimiothérapie donnent un résultat positif ou si l'une quelconque des trois dernières cultures est positive (on considèrera alors que le traitement a échoué si une décision clinique a été prise pour y mettre fin en raison d'une réponse insatisfaisante ou d'effets indésirables. Ces derniers cas d'échec doivent être indiqués séparément en vue d'une analyse plus fine).
- **Interruption ou abandon.** Patients de catégorie IV dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus pour une raison quelconque sans approbation médicale.
- **Transfert dans un autre centre.** Patients de catégorie IV ayant été transférés à une autre unité de notification et d'enregistrement et pour lesquels l'issue du traitement n'est pas connue.

Il faut signaler au centre d'origine l'issue des patients qui ont été transférés. C'est au centre d'origine qu'incombe la responsabilité de signaler l'issue finale des patients.

#### 4.7 Analyse de cohorte

Tous les patients doivent être analysés selon deux cohortes (groupes de patients) différentes en fonction de l'objectif visé :

- **La cohorte de traitement** comprend uniquement les patients qui commencent un traitement de catégorie IV. Elle est définie par la date d'instauration du traitement de catégorie IV. L'objectif est principalement d'évaluer le résultat du traitement et les tendances dans le temps.
- **La cohorte de diagnostic** comprend les patients ayant reçu un diagnostic de TB-MR (identifié dans le registre des DST par date du résultat des tests) pendant une période donnée. L'objectif est principalement d'évaluer le nombre de patients atteints de TB pharmacorésistante, par sous-groupes et dans le temps. Cela permet au programme d'évaluer les

retards dans l'évaluation du traitement et la proportion de patients ayant commencé un traitement.

Le calendrier recommandé pour l'analyse de cohorte de traitement de catégorie IV reflète la longue durée des schémas thérapeutiques de ce type. Les analyses de cohorte doivent être pratiquées à mois et renouvelées à 36 mois après que le début du traitement du dernier patient enregistré (voir chapitre 18 et formulaire 07). Pour chacune des cohortes, il convient d'évaluer la situation provisoire 6 mois après le début du traitement afin de suivre les progrès du programme (voir chapitre 18 et formulaire 06).

#### ENCADRÉ 4.1 CONSEILS UTILES POUR LES ENREGISTREMENTS ET DÉFINITIONS

**Assignation du premier résultat.** À des fins d'enregistrement et de notification, tous les patients doivent être classés en fonction de la première issue de traitement obtenue. Par exemple, un patient qui interrompt ou abandonne un traitement de catégorie IV et revient 14 mois plus tard pour être de nouveau enregistré et est guéri avec un deuxième traitement de catégorie IV : il faut assigner à ce patient le résultat final « Interruption ou abandon » dans la cohorte dans laquelle il a été enregistré et « guérison » dans la deuxième cohorte.

**Transfert dans un autre centre.** Patient transféré à un autre centre de traitement de la TB pharmacorésistante. Par exemple, un patient d'un district ayant un bon programme de lutte contre la TB pharmacorésistante a terminé 8 mois d'un traitement de catégorie IV, il a de bons résultats et il y a eu conversion des expectorations à deux mois. Il informe le programme de lutte contre la TB pharmacorésistante qu'il rentre dans son district (à 500 km de là) et que ce district n'a pas de programme de lutte contre la TB pharmacorésistante. Son oncle lui achètera les médicaments, qu'il prendra sous la supervision d'un médecin sur place. Il n'y a pas d'établissement en mesure de réaliser les cultures dans son district. Ce patient doit être entré dans la catégorie « Interruption ou abandon », car il quitte un programme de lutte contre la TB pharmacorésistante, l'empêchant ainsi de faire le suivi des résultats. Un patient qui doit se rendre dans un autre programme de lutte contre la TB pharmacorésistante qui peut communiquer les résultats finaux au centre d'origine doit être classé dans la catégorie transfert dans un autre centre.

**Transfert dans la catégorie.** Un patient qui subi un « transfert dans la catégorie » ne doit pas être comptabilisé dans la cohorte du centre dans lequel il qui achève le traitement. Le nouveau centre doit faire parvenir le résultat final du patient au centre de traitement d'origine. Celui-ci doit confirmer au nouveau centre le transfert du patient au nouveau centre et la réception du résultat thérapeutique final.

## Références

1. *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, troisième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313) (révision de 2005).
2. *Formulaires et registres d'enregistrement et de notification des cas de tuberculose - version 2006*. Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373 (disponible à l'adresse [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.373\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.373_fre.pdf)).
3. *Laboratory services in tuberculosis control [Parts I, II and III]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/TB/98.258).
4. Laserson KF *et al.* Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(6):640–645.

## CHAPITRE 5

# Stratégies de dépistage des TB pharmacorésistantes

5.1	Objectifs du chapitre	31
5.2	Renseignements généraux et considérations générales	32
5.3	Ciblage des groupes à risque pour les DST	33
5.4	Stratégies pour les programmes ayant un accès limité aux DST et dont les ressources sont limitées	35
5.5	Collecte des échantillons destinés aux DST	36
5.6	Dépistage des cas chez les enfants	36
5.7	Dépistage des cas chez les patients infectés par le VIH	36
5.8	Dépistage des cas de tuberculose à bacilles monorésistants ou polyrésistants	37
5.9	Utilisation des tests rapides de pharmacosensibilité	37
5.10	Utilisation des tests de sensibilité aux antituberculeux de deuxième intention et diagnostic de la TB-UR	40
Tableau 5.1	Groupes cibles pour les tests de sensibilité	33
Figure 5.1	Algorithme pour l'utilisation des tests rapides de pharmacosensibilité	39
Encadré 5.1	Exemples de stratégies nationales de dépistage	40

### 5.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre présente des stratégies de dépistage et de diagnostic pour les cas suspects ou confirmés de TB pharmacorésistante. Il examine plusieurs démarches de dépistage et d'inclusion dans les programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes, en tenant compte des limites éventuelles sur le plan technique ou financier de ces programmes. La gamme de stratégies proposées va du dépistage systématique de ces formes de TB chez tous les patients atteints de TB à un dépistage se limitant à un groupe choisi de patients.

Ce chapitre passe en revue le dépistage des cas de TB pharmacorésistante relativement aux points suivants :

- facteurs de risque de pharmacorésistance;
- stratégies de dépistage des cas pour les programmes ayant un accès restreint aux DST et des contraintes de ressources;



- information sur la collecte en vue des DST;
- utilisation des méthodes rapides de DST<sup>9</sup> afin d'identifier la pharmacorésistante;
- utilisation des DST aux antituberculeux de deuxième intention et dépistage des cas de TB UR;
- questions importantes relativement au dépistage de la pharmacorésistance chez les patients infectés par le VIH.

**Recommandations clés** (\* indique une recommandation mise à jour)

- Les patients à risque de TB pharmacorésistante doivent faire l'objet de DST;
- Chez les personnes infectées par le VIH, lorsque c'est possible, il faut effectuer les DST lors de l'instauration du traitement antituberculeux pour éviter la mortalité associée aux TB pharmacorésistantes non dépistées\*;
- Pour le dépistage initial de la TB pharmacorésistante, il faut utiliser les méthodes rapides de DST lorsque c'est possible;
- Les patients à risque accru de TB-UR doivent faire l'objet de DST à l'isoniazide, à la rifampicine, aux agents injectables de seconde intention et à une fluoroquinolone\*.

## 5.2 Renseignements généraux et considérations générales

Les stratégies programmatiques s'efforcent d'identifier les patients et d'instaurer dans un délai convenable les traitements appropriés dans les cas de TB pharmacorésistante. L'identification en temps utile et l'instauration rapide du traitement s'opposent à la propagation de la maladie à d'autres, au renforcement de la résistance acquise et à une évolution de l'état du patient vers une détérioration définitive de la fonction pulmonaire.

Il est fortement recommandé que les programmes disposent de données de surveillance de la pharmacorésistance (DRS) représentatives pour les nouveaux cas, les différentes catégories de patients en retraitement (échec d'un traitement de catégorie I, échec d'un retraitement, interruption ou abandon et rechute) et d'autres groupes à risque élevé. Sans de telles données ou avec des données uniquement partielles, il est difficile, voire impossible, d'élaborer une stratégie de dépistage efficace. Les données de DRS relatives aux différents groupes permettent aussi d'estimer le nombre de patients qui devraient être inscrits au programme, chiffre qui à son tour facilite grandement la planification et l'achat des médicaments.

<sup>9</sup> Les méthodes rapides de DST dont il est question dans ces Principes directeurs font référence aux techniques moléculaires qui détectent les déterminants génétiques de résistance. Toutefois, les médiums liquides, l'agar et d'autres médiums validés pour les DST qui déterminent la présence d'une résistance dans un délai de 2 à 3 semaines peuvent souvent être substitués aux méthodes rapides de DST l'absence de méthodes moléculaires.

### 5.3 Ciblage des groupes à risque pour les DST

Les présents Principes directeurs supposent que le lecteur possède déjà de bonnes connaissances générales sur le dépistage et le diagnostic de la TB active. Il est possible de réviser ces connaissances en consultant des ouvrages de référence sur la TB, notamment les publications de l'OMS (1, 2).

Il peut être indiqué de pratiquer systématiquement des DST chez tous les patients atteints de TB ou uniquement dans certains groupes de patients à risque accru de pharmacorésistance. Les éléments particuliers de l'anamnèse laissant supposer un risque accru de pharmacorésistance sont présentés au tableau 5.1. Les facteurs de risque les plus importants sont placés en haut du tableau. Les facteurs de risque de TB-UR sont présentés à la section 5.10.

La prévalence de résistance dans des groupes de risque donnés peut varier considérablement dans différents environnements. Il n'est par conséquent pas recommandé d'utiliser systématiquement les DST et le traitement de catégorie IV chez les patients présentant tout facteur de risque indiqué au tableau 5.1. Les programmes devraient plutôt examiner les données de DRS des groupes de risque ainsi que leurs capacités techniques et leurs ressources afin de déterminer quels groupes de patients devraient subir systématiquement les DST ou l'inclusion dans les schémas de catégorie IV.

TABLEAU 5.1      **Groupes cibles pour les DST**

FACTEURS DE RISQUE DE TB PHARMACORÉSISTANTE	OBSERVATIONS
Échec des schémas de retraitement et cas de TB chronique	Les cas de TB chronique sont définis comme des cas de TB présentant encore des frottis positifs à la fin du schéma thérapeutique de retraitement. C'est peut-être le groupe de patients qui compte la proportion la plus élevée de TB-MR (souvent plus de 80 %) (1–2).
Exposition à un cas connu de TB-MR	La plupart des études ont montré que les contacts étroits des patients atteints de TB-MR présentaient des taux élevés de TB-MR. La prise en charge des contacts des cas de TB pharmacorésistante est décrite au chapitre 14.
Échec d'un traitement de catégorie I	Situation des patients qui, bien que traités, continuent à présenter des frottis positifs après cinq mois ou plus d'administration du traitement. Tous les patients chez lesquels un schéma thérapeutique a échoué ne sont pas atteints d'une TB-MR et la proportion de cas de cette forme de TB peut dépendre de nombreux facteurs, dont l'utilisation ou non de rifampicine pendant la phase d'entretien et l'application ou non de la stratégie DOTS sur l'ensemble du traitement. De l'information supplémentaire sur les implications thérapeutiques de l'échec de traitement de catégorie I est fournie plus loin dans ce chapitre et au chapitre 7.

Échec d'un traitement antituberculeux administré dans le secteur privé	Les schémas thérapeutiques antituberculeux appliqués par le secteur privé peuvent être très variables. Il est crucial de disposer d'un historique détaillé des médicaments pris. Si l'isoniazide et la rifampicine ont déjà été tous deux utilisés, les risques de TB MR peuvent être élevés. Des antituberculeux de deuxième intention pourraient avoir été utilisés, et il est important de le savoir avant de mettre au point le schéma thérapeutique de retraitement.
Patients dont les frottis restent positifs après 2 ou 3 mois de chimiothérapie courte	De nombreux programmes peuvent choisir de pratiquer des cultures et des DST chez les patients dont les frottis sont encore positifs au 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> mois. Le groupe de patients concerné présente un fort risque de TB-MR, mais la proportion de cas de ce type peut y être très variable
Rechute ou retour après une interruption ou un abandon sans échec thérapeutique récent	D'après les données disponibles, la plupart des cas de rechute ou de retour après abandon ne seraient pas atteints de TB pharmacorésistante. Néanmoins, certains antécédents peuvent orienter plus fortement vers un cas de TB pharmacorésistante éventuel, par exemple l'utilisation irrégulière d'antituberculeux ou des abandons précoces.
Exposition dans des établissements où sévissent des flambées de TB pharmacorésistante ou ayant des prévalences élevées de cette forme de tuberculose.	Les patients qui fréquentent souvent les centres d'accueil pour sans-abri, les prisonniers dans de nombreux pays et le personnel des centres de santé, des laboratoires et des hôpitaux peuvent présenter des taux élevés de TB pharmacorésistante.
Résidence dans des zones de forte prévalence de TB pharmacorésistante	Dans de nombreuses régions du monde, les taux de TB pharmacorésistante parmi les nouveaux cas de TB peuvent être suffisamment élevés pour justifier un dépistage systématique de la TB pharmacorésistante chez tous les nouveaux cas de tuberculose.
Antécédents d'utilisation d'antituberculeux de qualité médiocre ou inconnue	Le pourcentage de TB pharmacorésistante attribuable à l'utilisation d'antituberculeux de qualité médiocre n'est pas connu, mais il est considéré comme important. On sait que des médicaments de qualité médiocre sont présents sur le marché dans tous les pays. Tous les médicaments utilisés doivent satisfaire aux normes de qualité de l'OMS.
Traitement dans le cadre de programmes fonctionnant médiocrement (notamment ceux ayant subi de récentes ou de fréquentes ruptures de stock d'antituberculeux)	Certains programmes utilisant ou non la stratégie DOTS ont un système de gestion et de distribution médiocre des médicaments.
Affections comorbides associées à une malabsorption ou à une diarrhée provoquant un transit rapide	La malabsorption peut entraîner une baisse sélective des concentrations sériques de médicaments et peut se produire chez des patients VIH-positifs ou VIH-négatifs.

---

VIH dans certains environnements

Les résultats du projet mondial pour la surveillance de la résistance bactérienne pour la période 2002-2006 (9) laissent envisager un lien entre le VIH et la TB-MR dans certaines parties du monde, et de nombreuses flambées de TB pharmacorésistante ont été signalées chez des patients infectés par le VIH (voir chapitre 10). Ces données sont encore limitées et les facteurs spécifiques jouant un rôle dans ce lien n'ont pas encore été déterminés.

---

#### 5.4 Stratégies pour les programmes ayant un accès limité aux DST et des contraintes de ressources

Tous les programmes doivent avoir accès aux DST. Dans des circonstances exceptionnelles, et pendant l'établissement des capacités de laboratoire en vue des DST, les programmes peuvent utiliser des stratégies pour administrer aux patients à risque très élevé de TB pharmacorésistante des schémas de catégorie IV sans effectuer de DST individuel. Par exemple, les résultats des données de DRS représentatives peuvent identifier un ou plusieurs groupes de patients ayant un très fort pourcentage de TB pharmacorésistante, ce qui peut justifier l'utilisation de schémas de catégorie IV chez tous les patients de ces groupes.

Les trois groupes les plus susceptibles d'être envisagés pour une inscription directe aux schémas de catégorie IV sont présentés ci-dessous :

- **Échecs des traitements de catégorie II (cas de TB chronique) (3, 4).** Les patients chez lesquels le traitement de catégorie II s'est soldé par un échec dans les bons programmes de lutte contre la TB présentent souvent une TB pharmacorésistante (1, 2). Si la qualité du DOT est médiocre ou n'est pas connue (à savoir si la prise régulière des médicaments du traitement de catégorie II n'est pas certaine), les patients pourraient ne pas répondre au traitement de catégorie II pour d'autres raisons que la TB pharmacorésistante.
- **Contacts étroits de cas de TB pharmacorésistante qui contractent une TB active.** Les contacts étroits de patients atteints de TB pharmacorésistante qui contractent une TB active peuvent être assignés aux schémas de catégorie IV (voir chapitre 14 pour plus d'information sur la gestion des contacts de patients atteints de TB pharmacorésistante).
- **Échecs des traitements de catégorie I.** Étant donné que la prévalence de TB pharmacorésistante dans ce groupe peut varier considérablement (4–8), le taux dans ce groupe doit être documenté avant de décider si l'on peut inscrire les patients aux programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante sans effectuer de DST. Les programmes doivent faire des enquêtes de DRS dans ce groupe pour déterminer si l'utilisation systématique des schémas de catégorie II constitue un schéma de retraitement adéquat pour les patients chez lesquels le traitement de catégorie I s'est soldé par un échec (voir aussi chapitre 7, tableau 7.2).

Le taux de TB pharmacorésistante dans ces groupes peut varier. Ces Principes directeurs recommandent fortement de confirmer l'échec du traitement au

moyen de cultures et d'effectuer des tests de dépistage de la TB pharmacorésistante au moyen de DST à au moins l'isoniazide et la rifampicine chez tous les patients qui commencent un schéma de catégorie IV conformément à cette stratégie. Tous les programmes devraient par conséquent avoir la capacité d'effectuer des DST à au moins l'isoniazide et la rifampicine.

## **5.5 Collecte des échantillons destinés aux DST**

Si le programme décide que les DST font partie de la stratégie de dépistage, il est recommandé de prélever deux échantillons d'expectoration pour une mise en culture, puis de réaliser les tests sur l'échantillon ayant fourni la meilleure culture. Il n'est pas nécessaire de pratiquer systématiquement en double les DST. Les procédures de collecte et de gestion des échantillons avant la mise en culture et la réalisation des DST sont décrites dans le chapitre 6, qui détaille aussi les différentes techniques, limites, exigences en matière d'assurance de la qualité et autres considérations s'appliquant à la mise en culture et aux DST.

Les patients déjà traités antérieurement peuvent avoir subi des DST, mais il se peut que ces tests ne reflètent plus le profil de résistance de la ou des souches qui les infectent au moment de leur inclusion dans le programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes. Les programmes qui conçoivent leurs traitements à partir des DST (voir chapitre 7) doivent effectuer une nouvelle fois ces tests chez tous les patients traités depuis la collecte des échantillons ayant servi aux précédents DST.

## **5.6 Dépistage des cas chez les enfants**

Les cas pédiatriques nécessitent une adaptation des critères diagnostiques et des indications du traitement. Les jeunes enfants, en particulier, peuvent être incapables de fournir des échantillons d'expectoration à la demande. Les programmes ne doivent pas exclure les enfants du traitement en se fondant uniquement sur l'indisponibilité d'échantillons d'expectoration. Chez les enfants à culture et frottis négatifs atteints de TB active et en contact étroit avec des personnes atteintes de TB pharmacorésistante, on peut instaurer un schéma thérapeutique de catégorie IV (voir chapitre 9, section 9.5 et chapitre 14, section 14.4).

## **5.7 Dépistage des cas chez les patients infectés par le VIH**

Les cas d'infection par le VIH exigent aussi un ajustement des critères diagnostiques et des indications du traitement. Le diagnostic de TB chez les personnes infectées par le VIH est plus difficile et peut être confondu avec d'autres infections pulmonaires ou générales. Les personnes infectées par le VIH sont plus susceptibles d'avoir une TB à frottis négatif ou une TB extrapulmonaire. Ces Principes directeurs et d'autres lignes directrices de l'OMS (10) recommandent le recours à des algorithmes cliniques comprenant l'utilisation de radiographies pulmonaires et de culture pour améliorer la capacité à diagnos-

tiquer la TB chez les patients à frottis négatifs chez les patients aux prises avec le VIH. Étant donné que la TB-MR et la TB-UR sont associées à des taux de mortalité très élevés chez ces patients, de nombreux programmes effectuent des cultures et des DST chez tous les patients infectés par le VIH et atteints de TB active. Les programmes qui n'ont pas l'infrastructure ou les ressources pour dépister la TB pharmacorésistante chez tous les patients infectés par le VIH doivent investir des efforts significatifs pour s'équiper, en particulier si les taux de TB pharmacorésistante sont modérés ou élevés. Certains programmes peuvent adopter une stratégie de DST ciblés pour les patients à risque accru de TB pharmacorésistante ou une faible numération des CD4 (voir chapitre 10, section 10.4). Des techniques diagnostiques rapides pour les personnes infectées par le VIH et atteintes de TB active peuvent être très utiles pour identifier rapidement les patients présentant une TB pharmacorésistante (voir section 5.9). Si la TB-UR est prévalente, les personnes infectées par le VIH présentant une TB-MR doivent subir un test de dépistage de la TB-UR en milieu liquide ou une autre technique rapide validée de DST aux agents injectables de seconde intention et à une fluoroquinolone (voir section 5.9). Dans certains cas (tel que décrit aux chapitres 7 et 10), les patients à frottis négatifs pourraient devoir être inscrits de façon empirique aux schémas de catégorie IV.

### **5.8 Dépistage des cas de tuberculose à bacilles monorésistants ou polyrésistants**

Les souches monorésistantes ou polyrésistantes désignent des souches résistantes à des antituberculeux, mais pas aux deux antituberculeux essentiels, l'isoniazide et la rifampicine, à la fois. La plupart des stratégies appliquées par les programmes de lutte contre les TB-MR identifieront, outre les cas de TB à bacilles multirésistants, également ceux de TB à bacilles monorésistants et polyrésistants. Dans le cas des patients présentant une monorésistance ou une polyrésistance, il peut être nécessaire de modifier la chimiothérapie courte ou de transférer ces patients dans la catégorie IV (voir chapitre 8).

### **5.9 Utilisation des méthodes rapides de DST**

Les stratégies de dépistage des cas peuvent être considérablement améliorées avec les méthodes rapides de DST, qui améliorent significativement la capacité à identifier plus tôt les cas de TB pharmacorésistante pouvant être isolés et commencer un traitement.

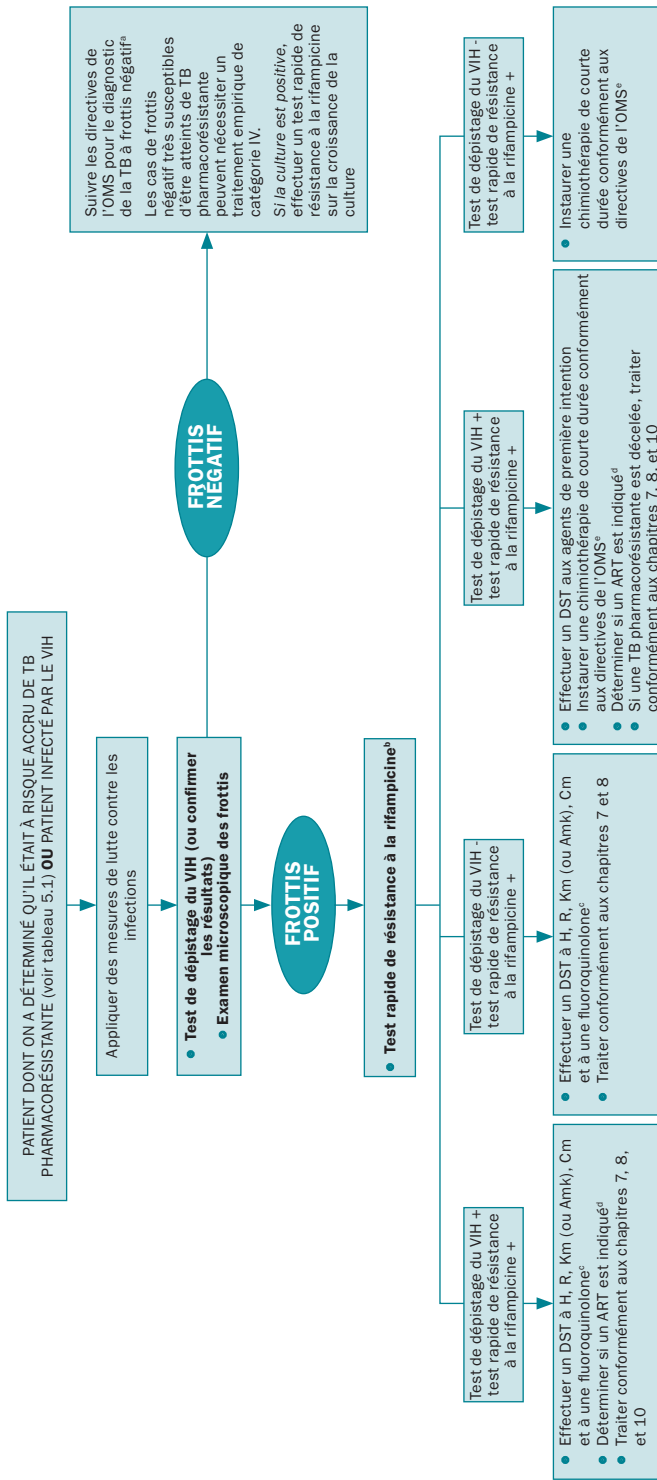
La rifampicine est l'antituberculeux le plus puissant du schéma de première intention, et la résistance à la rifampicine se produit le plus souvent avec une résistance concomitante à l'isoniazide. Un résultat positif au DST rapide à la rifampicine est un puissant indicateur qu'un patient pourrait être atteint de TB-MR (11, 12), tandis qu'un résultat négatif rend un diagnostic final de TB-MR hautement improbable.

La figure 5.1 est un algorithme suggéré pour l'utilisation des méthodes rapi-

des de DST dans l'identification et la prise en charge initiale des patients chez lesquels on suspecte une TB et qui sont à risque accru de TB pharmacorésistante. Il s'appuie sur les importantes considérations présentées dans ce chapitre relativement aux facteurs de risque et aux stratégies de dépistage des cas et s'applique aux situations de forte et de faible prévalence de VIH. L'algorithme repose sur la détermination du risque de pharmacorésistance et fait intervenir les tests de dépistage du VIH chez tous les patients dont on soupçonne qu'ils sont atteints de TB, les tests microscopiques des frottis d'expectoration et les résultats des DST rapides à la rifampicine au moins. Il comprend aussi les indications pour l'utilisation des schémas thérapeutiques empiriques pour la TB pharmacorésistante en attente des résultats des DST plus complets.

Les mesures administratives de lutte contre les infections, y compris l'isolement, devraient être instaurées dès qu'un patient est identifié comme cas suspecté de TB. Les tests rapides peuvent servir à identifier rapidement la TB pharmacorésistante et permettent aux patients d'être retirés des services de TB généraux, où ils peuvent infecter d'autres patients avec des souches résistantes (voir chapitre 15 pour plus d'information sur la lutte contre les infections et le VIH).

Figure 5.1 Algorithme pour l'utilisation des méthodes rapides de DST



<sup>a</sup> Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent. Recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.01).

<sup>b</sup> En l'absence de test rapide de résistance à la rifampicine, l'algorithme peut être suivi en utilisant des méthodes sur médium liquide.

<sup>c</sup> En raison de la forte et rapide possibilité de décès attribuable à la TB-UR chez les patients infectés par le VIH, des techniques rapides de test sur médium liquide ou d'autres méthodes validées de DST aux antituberculeux de première ou de seconde intention (H, R, Km (ou Amk), Cm et une fluoroquinolone) sont recommandées chez les patients infectés par le VIH avant des facteurs de risque de TB-UR.

<sup>d</sup> Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel. Version 2006. OMS, Genève, 2004

<sup>e</sup> Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux, 3<sup>e</sup> édition. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).



## ENCADRÉ 5.1 EXEMPLES DE STRATÉGIES NATIONALES DE DÉPISTAGE

**Exemple 1.** Dans le pays A, la prévalence de la TB-MR parmi les nouveaux cas de TB (aucun traitement antituberculeux ou traitement de moins d'un mois) est de 8 %. Ce pays dispose de laboratoires capables de pratiquer des DST de qualité garantie aux antituberculeux de première intention. Le programme national de lutte antituberculeuse a estimé qu'il avait à sa disposition les capacités et les ressources suffisantes pour effectuer des DST chez tous les patients. Les patients chez lesquels on détecte une pharmacorésistance seront classés dans la catégorie IV (les options possibles dans la conception des schémas thérapeutiques de catégorie IV et la nécessité de réaliser des DST plus poussés sont examinées aux chapitres 7 et 8).

**Exemple 2.** Dans le pays B, l'incidence de la TB-MR est de 3 % parmi les nouveaux cas de tuberculose et l'utilisation des antituberculeux de deuxième intention contre la TB a été minime. L'incidence de la TB dans ce pays est très élevée et dépasse 350 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an. Le programme national de lutte antituberculeuse a accès à des laboratoires capables d'exécuter des DST de qualité garantie pour les médicaments de première intention, mais ne dispose ni des capacités, ni des ressources, permettant de réaliser des DST chez tous les patients tuberculeux. Le programme national de lutte antituberculeuse a décidé de faire tester la résistance aux médicaments H, R, E et S dans tous les cas d'échec, de rechute ou de retour après abandon. De plus, il effectue un DST rapide à la rifampicine chez tous les patients infectés par le VIH et suit l'algorithme de la figure 5.1. Un schéma thérapeutique de catégorie IV standardisé a été conçu pour traiter les patients présentant une résistance (les options possibles dans la conception des schémas thérapeutiques de catégorie IV et la nécessité de réaliser des DST plus poussés sont examinées aux chapitres 7 et 8).

**Exemple 3.** Le programme du pays C dispose d'un accès plutôt satisfaisant à des moyens permettant de pratiquer les DST et le dépistage. La proportion de TB-MR parmi les cas de TB nouvellement diagnostiqués et sans antécédents de traitement antituberculeux est faible (1,2 %). Le pays C choisit d'effectuer des DST aux médicaments H, R, E, S, Km, Cm et Ofx chez tous les patients dont le frottis d'expectoration reste positif après 2 mois de chimiothérapie courte et chez tous les patients infectés par le VIH au début de la chimiothérapie courte. Lors de l'obtention des résultats des tests, les schémas sont ajustés si une résistance a été décelée.

**Exemple 4.** Le pays D a des taux élevés de VIH, de TB, de TB-MR et de TB-UR. Le pays décide de s'équiper sans tarder pour les tests moléculaires rapides de détection de la résistance à la rifampicine et les tests rapides en milieu liquide pour les médicaments H, R, Km, Cm et FQ. Tous les patients ayant un frottis positif subissent un DST rapide à la rifampicine et tous les cas suspects de TB à frottis négatif infectés par le VIH subissent des radiographies pulmonaires et des cultures. Si la culture est positive, on effectue un DST rapide à la rifampicine. Tous les résultats positifs au DST à la rifampicine sont répétés pour la pharmacosensibilité à H, à R, à Km, à Cm et à FQ. Le traitement est conforme aux chapitres 7, 8 et 10.

## 5.10 Utilisation des DST aux antituberculeux de deuxième intention et diagnostic de la TB-UR

Tous les programmes de lutte contre les TB-R ne sont pas en mesure de faire tester la sensibilité aux antituberculeux de deuxième intention. Ces Principes

directeurs recommandent que tous les programmes s'équipent en vue de réaliser les DST à l'isoniazide et à la rifampicine et, lorsqu'ils seront expérimentés dans la conduite de ces tests, qu'ils s'équipent en vue de réaliser les DST aux agents injectables de seconde intention (kanamycine, amikacine et capréomycine) et à une fluoroquinolone. Cela permettra aux programmes de dépister les cas de TB-UR et d'en assurer le traitement adéquat.

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

- (i) Échec d'un schéma antituberculeux à base d'agents de deuxième intention, y compris un agent injectable et une fluoroquinolone;
- (ii) Contact étroit avec une personne atteinte de TB-UR mise en évidence ou avec une personne chez qui le traitement par un schéma à base d'antituberculeux de deuxième intention s'est soldé par un échec.

Tous les cas soupçonnés de TB-UR doivent faire l'objet de DST à l'isoniazide et à la rifampicine, aux agents injectables de seconde intention et à une fluoroquinolone. Pour les personnes infectées par le VIH à risque de TB-UR, étant donné le risque élevé et rapide de co-infection, des techniques rapides en milieu liquide ou d'autres techniques validées de DST aux antituberculeux de première et de seconde intention sont recommandées.

## Références

1. *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, troisième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Ait-Khaled N, Enarson DA. Tuberculose : Manuel pour les étudiants en médecine. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/CDS/TB/99.272).
3. Haldal E *et al.* Low failure rate in standardised retreatment of tuberculosis in Nicaragua: patient category, drug resistance and survival of 'chronic' patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5(2):129–136.
4. Saravia JC *et al.* Re-treatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(4):421–429.
5. Harries AD *et al.* Management and outcome of tuberculosis patients who fail treatment under routine programme conditions in Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003, 7(11):1040–1044.
6. Quy HT *et al.* Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003;7(7):631–636.
7. Trébucq A *et al.* Prevalence of primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs in Benin after 12 years of short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3(6):466–470.
8. Kritski AL *et al.* Retreatment tuberculosis cases. Factors associated with drug resistance and adverse outcomes. *Chest* 1997;111(5):1162–1167.
9. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002–2007*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
10. *Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent Recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379, WHO/HIV/2007. 01).
11. Skenders G *et al.* Multidrug-resistant tuberculosis detection, Latvia. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11(9):1461–1463.
12. Abdel Aziz M *et al.* Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368(9553):2142–2154.

## CHAPITRE 6

# Examens biologiques

6.1	Contexte	43
6.2	Objectifs du chapitre	44
6.3	Définitions générales pour le laboratoire et les DST	44
6.4	Considérations générales	45
6.5	Structure et services essentiels des laboratoires	46
6.6	Organisation du réseau de laboratoires	47
6.7	Transport des substances infectieuses	49
6.8	Examen microscopique, culture et identification de <i>M. tuberculosis</i> dans le cadre des programmes de lutte contre la tuberculose pharmacorésistante	49
6.8.1	Examens microscopiques	50
6.8.2	Mise en culture	50
6.8.3	Identification de <i>M. tuberculosis</i>	51
6.8.4	Tests de pharmacosensibilité (DST)	51
6.8.5	Limites des tests de pharmacosensibilité	53
6.9	Utilisation rationnelle des DST dans les programmes de lutte contre les tuberculoses pharmacorésistantes	54
6.10	Temps nécessaire à la réalisation des tests et au retour des résultats : délai d'exécution	55
6.11	Lutte contre les infections et sécurité biologique au laboratoire	55
6.12	Contrôle et assurance de la qualité	57
Tableau 6.1	Fonctions et responsabilités des différents niveaux des prestations de laboratoire	48
Figure 6.1	Approche systématique pour la mise en œuvre des DST dans des conditions programmatiques de routine	57

### 6.1 Contexte

Un diagnostic définitif de TB pharmacorésistante exige d'isoler *M. tuberculosis* en culture et de l'identifier et d'effectuer des DST. Les défis de taille demeurent relativement à la capacité des laboratoires à répondre à la demande d'expansion des programmes de traitement de la TB pharmacorésistante dans

le contexte du contrôle systématique de la TB. Les laboratoires subissent des contraintes relatives à l'infrastructure, à l'équipement, à l'assurance de la qualité et à la sécurité biologique. La situation étant aggravée par un besoin urgent de méthodologies fiables et reproductibles – en particulier pour les DST aux antituberculeux de deuxième intention – l'utilisation rationnelle de la culture et des DST dans les programmes thérapeutiques est par conséquent impérative.

## 6.2 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit les normes de prestations biologiques nécessaires au diagnostic et au traitement des formes pharmacorésistantes de TB dans le contexte des capacités de laboratoire existantes et des contraintes technologiques.

### Recommandations clés (\* indique une recommandation mise à jour)

- Tous les patients chez qui on suspecte une TB pharmacorésistante doivent avoir accès à des prestations de laboratoire afin que soit posé un diagnostic adéquat et opportun de TB pharmacorésistante;
- Les laboratoires devraient acquérir une compétence dans les DST à l'isoniazide et à la rifampicine au minimum puis envisager les DST à d'autres médicaments (figure 6.1);\*
- Les laboratoires doivent offrir les DST aux fluoroquinolones et aux agents injectables de seconde intention lorsqu'une capacité et une expertise adéquates existent;\*
- Les souches de TB pharmacorésistantes peuvent être transportées en toute sécurité au-delà des frontières internationales si les procédures et directives internationales sont suivies (section 6.6);\*
- Les laboratoires doivent suivre des protocoles standardisés pour la lutte contre les infections et la sécurité biologique;
- Le contrôle et l'assurance de la qualité doivent être en place pour la microscopie, les cultures et les DST. Des liens avec les laboratoires de référence supranationaux sont fortement encouragés.

## 6.3 Définitions générales pour les laboratoires et les DST

Les définitions suivantes définissent les aspects de laboratoire abordés dans ce chapitre :

- **Concentration critique de médicament.** La plus faible concentration de médicament qui inhibera 95 % (90 % pour le pyrazinamide) de souches sauvages de *M. tuberculosis* n'ayant jamais été exposées aux médicaments, tout en n'inhibant pas les souches cliniques de *M. tuberculosis* considérées comme résistantes (p. ex., chez les patients qui ne répondent pas au traitement).
- **Concentration minimale inhibitrice.** La plus faible concentration de médicament qui inhibera la croissance de l'isolat de *M. tuberculosis in vitro*.

- **Reproductibilité.** La capacité d'un test ou d'une expérience à être reproduit, ou répliqué, avec précision dans des conditions indépendantes. La reproductibilité a trait à l'acceptation des résultats des tests entre différents laboratoires et techniciens ou technologues de laboratoire.
- **Fiabilité.** La mesure dans laquelle un résultat de test reste uniforme lorsqu'il est répété dans des conditions identiques. La fiabilité ne signifie pas validité. Un test fiable génère un résultat uniforme qui pourrait ne pas être précis (p. ex., l'efficacité clinique peut ne pas être précisément prédite, même si un test est hautement fiable).
- **Résistance croisée.** Mutations de résistance à un antituberculeux qui pourrait conférer une résistance à certains ou tous les membres de cette classe thérapeutique et, plus rarement, aux membres de différentes familles de médicaments.

#### 6.4 Considérations générales

Les procédures pour la microscopie, la culture et les DST aux antituberculeux de première intention ont été standardisées à l'échelle internationale et sont bien décrites dans les publications, avec un consensus sur les méthodologies, les concentrations critiques de médicament et la fiabilité et la reproductibilité des tests.

D'un autre côté, les enquêtes sur les pratiques de DST aux antituberculeux de deuxième intention dans les laboratoires spécialisés et dans quelques études de laboratoire multicentriques ont révélé d'importantes différences méthodologiques. Aucune étude n'a systématiquement étudié toutes les méthodes de DST disponibles pour tous les antituberculeux de deuxième intention qui existent, les concentrations critiques établies pour tous les antituberculeux de deuxième intention disponibles ou un grand nombre d'isolats cliniques selon des critères d'évaluation microbiologiques et cliniques. Éléments le plus important, la corrélation entre les résultats des DST *in vitro* et de l'issue clinique n'a pas été établie, et on ne connaît donc pas la valeur pronostique de la résistance *in vitro* aux antituberculeux de seconde intention.

Étant donné le besoin urgent d'expansion des prestations de laboratoire en appui aux programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante, l'OMS a émis récemment de nouvelles politiques sur l'utilisation généralisée de la culture en milieu liquide et des directives stratégiques provisoires sur les DST aux antituberculeux de deuxième intention, soulignant les données actuelles sur la fiabilité et la reproductibilité des méthodes de DST ainsi que l'accord consensuel sur les concentrations critiques des médicaments pour définir la résistance et offrant des recommandations pour l'utilisation rationnelle des DST dans le contexte des programmes (1).

Le présent chapitre s'appuie sur les normes de laboratoire existantes présentées dans les lignes directrices publiées par l'OMS (2, 3) et l'UITMR (4)

relativement aux prestations de laboratoire pour la lutte contre la TB, incorporant les principaux points des nouvelles politiques de l'OMS sur le recours à la culture en milieu liquide (5) et les DST aux antituberculeux de deuxième intention (1). Il constitue le consensus international actuel et a fait l'objet d'un examen externe complet par des experts des laboratoires, des membres du Comité Feu Vert (GLC), des membres du réseau supranational de laboratoires de référence, de membres du groupe de travail sur la TB-MR du département Halte à la tuberculose de l'OMS et des membres du projet de laboratoire mondial du Partenariat Halte à la tuberculose de l'OMS.

## 6.5 Structure et services essentiels des laboratoires

Une prise en charge optimale des TB pharmacorésistantes nécessite à la fois des prestations de laboratoire de types clinique et mycobactériologique. Au minimum, le laboratoire de mycobactériologie doit être en mesure de pratiquer des cultures d'expectoration, de confirmer l'appartenance de la souche bactérienne à l'espèce *M. tuberculosis* et de tester la sensibilité de cette souche à l'isoniazide et à la rifampicine. Des prestations biologiques cliniques comprenant notamment les analyses hématologiques, biochimiques, sérologiques et urinaires de base sont nécessaires à l'évaluation et à la surveillance correctes des patients (voir chapitre 11).

En dehors des prestations de type diagnostique, les laboratoires offrant des prestations aux programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante jouent un rôle essentiel dans la surveillance des profils et des tendances en matière de pharmacorésistance. La surveillance de la résistance aux antituberculeux est essentielle pour fournir des données sur l'ampleur et les tendances de la pharmacorésistance, pour l'établissement de modalités thérapeutiques appropriées et pour l'évaluation de l'impact des interventions des programmes de lutte.

L'allocation adéquate des ressources (humaines et financières) aux prestations de laboratoire est essentielle pour assurer la disponibilité d'un personnel suffisant, qualifié et formé dans les laboratoires et une infrastructure de laboratoire sûre et fonctionnelle dotée d'un équipement adéquat et en bon état et d'une quantité suffisante de matériel.

Les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante doivent disposer de moyens rapides, fiables et sûrs de collecter et de transférer les échantillons, les cultures et l'information sur le patient et le médecin aux niveaux adéquats du service de laboratoire, et pour renvoyer les résultats. Les échantillons des patients chez lesquels on suspecte une TB pharmacorésistante ainsi que les cultures de *M. tuberculosis* posent un risque de santé publique important s'ils ne sont pas correctement transportés. En particulier, les cultures constituent un matériel infectieux enrichi qui contient un grand nombre d'organismes viables, et le risque est aggravé lors du transport de cultures de souches résistantes. La section 6.6 donne des détails sur le transport des substances infectieuses.

La transmission de la TB – y compris de la TB-MR et de la TB-UR – est

un risque bien établi pour les employés des laboratoires (6, 7). *M. tuberculosis* est classé comme agent pathogène de laboratoire du groupe de risque 3 par l'OMS, exigeant des mesures précises de confinement en laboratoire (voir section 6.10) (7). Des services de laboratoires correctement équipés pour assurer la manipulation en toute sécurité des souches pharmacorésistantes, en particulier lors des procédures génératrices d'aérosols comme la culture mycobactérienne et le DST, sont par conséquent primordiaux. Des mesures d'ingénierie appropriées, l'entretien de l'équipement de sûreté essentiel du laboratoire et la formation du personnel du laboratoire sont tout aussi importants.

Des systèmes complets pour la gestion des services d'assurance de la qualité des prestations de laboratoire sont obligatoires, notamment un contrôle interne de la qualité et une assurance qualité externe.

### 6.6 Organisation du réseau de laboratoires

Les réseaux conventionnels de laboratoire ont une structure pyramidale reposant sur un nombre suffisant de laboratoires périphériques (niveau I) accessibles à tous les cas suspectés ou confirmés de TB, un nombre plus limité de laboratoires intermédiaires (niveau II) situés dans les agglomérations de taille moyenne et des établissements de santé et un unique (ou plus d'un dans les grands pays) laboratoire central (niveau III) à l'échelle de la province, de l'état ou du pays. Ce chapitre porte sur les activités des laboratoires de niveau III, tel que souligné au tableau 6.1; l'organisation et le fonctionnement des laboratoires de niveaux I et II étant déjà bien décrits dans d'autres publications (3, 4).

Depuis 1994, le réseau supranational de laboratoires de référence a joué un rôle essentiel dans la conduite d'enquêtes sur la pharmacorésistance dans toutes les régions du monde, offrant une assurance qualité par le biais de tests de compétences et de la validation des données des DST. Ce réseau est étendu pour répondre aux défis de l'accroissement de la réponse à la TB pharmacorésistante. Les laboratoires centraux de référence travaillant avec les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante doivent établir des liens formels avec un des laboratoires supranationaux de référence pour s'assurer d'obtenir de l'information experte sur le développement de l'infrastructure, la budgétisation et la formation. Un lien durable avec un laboratoire supranational de référence est aussi fortement recommandé pour les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante afin de maintenir une assurance qualité externe et une validation des résultats des DST, tel que souligné ci-dessous. Les compétences des laboratoires centraux pour les DST aux antituberculeux de première intention, établies de préférence par un des laboratoires supranationaux de référence, sont une condition préalable aux applications du programme de lutte contre la TB pharmacorésistante au Comité Feu Vert (GLC).

La mise en place des services de laboratoire pour la culture des expectorations et les DST exige un équilibre raisonnable entre le coût et le délai d'exécution. De tels services seront plus vraisemblablement économiquement



abordables et offriront des résultats optimaux s'ils reposent sur l'apport direct des échantillons à un laboratoire de mycobactériologie central ayant un volume opérationnel suffisamment important pour assurer une compétence technique, un personnel bien formé et un équipement adéquat.

Les DST à l'isoniazide et à la rifampicine sont nécessaires au minimum dans tout programme de lutte contre la TB pharmacorésistante; les DST à d'autres antituberculeux de première intention sont aussi désirables, mais moins essentiels. Dans la phase initiale du traitement de la TB pharmacorésistante, il est préférable que les laboratoires de référence supranationaux ou d'autres laboratoires de référence ayant une capacité, une expertise et une compétence établies effectuent les DST aux antituberculeux de deuxième intention. Une fois que les DST aux agents de première intention sont effectués avec un niveau de compétence systématiquement élevé, les laboratoires desservant les populations et les patients ayant une exposition antérieure importante aux antituberculeux de deuxième intention peuvent envisager d'étendre leurs services aux DST aux antituberculeux de deuxième intention (voir section 6.7).

Les DST systématiques aux antituberculeux de deuxième intention ne sont pas recommandés à moins que ne soient en place la capacité et l'infrastructure de laboratoire nécessaires ainsi qu'une assurance qualité rigoureuse et qu'une compétence durable n'ait été démontrée pour les DST à l'isoniazide et à la rifampicine.

TABLEAU 6.1 Fonctions et responsabilités des différents niveaux de services de laboratoire

NIVEAU I
<b>Laboratoire périphérique</b> (souvent un établissement de district)
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Réception des échantillons</li><li>■ Préparation et coloration des frottis</li><li>■ Examen au microscope des frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen et enregistrement des résultats</li><li>■ Transmission des résultats</li><li>■ Tenue d'un registre de laboratoire</li><li>■ Nettoyage et entretien de l'équipement</li><li>■ Gestion des réactifs et des fournitures de laboratoire</li><li>■ Contrôle interne de la qualité</li></ul>
NIVEAU II
<b>Laboratoire intermédiaire</b> (souvent régional)
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Toutes les fonctions du laboratoire de niveau I</li><li>■ Examens microscopiques en fluorescence (facultatif)</li><li>■ Digestion et décontamination des échantillons</li><li>■ Culture et identification de <i>M. tuberculosis</i></li><li>■ Formation des techniciens de laboratoire</li><li>■ Appui et supervision du personnel de niveau périphérique en ce qui concerne la microscopie</li><li>■ Préparation et distribution des réactifs pour microscopie aux laboratoires périphériques</li></ul>

- Amélioration de qualité des prestations et test des aptitudes en microscopie des laboratoires périphériques

### NIVEAU III

#### Laboratoire central (souvent national)

- Toutes les fonctions des laboratoires de niveaux I et II
- DST sur des isolats de *M. tuberculosis*
- Identification des mycobactéries autres que *M. tuberculosis*
- Contrôle technique et services de réparation de l'équipement de laboratoire
- Mise à jour et diffusion des manuels de laboratoire, y compris les directives concernant les méthodes de diagnostic, la maintenance et l'entretien de l'équipement ainsi que l'assurance de la qualité
- Collaboration étroite avec le niveau central du programme national de lutte antituberculeuse
- Supervision de l'application des méthodes bactériologiques et le soutien (formation et supervision notamment) apporté aux laboratoires périphériques par les laboratoires intermédiaires
- Assurance de la qualité pour les examens microscopiques et les cultures pratiqués par les laboratoires intermédiaires
- Formation du personnel des laboratoires de niveau intermédiaire
- Organisation de la surveillance de la résistance aux antituberculeux
- Travaux de recherche opérationnelle et appliquée concernant le réseau de laboratoires, en accord avec les exigences et les besoins des programmes nationaux de lutte antituberculeuse

## 6.7 Transport des substances infectieuses

Étant donné les risques associés au transport des échantillons ou des cultures de patients chez lesquels on suspecte une TB pharmacorésistante, les programmes doivent s'assurer d'avoir des systèmes adéquats pour l'emballage et le transport sûrs des substances infectieuses.

Des organisations internationales telles que l'Union postale universelle, l'Organisation de l'aviation civile internationale et l'Association du transport aérien international ont élaboré des lignes directrices et des procédures strictes pour favoriser l'expédition sûre et rapide des substances infectieuses (8, 9).

L'échange de cultures de *M. tuberculosis* entre les pays (p. ex., pour les DST diagnostics, les nouveaux tests ou les tests de compétence) est toujours sujet aux règlements internationaux, y compris les règlements pour l'importation et l'exportation nationales propres aux différents pays.

## 6.8 Examen microscopique, culture et identification de *M. tuberculosis* dans les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante

On trouvera de l'information détaillée sur l'examen de frottis d'expectoration et la culture des bacilles tuberculeux dans les manuels de l'OMS *Laboratory Services in Tuberculosis Control, Parts I, II and III* (2).

### 6.8.1 Examens microscopiques

Lors de la mise en évidence par examen microscopique des bacilles acidorésistants (BAAR), il est impossible de faire la distinction entre les organismes viables et ceux qui ne le sont pas, entre les souches de *M. tuberculosis* pharmacosensibles et pharmacorésistantes ou entre différentes espèces de mycobactéries. En ce qui concerne les TB pharmacorésistantes, les principaux usages de la microscopie se limitent donc à l'évaluation de la contagiosité initiale du patient, au tri des échantillons pour sélectionner l'algorithme de culture et les DST à appliquer et à la confirmation de la nature mycobactérienne des microbes qui se multiplient sur (ou dans) un milieu de culture (plutôt que des souillures).

L'examen microscopique des frottis d'expectoration contenant des BAAR ne permettant pas de distinguer les bacilles viables de ceux non viables, cette technique est d'utilité limitée pour la surveillance de la contagiosité des patients et de leur réponse au traitement. Par exemple, même si le traitement appliqué est adéquat, les frottis provenant de patients atteints de TB pharmacorésistante peuvent rester positifs après que les résultats de culture sont devenus négatifs, ce qui laisse à penser que les bacilles observés au microscope sont non viables (la prudence est donc recommandée dans le cas des patients pour lesquels on obtient des frottis d'expectoration positifs et des cultures négatives; il faut les considérer comme potentiellement contagieux et évaluer l'évolution de leur TB active).

### 6.8.2 Mise en culture

La qualité des prestations des laboratoires pratiquant les cultures est un élément essentiel. Les lenteurs dans le transport des échantillons, une décontamination trop rude ou insuffisante, un milieu de culture de qualité médiocre ou une température d'incubation inadaptée peuvent avoir des effets préjudiciables sur le rendement de la culture. Les erreurs de laboratoire, telles que les erreurs d'étiquetage ou la contamination croisée entre des échantillons au cours des opérations produisant des aérosols, peuvent conduire à des résultats faux négatifs ou faux positifs. Compte tenu de ce risque, les résultats de laboratoire doivent toujours être confrontés à l'état clinique du patient et tout test diagnostique doit être répété au besoin. On ne relève pas de corrélation nette entre des résultats de culture faiblement positifs (< 10 colonies) et le pronostic clinique, et ce type de résultat doit être interprété avec prudence, notamment si le rapport de laboratoire ne concerne qu'une seule culture pour laquelle le nombre de colonies dénombrées est faible. Cependant, des cultures qui restent durablement positives ou toute culture positive associée à une détérioration clinique doivent être considérées comme significatives.

Les avantages et inconvénients des divers milieux et différentes techniques de culture sont examinés dans d'autres publications citées en référence (3, 4).

### 6.8.3 Identification de *M. tuberculosis*

Dans les pays où la charge de la TB est importante, la grande majorité des isolats mycobactériens appartiennent à l'espèce *M. tuberculosis*. La prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) varie d'un pays à l'autre et peut être plus élevée chez les patients déjà contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). À moins d'avoir la confirmation que l'espèce présente est *M. tuberculosis*, la manifestation par les isolats mycobactériens d'une résistance phénotypique aux antituberculeux de première intention peut être due non pas à une TB pharmacorésistante, mais à une infection à MNT. Le traitement d'une telle infection est totalement différent de celui préconisé pour une TB pharmacorésistante. Les laboratoires appuyant les programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes doivent au minimum être en mesure d'exécuter des tests biochimiques d'identification conventionnels ou au moins deux autres méthodes conformes aux directives internationales.

### 6.8.4 Tests de pharmacosensibilité (DST)

L'identification et le traitement des patients présentant un risque élevé ou atteints de TB pharmacorésistante reposent sur une série de stratégies (voir chapitre 5 et 7). Les DST *in vitro* jouent un rôle clé dans toutes ces stratégies, avec une approche rationnelle et systématique de la mise en place de l'infrastructure de laboratoire nécessaire (voir section 6.8). Ces Principes directeurs recommandent fortement que les programmes nationaux de lutte contre la TB acquièrent la capacité d'offrir l'accès aux DST à tous les patients chez qui on considère une pharmacorésistance comme possible. Cette recommandation est conforme aux normes internationales de soins antituberculeux approuvées par l'OMS et d'autres partenaires (10) ainsi que les résolutions sur la TB approuvées par l'Assemblée mondiale de la Santé en 2007 qui demandaient l'accès universel aux DST d'ici 2015 (11).

On dispose de diverses méthodes pour pratiquer les DST. Les méthodes phénotypiques classiques consistent à mettre en culture *M. tuberculosis* en présence d'antituberculeux pour déceler l'inhibition de la croissance. Les méthodes phénotypiques permettent la détection d'une pharmacorésistance indépendamment du mécanisme ou de la base moléculaire. Les méthodes de DST phénotypiques peuvent être effectuées comme des tests directs ou indirects sur des milieux solides. Dans le test direct, une série de milieux avec ou sans médicament est inoculée directement avec un échantillon concentré. Le test indirect consiste à effectuer une inoculation avec une culture pure cultivée à partir de l'échantillon. Les tests phénotypiques indirects ont été largement validés et sont considérés actuellement comme la norme de référence. Trois méthodes sont couramment utilisées : méthode des proportions, méthode des concentrations absolues et méthode des rapports de résistance. Plusieurs séries de tests de compétence au sein du réseau supranational de laboratoires de référence pour la TB ont montré que les résultats des DST ne différaient pas d'une méthode à

l'autre pour les antituberculeux de première intention. Pour les DST aux antituberculeux de deuxième intention, les méthodes du test dans un bouillon ou en milieu liquide et la méthode des proportions sur milieu solide ont été étudiées; les méthodes des concentrations absolues ou des rapports de résistance sur milieu solide n'ont pas été validées. On peut trouver de l'information sur l'état actuel de la méthodologie des DST, le consensus sur la fiabilité et la reproductibilité et les concentrations essentielles pour différentes méthodologies dans un document de directives stratégiques de l'OMS sur l'utilisation rationnelle des DST aux antituberculeux de deuxième intention (1).

Les approches génotypiques détectent les déterminants génétiques de résistance plutôt que le phénotype de résistance. La plupart des méthodes génotypiques comprennent deux étapes : tout d'abord, une amplification nucléique moléculaire comme la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) pour amplifier des sections du génome de *M. tuberculosis* dont on sait qu'il est altéré dans les souches résistantes; puis une évaluation des mutations spécifiques en corrélation avec la résistance sur les produits de l'amplification (amplicons).

De nouvelles technologies de détection rapide de la pharmacorésistance sont élaborées actuellement. La plupart en sont à la phase de développement précoce, à la validation en laboratoire ou aux stades précoces des études à grande échelle sur le terrain en vue d'évaluer leur faisabilité, leur rapport coût-efficacité et leur rapport coût-avantages. Les technologies se concentrant sur la détection rapide de la résistance à la rifampicine à titre de substitut pour les tests de détection de la TB-MR sont les plus avancées. Dans la majorité des situations, en particulier lorsque des associations à dose fixe d'antituberculeux de première intention sont utilisées, la résistance à la rifampicine est presque invariablement associée à une résistance à l'isoniazide. La détection d'une résistance à la rifampicine sert par conséquent de substitut fiable (bien qu'incomplet) pour la TB MR. Les avantages des méthodes rapides de DST à la rifampicine comprennent l'identification plus rapide des patients recevant un schéma de première intention inadéquat, le dépistage rapide des patients à risque de TB MR et l'arrêt précoce de la transmission de la TB-MR.

Plusieurs tests de détection rapide de la résistance à la rifampicine ont été validés dans le cadre d'études de laboratoire. L'utilisation des méthodes rapides de DST à la rifampicine est recommandée dans les zones à risque élevé de TB-MR (y compris les situations associées à une lourde charge du VIH); toutefois, une confirmation de la TB-MR au moyen de DST conventionnels est toujours considérée comme la norme de référence, et une capacité de laboratoire adéquate pour assurer un diagnostic de qualité garantie de la TB-MR reste par conséquent une exigence fondamentale. On retrouve au chapitre 5 une approche algorithmique pour la prompt utilisation des méthodes rapides de DST à la rifampicine dans les situations de forte prévalence du VIH.

Aucun test moléculaire rapide pour la détection de TB-UR n'est disponible à l'heure actuelle. De ce fait, les techniques de DST conventionnelles et les

nouvelles techniques en milieu liquide sont considérées comme les méthodes les plus fiables pour la détermination de TB-UR. Certaines des techniques plus récentes en milieu liquide ou à base d'agar peuvent déterminer la présence de TB UR dans un délai de 14 jours.

### 6.8.5 Limites des DST

La précision d'un DST (pratiqué dans des conditions optimales) varie en fonction du médicament testé. Pour les antituberculeux de première intention, c'est pour la rifampicine et l'isoniazide que cette précision est la plus grande, tandis que les résultats obtenus pour la streptomycine et l'éthambutol sont moins fiables et reproductibles (1).

Les tests *in vitro* de sensibilité aux antituberculeux de seconde intention sont beaucoup plus problématiques, comme le soulignent les directives stratégiques de l'OMS sur les DST aux antituberculeux de deuxième intention (1) : les aminoglycosides, les polypeptides et les fluoroquinolones ont été testés dans différents environnements de laboratoire et les tests se sont avérés relativement fiables et reproductibles. Les données sur la reproductibilité et la fiabilité des DST aux autres antituberculeux de deuxième intention sont bien plus limitées, les données n'ont pas été établies ou la méthodologie de test n'existe pas (1).

Les DST aux antituberculeux de deuxième intention sont entravés par des difficultés techniques liées à l'instabilité des médicaments *in vitro*, la perte de médicament en raison de la liaison des protéines, l'inactivation par la chaleur, la dissolution incomplète, la stérilisation des filtres ou la puissance variable des médicaments. Qui plus est, la concentration essentielle définissant la résistance est souvent très proche de la concentration inhibitrice minimale (CIM) nécessaire pour obtenir une activité antimycobactérienne, ce qui augmente la probabilité d'erreur de classification de la sensibilité ou de la résistance et entraîne une médiocre reproductibilité des résultats des DST. De plus, la technique utilisée par le laboratoire, le pH du milieu, la température d'incubation et le délai d'incubation peuvent aussi affecter les résultats des DST.

La résistance croisée et l'incompréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à la résistance aux antituberculeux compliquent encore davantage le problème. De nouvelles données montrent un lien net entre la pharmacorésistance phénotypique et les mutations moléculaires spécifiques; toutefois, toutes les mutations entraînant une résistance aux antituberculeux de deuxième intention n'ont pas été décrites, tous comme les mécanismes moléculaires sous-jacents des mutations détectées n'ont pas été élucidés.

La résistance croisée entre les fluoroquinolones de génération ultérieure (ciprofloxacine et ofloxacine) est presque complète. Des données limitées laissent à penser que les fluoroquinolones de troisième génération (notamment la moxifloxacine) ne sont pas associées à une résistance croisée complète avec les fluoroquinolones des générations ultérieures (12–15) et pourraient avoir un bienfait clinique accru en raison de leur faible CIM, une activité antimy-

cobactérienne accrue et une meilleure structure biochimique leur offrant une stabilité métabolique et une longue demi-vie, ce qui réduit théoriquement la sélection de mutants résistants (16). Si le bienfait clinique des fluoroquinolones plus récentes a été validé dans une petite étude rétrospective (17), davantage de recherches cliniques et de laboratoire sont nécessaires pour comprendre l'ampleur de la résistance croisée aux fluoroquinolones et sa pertinence clinique.

La résistance croisée entre les aminoglycosides ou les polypeptides est complexe, et les données sont très limitées. La kanamycine et l'amikacine, des aminoglycosides, sont associées à une résistance croisée très élevée. La résistance croisée entre d'autres aminoglycosides et les polypeptides semble relativement faible, mais davantage d'études à ce sujet sont nécessaires (1).

## **6.9 Utilisation rationnelle des DST dans les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante**

Une information complexe, incomplète et même contradictoire sur la résistance croisée, des connaissances limitées sur les génotypes conférant une résistance aux antituberculeux de deuxième intention et les limites techniques des DST aux antituberculeux de seconde intention ont d'importantes implications pour l'infrastructure de laboratoire et la conception des modalités thérapeutiques dans les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante. La compétence dans les DST est un mélange de technique de laboratoire et de charge de travail, nécessitant un nombre adéquat d'échantillons à tester. Dans la plupart des cas, cela implique la centralisation des prestations de laboratoire pour les DST et – en particulier pour les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante comptant peu de patients – la possibilité de sous-traiter de tels services de DST, par exemple, vers un des laboratoires du réseau supranational de laboratoires de référence.

Les directives stratégiques actuelles de l'OMS relativement aux DST sont les suivantes (1) :

- La capacité du laboratoire à détecter de façon fiable la TB-MR par le biais de DST de qualité garantie à l'isoniazide et à la rifampicine est une condition préalable minimale pour les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante.
- Des liens formels avec un des laboratoires du réseau supranational de laboratoires de référence sont préférables pour s'assurer d'obtenir une opinion experte sur la conception du laboratoire, le débit des échantillons et le déroulement des opérations, la sécurité biologique, l'entretien de l'équipement et l'assurance qualité externe des résultats des DST.
- Les stratégies pour les prestations de laboratoire en appui aux programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante devraient suivre une approche systématique et tenir compte des contraintes des DST soulignées

plus haut. Les DST doivent être concentrés sur les médicaments pour lesquels il existe une méthodologie fiable et reproductible.

- Les DST systématiques aux antituberculeux de deuxième intention ne sont pas recommandés à moins que l'infrastructure et la capacité de laboratoire nécessaires n'aient été établies, qu'une assurance qualité rigoureuse ne soit en place et qu'une compétence durable n'ait été démontrée pour l'isoniazide et la rifampicine. Pour conserver compétence et expertise, il est recommandé de n'effectuer les DST aux antituberculeux de seconde intention que si au moins 200 échantillons de patients à risque élevé sont attendus chaque année.
- À l'heure actuelle, les DST systématiques aux antituberculeux des classes thérapeutiques 4 (éthionamide, protionamide, cyclosérine, térizidone, acide *p*-aminosalicylique) et 5 (clofazimine, linézolid, amoxicilline/clavulanate, thioacétazone, clarithromycine, imipénème) ne sont pas recommandés puisque la fiabilité et la reproductibilité des tests de laboratoires ne peuvent être garanties.

La figure 6.1 souligne les tests systématiques de pharmacosensibilité aux antituberculeux de première et de seconde intention utilisés dans des conditions programmatiques de routine.

### 6.10 Temps nécessaire à la réalisation des tests et au retour des résultats : délai d'exécution

La détection de la croissance et l'identification de *M. tuberculosis* peuvent prendre de trois à huit semaines sur un milieu solide et de une à deux semaines dans un bouillon. La réalisation des DST sur un isolat de *M. tuberculosis* prend de deux à quatre semaines supplémentaires en milieu solide et une semaine de plus dans un bouillon. Pour garantir un dépistage rapide de *M. tuberculosis* et des TB pharmacorésistantes, les laboratoires doivent définir des délais d'exécution standards à respecter strictement.

### 6.11 Lutte anti-infectieuse et sécurité biologique dans les laboratoires

Les risques relatifs des micro-organismes infectieux manipulés dans les laboratoires sont classifiés par l'OMS en fonction de leur capacité à provoquer la maladie chez l'humain, le potentiel de propagation au laboratoire et l'existence éventuelle de mesures de traitement et de prévention (7). Des niveaux connexes de sécurité biologique ont été définis pour les laboratoires en tenant compte de l'agent pathogène, des infrastructures disponibles et de l'équipement, des pratiques et des procédures nécessaires pour un environnement de travail sécuritaire dans les laboratoires (7).

*M. tuberculosis* est classé par l'OMS comme un agent pathogène de labo-



ratoire du Groupe de risque 3 (7). La culture mycobactériologique et les DST produisent des aérosols très concentrés exigeant des précautions de confinement de sécurité biologique de niveau 3.

Les normes de laboratoire exigent que les mesures essentielles suivantes soient en place et appliquées :

- contrôles administratifs spécifiques et appropriés (y compris les bonnes pratiques de laboratoire, les modes opératoires normalisés et les plans de gestion des accidents);
- mesures d'ingénierie fonctionnant adéquatement comme prévu;
- équipement de protection individuelle approprié pour les tâches effectuées;
- procédures adéquates de gestion des déchets;
- procédures adéquates pour la sécurité générale dans le laboratoire (y compris la sécurité physique, électrique et chimique).

Le degré de confinement qu'implique le niveau de sécurité biologique 3 exige le renforcement des programmes de travail et de sécurité des laboratoires, en particulier ceux qui ont trait à la conception du laboratoire, à l'utilisation d'un équipement spécialisé pour prévenir ou contenir les aérosols et à la surveillance sanitaire auprès du personnel du laboratoire. Les lignes directrices publiées pour les précautions de sécurité biologique de niveau 3 doivent être rigoureusement appliquées et il y a lieu de recourir aux services d'ingénieurs-conseils experts pour l'établissement de l'infrastructure de laboratoire pour les DST (1, 7).

La surveillance sanitaire et médicale du personnel du laboratoire effectuant les cultures mycobactériologiques et les DST est fortement recommandée. Cette surveillance doit inclure une anamnèse complète, une évaluation initiale ciblée de la santé, la surveillance des signes et des symptômes respiratoires et un plan proactif relatif aux examens médicaux appropriés le cas échéant.

Les employés des laboratoires qui choisissent de divulguer qu'ils sont infectés par le VIH doivent se voir offrir des responsabilités de travail plus sécuritaires et devraient être découragés de travailler avec des échantillons de TB pharmacorésistante. Les femmes enceintes doivent être réaffectées à d'autres postes jusqu'à ce que leur enfant soit né et qu'elles aient fini de l'allaiter.

L'administration systématique du vaccin BCG n'est pas recommandée comme moyen de prévention de la TB pharmacorésistante chez le personnel de laboratoire. L'application des mesures de lutte anti-infectieuse est traitée plus en détail au chapitre 15.

**Figure 6.1 Approche systématique pour la mise en place des DST dans des conditions programmatiques de routine (1)**

<p><b>Étape 1 :</b> Isoniazide Rifampicine</p>	<p>Le niveau de compétence élevé dans les DST à l'isoniazide et à la rifampicine devrait être tout d'abord établi puisque les DST à ces médicaments sont les plus fiables et les plus reproductibles. Comme indicateur de performance minimum, le test de compétence doit identifier correctement la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine dans plus de 90 % de deux des trois plus récentes séries de tests de compétences.</p>
<p><b>Étape 2 :</b> Éthambutol Streptomycine Pyrazinamide Rifampicine</p>	<p>Les étapes 1 et 2 peuvent être fusionnées si la situation épidémiologique ou les modalités de traitement l'indiquent (p. ex., schémas thérapeutiques contre la TB-MR standardisés ou individualisés comprenant toujours des antituberculeux de première intention) et si les ressources permettent une capacité accrue pour les DST.</p>
<p><b>Étape 3 :</b> Amikacine, kanamycine, capréomycine Ofloxacin<sup>a</sup> (ou la fluoroquinolone de choix dans la stratégie thérapeutique)</p>	<p>Les étapes 1 et 3 peuvent être fusionnées au cas où l'ultrarésistance serait une préoccupation afin de permettre l'identification rapide des patients atteints de TB-UR.</p> <p>État donné la variabilité dans la résistance croisée signalée pour les aminoglycosides et les polypeptides, il est recommandé de tester la résistance à tous les aminoglycosides (y compris la streptomycine) ainsi qu'à la capréomycine lorsque c'est possible.</p> <p>La sélection de la fluoroquinolone la plus appropriée à utiliser repose sur la stratégie de traitement<sup>a</sup>.</p>

<sup>a</sup> Il faut tester la résistance des souches aux fluoroquinolones utilisées dans la stratégie thérapeutique du programme. La résistance croisée n'étant pas complète entre les fluoroquinolones de plus ancienne génération et les fluoroquinolones plus récentes, on ne peut partir du principe que la résistance à une fluoroquinolone confère une résistance à toutes les fluoroquinolones.

## 6.12 Contrôle et assurance de la qualité

Un diagnostic de TB pharmacorésistante a des implications profondes sur le patient; par conséquent, l'exactitude du diagnostic de laboratoire est cruciale et un programme complet d'assurance de la qualité dans chaque laboratoire doit être en place pour assurer l'exactitude, la fiabilité et la reproductibilité des résultats des DST. Le contrôle et l'assurance de la qualité doivent être effectués régulièrement comme partie intégrante des opérations du laboratoire.

Les procédures d'assurance de la qualité des examens microscopiques, des cultures et des DST sont décrites en détail dans les manuels de laboratoire et les documents techniques.

Les laboratoires centraux de référence participant aux programmes de lutte

contre la TB pharmacorésistante doivent établir des liens formels avec un des laboratoires du réseau supranational de laboratoires de référence pour aider à assurer la qualité des prestations de laboratoire et la validation des résultats des DST. Le réseau supranational de laboratoires de référence comprenait – au moment de mettre sous presse – 26 laboratoires, y compris un centre de coordination mondiale situé en Belgique.

Le réseau supranational de laboratoires de référence assure des normes pour les DST par un système d'assurance-qualité externe qui devrait être établi de préférence avant la mise en place des programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante. Au minimum, l'assurance-qualité externe avec un laboratoire supranational de référence devrait comprendre :

- une visite d'évaluation initiale;
- un test de compétence avec un nombre adéquat d'isolats codés;
- des revérifications régulières des isolats obtenus dans le cadre du programme de lutte contre la TB pharmacorésistante.

Les tests de compétence par le laboratoire supranational de référence impliquent la distribution régulière aux laboratoires nationaux de référence pour la TB de panels de souches de *M. tuberculosis* codées ayant des profils de pharmacorésistance prédéfinis. Les résultats des tests effectués par le laboratoire de référence sont comparés avec les résultats codés du laboratoire supranational de référence à l'insu et des indicateurs spécifiques du rendement (sensibilité, spécificité, reproductibilité) sont calculés pour chaque médicament et pour le laboratoire de référence globalement.

À titre d'indicateur minimum du rendement, le test de compétence doit identifier correctement la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine chez plus de 90 % de deux des trois plus récentes séries de panels.

Le réseau supranational de laboratoires de référence s'entend pour dire que les panels pour les tests de compétence relativement aux antituberculeux de deuxième intention ne doivent pas comprendre de souches ultrarésistantes de *M. tuberculosis*; au contraire, des panels comprenant différentes permutations de monorésistance aux antituberculeux de deuxième intention sont en cours de développement et seront compilés pour permettre une évaluation plus fiable de la capacité globale des laboratoires nationaux de référence à identifier la TB-UR. Les panels comprenant des isolats de résistance aux antituberculeux de seconde intention seront diffusés par le biais du réseau supranational de laboratoires de référence en 2008.

## Références

1. *Drug susceptibility testing of second-line anti-tuberculosis drugs: WHO policy guidance*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [sous presse].
2. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).

3. *Laboratory services in tuberculosis control*. Parts I, II and III. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/TB/98.258).
4. *The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, roles, and operation in low-income countries*. Paris, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 1998. Disponible à l'adresse <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en/index3.html>
6. Joshi R *et al.* Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med* 3 décembre 2006;(12):e494.
7. *Manuel de sécurité biologique en laboratoire*, troisième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/CDS/CSR/LYO/2004.11).
8. *Recommendations on the transport of dangerous goods: model regulations*, 12<sup>e</sup> édition révisée. New York, Nations Unies, 2002 (ST/SG/AC.10/1/Re.12).
9. *Infectious substances shipping guidelines*, troisième édition. Montréal, International Air Transport Association, 2002.
10. *International standards for tuberculosis care*. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006 (disponible à l'adresse <http://www.worldcarecouncil.org/pdf/PatientsCharteFR2006.pdf>; consulté en mai 2008).
11. World Health Assembly (WHA) Resolution EB120.R3. Geneva: 2007
12. Zhao BY *et al.* Fluoroquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43(3):661–666.
13. Dong Y *et al.* Fluoroquinolone action against mycobacteria: effects of C-8 substituents on growth, survival, and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(11):2978–2984.
14. Lounis N *et al.* Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997;41(3):607–610.
15. Alvirez-Freites EL, Carter JL, Cynamon MH. In vitro and *in vivo* activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46:1022–1025.
16. Somasundaram S, Paramasivan NC. Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* strains to gatifloxacin and moxifloxacin by different methods. *Chemotherapy* 2002;46:1022–1025.
17. Yew WW *et al.* Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003;124(4):1476–1481.

## CHAPITRE 7

# Stratégie de traitement des TB-MR et des TB-UR

7.1	Objectifs du chapitre	61
7.2	Évaluations essentielles avant l'élaboration d'une stratégie thérapeutique	62
7.3	Définitions des termes utilisés pour décrire les stratégies thérapeutiques	62
7.4	Classes d'antituberculeux	63
7.5	Code standard de désignation des schémas thérapeutiques antituberculeux	67
7.6	Rôle des tests de pharmacosensibilité (DST)	68
7.7	Conception du schéma thérapeutique	69
7.7.1	Principes généraux	69
7.7.2	Posologie des médicaments	71
7.7.3	Augmentation de la dose	72
7.8	Conception du schéma thérapeutique programmatique	72
7.9	Administration de l'agent injectable (phase intensive)	79
7.10	Durée du traitement	80
7.11	TB pharmacorésistante extrapulmonaire	80
7.12	Chirurgie dans le cadre d'un traitement de catégorie IV	80
7.13	Traitements d'appoint dans le cadre de la prise en charge de la TB pharmacorésistante	81
7.13.1	Soutien nutritionnel	81
7.13.2	Corticostéroïdes	82
7.14	Traitement de la TB-UR	82
7.15	Conclusion	83
Tableau 7.1	Autre méthode de regroupement des antituberculeux	64
Tableau 7.2	Stratégies recommandées pour différentes situations programmatiques	73
Tableau 7.3	Récapitulatif des principes généraux de conception des schémas thérapeutiques	84
Figure 7.1	Stratégies thérapeutiques courantes contre la TB pharmacorésistante	63
Figure 7.2	Établissement d'un schéma thérapeutique pour la TB-MR	71

Figure 7.3	Directives de prise en charge des patients atteints de TB-UR mise en évidence ou pratiquement certaine	83
Encadré 7.1	Résistance croisée connue entre les antituberculeux	67
Encadré 7.2	Exemple d'application de code standard à la description des schémas thérapeutiques	68
Encadré 7.3	Exemple de conception des schémas thérapeutiques standardisés	76
Encadré 7.4	Exemple de conception des schémas thérapeutiques individualisés	78
Encadré 7.5	Exemple de traitement de la TB-UR	82

## 7.1 Objectifs du chapitre

Tout patient chez lequel on a diagnostiqué une TB chronique ou une TB pharmacorésistante devant être traitée par des antituberculeux de deuxième intention est classé dans la catégorie diagnostique IV de l'OMS et nécessitera des schémas thérapeutiques spécialisés (appelés « schémas thérapeutiques de catégorie IV » dans ces Principes directeurs). Le présent chapitre fournit des éléments d'orientation pour le choix des options stratégiques, y compris des approches standards, empiriques et individualisées pour traiter les TB-MR ainsi que les souches davantage résistantes telles que les TB à bacilles ultra-résistants (TB-UR). En l'absence d'études cliniques à répartition aléatoire de grande envergure, les présentes recommandations reposent en grande partie sur l'opinion d'experts et les résultats d'analyses de cohorte et de séries de cas. Une description des médicaments et de leur posologie ajustée en fonction du poids figure aux annexes 1 et 2.

### Recommandations clés (\* indique une recommandation mise à jour)

- Concevoir des schémas thérapeutiques selon une approche uniforme basée sur la hiérarchie des cinq groupes de médicaments antituberculeux;
- Diagnostiquer rapidement une TB pharmacorésistante et instaurer le traitement approprié;
- Utiliser au moins quatre médicaments ayant une efficacité certaine ou pratiquement certaine;
- Utiliser les DST pour guider le traitement, mais sans dépendre de ces tests pour la conception des schémas thérapeutiques individualisés pour l'éthambutol, le pyrazinamide et les médicaments des groupes 4 et 5;
- Ne pas utiliser la ciprofloxacine comme antituberculeux;\*
- Concevoir une stratégie programmatique qui tienne compte de l'accès à des DST de haute qualité, des taux de TB pharmacorésistante, de la prévalence du VIH, de la capacité technique et des ressources financières (tableau 7.2);
- Traiter pendant 18 mois à partir de la date de conversion de la culture;
- Utiliser adéquatement les mesures d'appoint, y compris la chirurgie et le soutien nutritionnel et social;
- Traiter énergiquement la TB-UR lorsque c'est possible;
- Traiter immédiatement et adéquatement les effets indésirables.

## 7.2 Évaluations essentielles avant l'élaboration d'une stratégie thérapeutique

Les responsables de programmes ne devraient concevoir leur stratégie thérapeutique qu'après avoir évalué les données de DRS ainsi que la fréquence d'utilisation des antituberculeux dans le pays. Ceux qui prévoient d'introduire une stratégie thérapeutique contre les TB pharmacorésistantes doivent avoir une bonne idée de la prévalence de la pharmacorésistance parmi les nouveaux cas de TB et au sein des différents groupes de patients en retraitement (échec, rechute, abandon et cas chronique). Il est essentiel de déterminer quels antituberculeux de deuxième intention ont été utilisés et la fréquence de leur emploi dans la zone desservie par le programme de lutte contre la TB pharmacorésistante. Certains antituberculeux de deuxième intention peuvent n'avoir été utilisés que rarement et sont susceptibles de s'avérer efficaces dans les schémas thérapeutiques utilisés contre les TB pharmacorésistantes, tandis que d'autres auront été largement employés et n'auront qu'une faible probabilité d'être efficaces chez les patients infectés par des souches résistantes.

On sait que les responsables de certains programmes pourraient avoir à élaborer des stratégies sur la base de données limitées puisque le traitement pour de nombreux patients ne peut attendre que soit obtenue l'information tirée de l'évaluation complète. Dans ces cas, les responsables du programme peuvent quand même suivre les principes de base présentés dans ce chapitre pour la conception d'un schéma efficace et continuer de recueillir l'information décrite dans cette section.

## 7.3 Définitions des termes utilisés pour décrire les stratégies de traitement

Voici la définition des termes souvent utilisés pour décrire les stratégies de traitement :

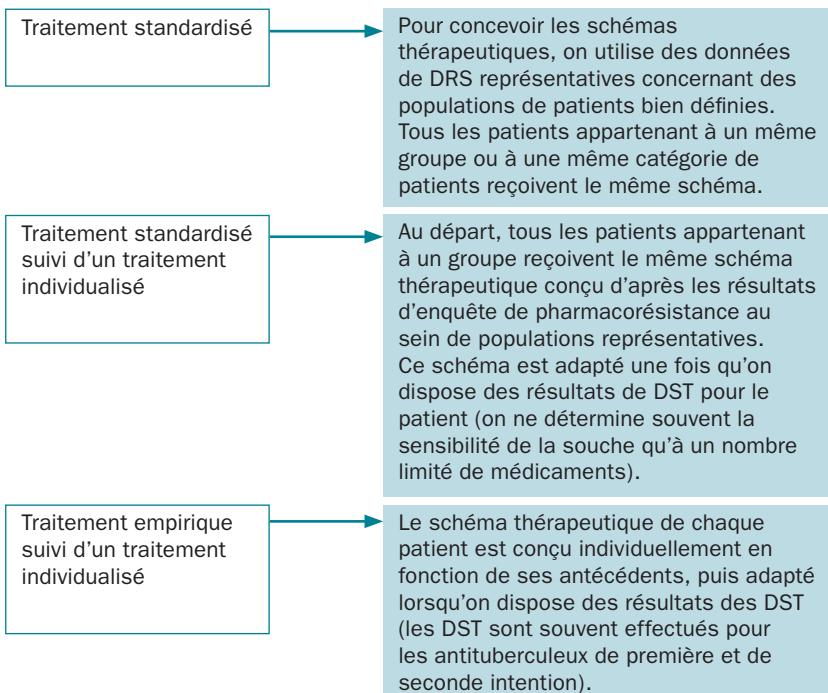
- **Traitement standardisé.** Les schémas thérapeutiques sont conçus en fonction de données des DRS pour des populations de patients représentatives en l'absence de DST individuels. Tous les patients appartenant à un groupe ou à une catégorie définis reçoivent le même schéma thérapeutique. Les cas suspectés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

On utilise souvent ces stratégies de traitement en association, comme le montre la figure 7.1. Les stratégies sont abordées plus en détail à la section 7.8, qui traite de l'utilisation de ces stratégies dans des conditions programmatisées.

#### 7.4 Classes d'antituberculeux

Les antituberculeux sont traditionnellement répartis en médicaments de première et de seconde intentions, l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine constituant les principaux antituberculeux de première intention. Ces Principes directeurs font souvent référence à cette classification, mais ils utilisent aussi un système de groupes reposant sur l'efficacité, l'expérience acquise avec le médicament et la classe médicamenteuse. Ces groupes sont mentionnés dans les parties suivantes et sont très utiles pour la conception des schémas thérapeutiques. Ils sont présentés dans le tableau 7.1. Tous les médicaments d'un même groupe n'ont pas la même efficacité ni la même innocuité. Pour plus d'information, veuillez voir la description de chaque groupe dans cette section et les fiches d'information pour chacun des médicaments à l'annexe 1.

FIGURE 7.1 **Stratégies thérapeutiques courantes contre la TB pharmacorésistante**





**Groupe 1.** Le groupe 1 rassemble les antituberculeux les plus puissants et les mieux tolérés. Ils ne devraient être employés que chez les patients dont les résultats de laboratoire ou les antécédents historiques laissent à penser qu'ils sont efficaces. Si un médicament du groupe 1 a été utilisé dans un schéma antérieur qui s'est soldé par un échec, son efficacité doit être remise en question même si les résultats des DST suggèrent une sensibilité à ce médicament. Les patients infectés par des souches qui se révèlent résistantes à de faibles concentrations d'isoniazide, mais sensibles à des concentrations plus élevées, peuvent tirer un bénéfice d'un traitement à forte dose par ce médicament (utilisée de cette façon, l'isoniazide est considérée comme un médicament de groupe 5; voir plus bas). Les nouvelles rifamycines doivent être considérées comme inefficaces si les résultats des DST font apparaître une résistance à la rifampicine.

**Groupe 2.** Il convient d'administrer un agent injectable du groupe 2 à tous les patients chez lesquels on a mis en évidence ou on suspecte une pharmacosensibilité. Ces Principes directeurs suggèrent l'utilisation de la kanamycine ou de l'amikacine comme agent injectable de premier choix étant donné les taux élevés de résistance à la streptomycine chez les patients atteints TB pharmacorésistante. De plus, ces deux agents ont un faible coût, ont une plus faible ototoxicité que la streptomycine et ont été utilisés à grande échelle pour le traitement de la TB pharmacorésistante partout dans le monde. On considère que l'amikacine et la kanamycine sont très semblables et qu'elles sont associées à une très forte fréquence de résistance croisée. Si un isolat résiste à la fois à la streptomycine et à la kanamycine, ou si les données de DRS montrent des taux élevés de résistance à l'amikacine et à la kanamycine, il convient d'employer la capréomycine.

TABLEAU 7.1 Autre méthode de regroupement des antituberculeux

GROUPE	MÉDICAMENTS
<b>Groupe 1 –</b> Antituberculeux oraux de première intention	isoniazide (H); rifampicine (R); éthambutol (E); pyrazinamide (Z); rifabutine (Rfb) <sup>a</sup>
<b>Groupe 2 –</b> Antituberculeux injectables	kanamycine (Km); amikacine (Am); capréomycine (Cm); streptomycine (S)
<b>Groupe 3 –</b> Fluoroquinolones	moxifloxacine (Mfx); lévofloxacine (Lfx); ofloxacine (Ofx)
<b>Groupe 4 –</b> Antituberculeux bactériostatiques oraux de seconde intention	éthionamide (Eto); protionamide (Pto); cyclosérine (Cs); térizidone (Trd); acide <i>p</i> -aminosalicylique (PAS)
<b>Groupe 5 –</b> Antituberculeux dont l'efficacité n'est pas sûre (non recommandés par l'OMS pour un usage systématique chez les patients atteints de TB-MR)	clofazimine (Cfz); linézolide (Lzd); amoxicilline/clavulanate (Amx/Clv); thioacétazone (Thz); imipénème/cilastatine (Ipm/Cln); isoniazide à forte dose (H à forte dose); <sup>b</sup> clarithromycine (Clr)

<sup>a</sup> La rifabutine ne fait pas partie de la Liste des médicaments essentiels de l'OMS. Elle a été ajoutée ici, car elle est utilisée systématiquement chez les patients recevant des inhibiteurs de la protéase dans de nombreuses situations.

<sup>b</sup> Une forte dose d'isoniazide à forte dose est définie comme une dose de 16–20 mg/kg par jour.

**Groupe 3.** Tous les patients doivent recevoir un médicament du groupe 3 si la souche est sensible ou si l'on pense que l'agent est efficace. La ciprofloxacine n'est plus recommandée pour traiter la TB pharmacosensible ou pharmacorésistante (1). À l'heure actuelle, les fluoroquinolones les plus puissantes qui soient disponibles par ordre d'activité *in vitro* décroissant d'après les tests et les études sur les animaux sont les suivantes : moxifloxacine = gatifloxacine > lévofloxacine > ofloxacine (2, 3). Si l'ofloxacine est couramment utilisée en raison de son coût relativement faible, les fluoroquinolones de génération ultérieure, la moxifloxacine et la lévofloxacine, sont plus efficaces et ont des profils d'effets indésirables semblables (1, 4). De plus, les fluoroquinolones de génération ultérieure pourraient être efficaces dans une certaine mesure contre les souches résistantes à l'ofloxacine (5). Bien qu'elle ait une efficacité antituberculeuse semblable à celle de la moxifloxacine, la gatifloxacine est associée à des cas graves d'hypoglycémie, d'hyperglycémie et de nouvelle survenue de diabète. Si l'on utilise la gatifloxacine, le patient doit faire l'objet d'une surveillance et d'un suivi étroits; ce médicament a été retiré du marché dans de nombreux pays. C'est la raison pour laquelle elle n'apparaît pas dans les tableaux de ces Principes directeurs. Si la lévofloxacine ou la moxifloxacine sont considérées comme plus efficaces contre *M. tuberculosis* que l'ofloxacine, d'après les données de l'activité bactéricide précoce et les données sur les animaux, la lévofloxacine est, à l'heure actuelle, la fluoroquinolone de choix tant que d'autres données n'auront pas confirmé l'innocuité à long terme de la moxifloxacine. Dans les régions aux ressources limitées, l'ofloxacine est un choix acceptable dans le traitement de la TB pharmacorésistante sensible à l'ofloxacine. La gatifloxacine ne doit être utilisée qu'en l'absence d'autres options de fluoroquinolones de génération ultérieure et uniquement si un suivi étroit peut être assuré. Une fluoroquinolone de génération ultérieure est recommandée pour le traitement de la TB-UR (voir section 7.14), bien que l'efficacité de cette stratégie ne soit pas étayée par des preuves adéquates. Les données sur l'utilisation à long terme des fluoroquinolones étant limitées, la vigilance dans la surveillance est de mise pour toutes les fluoroquinolones (voir chapitre 11).

**Groupe 4.** On ajoute au schéma thérapeutique des médicaments du groupe 4 en fonction de la sensibilité estimée de la souche, des antécédents de traitement médicamenteux, ainsi que de l'efficacité, du profil d'effets indésirables et du coût de ces produits. On introduit souvent l'éthionamide ou la protiomamide dans le schéma thérapeutique en raison de leur faible coût; toutefois, ces médicaments sont associés à une certaine résistance croisée avec l'isoniazide. Si le coût du traitement n'est pas une contrainte, on peut choisir prioritairement le PAS, car ses formulations à enrobage gastro-résistant sont relativement bien

tolérées et que ce médicament n'est pas associé à une résistance croisée avec d'autres antituberculeux. Si deux agents de ce groupe s'avèrent nécessaires, on ajoute souvent la cyclosérine en association avec l'éthionamide/protionamide ou le PAS. L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et d'hypothyroïdie associés à l'association éthionamide/protionamide et PAS étant élevée, on n'y recourt habituellement que si ces trois agents du groupe 4 sont nécessaires : éthionamide ou protionamide, cyclosérine et PAS. La térizidone contient deux molécules de cyclosérine et est administrée dans certains pays à la place de ce médicament, son efficacité étant supposée analogue malgré l'absence d'études directes comparant ces deux produits. L'OMS ne recommande pas encore l'usage du térizidone. L'approche consistant à augmenter progressivement la dose est appelée « accroissement posologique ». Les médicaments du groupe 4 peuvent être instaurés à une faible dose, qui est ensuite augmentée progressivement par la suite sur deux semaines (pour plus d'information sur l'accroissement posologique, voir la section 7.7.3).

**Group 5.** Les médicaments du groupe 5 ne sont pas recommandés par l'OMS pour le traitement courant de la TB pharmacorésistante, car leur contribution à l'efficacité des polychimiothérapies n'est pas bien connue. Bien que l'on ait observé une certaine activité *in vitro* ou sur des modèles animaux, peu de données, voire aucune, montrent leur efficacité chez l'humain dans le traitement de la TB pharmacorésistante. La plupart de ces médicaments ont un coût élevé et nécessitent dans certains cas une administration intraveineuse. Cependant, on peut les utiliser dans les situations où il est impossible de constituer des schémas thérapeutiques appropriés avec les médicaments des groupes 1 à 4. Ils doivent être utilisés en consultation avec un expert du traitement de la TB pharmacorésistante. Si une situation exige le recours à des médicaments du groupe 5, ces Principes directeurs recommandent d'utiliser au moins deux médicaments de ce groupe étant donné les données limitées sur leur efficacité. Si la thioacétazone a une efficacité établie contre la TB, elle fait partie du groupe 5, car son rôle dans le traitement de la TB pharmacorésistante n'a pas été bien établi. La thioacétazone est associée à une résistance croisée avec certains des autres antituberculeux (voir tableau 7.3) et c'est globalement un faible bactériostatique. Elle n'est pas recommandée chez les patients infectés par le VIH (6) en raison du risque important de réaction indésirable pouvant provoquer un syndrome de Stevens-Johnson et un décès. L'incidence de syndrome de Stevens-Johnson est plus élevée chez les personnes d'origine asiatique. De nombreux experts estiment que l'isoniazide à forte dose peut toujours être utilisée en présence de résistance aux faibles concentrations d'isoniazide (> 1 % de bacilles résistants à 0,2 µg/ml, mais sensibles à 1 µg/ml d'isoniazide), toutefois l'isoniazide n'est pas recommandée en présence de résistance aux doses élevées (> 1 % de bacilles résistants à 1 µg/ml d'isoniazide) (7). Une étude menée dans une région aux ressources limitées dans laquelle on utilisait un schéma

standardisé (et où les DST à l'isoniazide à différentes concentrations n'étaient pas disponibles) laisse envisager que l'ajout systématique de l'isoniazide à forte dose (16–20 mg/kg/jour) pourrait améliorer les résultats thérapeutiques (8).

La résistance croisée entre certains des antibiotiques utilisés dans le traitement de la TB est bien établie. La résistance croisée entre différents antituberculeux est résumée dans l'encadré 7.1.

#### ENCADRÉ 7.1 RÉSISTANCE CROISÉE CONNUE ENTRE LES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

- Toutes les rifamycines sont associées à des taux élevés de résistance croisée (9–12). On pense que la résistance croisée entre les différentes fluoroquinolones est variable, aucune donnée *in vitro* ne montrant que certaines fluoroquinolones de génération ultérieure restent sensibles lorsque les fluoroquinolones de génération antérieure sont associées à une résistance (13–15). Dans ces cas, on ignore si les fluoroquinolones de génération ultérieure restent efficaces sur le plan clinique.
- L'amikacine et la kanamycine sont associées à des taux très élevés de résistance croisée (16, 17). La capréomycine et la viomycine sont associées à un taux élevé de résistance croisée (18). D'autres aminoglycosides et polypeptides sont associés à une faible résistance croisée (19–24). La résistance croisée pour le protionamide et l'éthionamide est de 100 %. L'éthionamide peut être associé à une résistance croisée à l'isoniazide en présence de la mutation *inhA* (25–29). On a signalé une résistance croisée de la thioacétazone à l'isoniazide, à l'éthionamide et au PAS, mais celle-ci est généralement considérée comme faible (30–34).

### 7.5 Code standard de désignation des schémas thérapeutiques antituberculeux

Il existe un code standard pour la désignation des schémas thérapeutiques antituberculeux qui affecte à chaque médicament une désignation abrégée (figurant dans la liste des sigles et abréviations au début de ces Principes directeurs et au tableau 7.1). Un schéma thérapeutique contre la TB pharmacorésistante comprend deux phases : la première est la période pendant laquelle on utilise l'agent injectable et la seconde est celle qui suit l'arrêt de ce médicament. Les chiffres figurant devant chaque phase indiquent la durée de cette phase en mois et correspondent à une durée minimum. Le chiffre en indice inférieur après une lettre désigne le nombre de doses médicamenteuses par semaine. En l'absence de chiffre en indice inférieur, le traitement est quotidien. Le ou les médicaments de remplacement sont indiqués par une ou des lettres entre parenthèses. Les médicaments appartenant aux groupes désignés par les chiffres les plus élevés figurent en premier dans la liste, suivis des autres médicaments par ordre de puissance décroissante. L'encadré 7.2 fournit des exemples d'application de ce code.

**ENCADRÉ 7.2 EXEMPLES DU CODE STANDARD DE DÉSIGNATION DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ANTITUBERCULEUX**

**Exemple 7.1**

**6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs**

La phase initiale consiste à administrer cinq médicaments et dure au moins six mois ou six mois après la conversion selon le protocole appliqué dans le pays. Dans cet exemple, il est prévu que la phase sans administration d'un agent injectable consiste à poursuivre la prise des agents oraux pendant au moins 12 mois, pour un traitement d'une durée totale minimale d'au moins 18 mois. L'agent injectable est la kanamycine (Km), mais il est également possible d'utiliser la capréomycine (Cm). Parfois, seul le traitement initial est indiqué, et on suppose que le schéma thérapeutique sera adapté après réception des résultats de DST ou que l'agent injectable sera arrêté conformément au protocole programmatique. Ce type de notation ne comprend pas de coefficient et on écrit donc : **Z-Km-Ofx-Eto-Cs**.

## 7.6 Rôle des tests de pharmacosensibilité (DST)

L'accès à des laboratoires mycobactériens fiables varie grandement d'un pays à l'autre et de nombreux pays n'ont pas un accès régulier aux DST. L'incapacité à effectuer des DST systématiques chez tous les patients ne devrait pas être un obstacle pour les patients nécessitant un traitement de catégorie IV. Les schémas entièrement standardisés à base d'antituberculeux de seconde intention se sont avérés faisables et rentables dans le traitement de la TB pharmacorésistante (35).

Dans les pays qui ne disposent pas de DST fiables, il faut s'employer activement à améliorer la capacité de laboratoire pour les raisons suivantes :

- Les enquêtes de DST sont nécessaires pour identifier les groupes de patients à risque élevé de TB pharmacorésistante. Des enquêtes générales à l'échelle du pays pourraient ne pas refléter les profils de pharmacorésistance dans des groupes spécifiques de patients. Par exemple, les profils de pharmacorésistance chez tous les patients ayant déjà reçu un traitement pourraient varier grandement de ceux que l'on pourrait relever chez ceux qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie de courte durée.
- Même dans les endroits dotés d'un puissant programme DOTS, certains patients à risque élevé (p. ex., échecs du traitement de catégorie II) ne seront pas atteints de TB pharmacorésistante. Ces Principes directeurs recommandent fortement de confirmer l'échec du traitement au moyen de cultures et de test de dépistage de la TB pharmacorésistante au moyen de DST à l'isoniazide et à la rifampicine au minimum.
- À l'ère du VIH et de la propagation rapide de souches hautement résistantes (p. ex., bacilles ultrarésistants), une description détaillée du traitement antituberculeux antérieur pourrait ne pas prédire adéquatement le profil de résistance de la souche infectieuse puisque de nombreux pa-

tients atteints de TB pharmacorésistante pourraient avoir été infectés à l'origine par une souche résistante (36).

Même dans les pays disposant de DST fiables, les schémas standardisés pourraient être choisis à titre de stratégie plutôt que les schémas individualisés pour les raisons suivantes :

- L'interprétation des DST à certains antituberculeux de première ou de seconde intention est difficile et pourrait fausser l'élaboration du schéma thérapeutique. Les schémas standardisés peuvent guider les cliniciens et permettre d'éviter d'appuyer les décisions sur des DST qui ne sont pas fiables. Ces Principes directeurs ne recommandent pas de se baser sur les DST à l'éthambutol, au pyrazinamide et aux médicaments des groupes 4 et 5 pour établir les schémas individualisés.
- Le délai d'exécution pour plusieurs méthodes de DST s'appuyant sur la culture est long. En général, les patients à risque accru de TB pharmacorésistante doivent recevoir un schéma empirique de catégorie IV jusqu'à ce que les résultats des DST soient disponibles.
- Le laboratoire pourrait ne pas effectuer de DST à certains médicaments ou les effectuer à différents moments. Les résultats des méthodes rapides (moléculaires) pourraient être disponibles en quelques jours, mais uniquement pour certains médicaments de première intention comme l'isoniazide et la rifampicine. De nombreux laboratoires effectuent des DST aux antituberculeux de seconde intention uniquement après que la résistance aux antituberculeux de première intention a été confirmée.

En résumé, un accès régulier à des DST de qualité garantie est recommandé pour tous les programmes, même ceux qui utilisent un schéma standardisé. Les retards dans le traitement en attente des résultats des DST peuvent accroître la morbidité et la mortalité et prolonger l'infectiosité. On ne doit pas se baser sur les DST à plusieurs antituberculeux de seconde intention pour établir les schémas individualisés (voir aussi le chapitre 6 pour une discussion plus approfondie sur les DST).

## 7.7 Conception du schéma thérapeutique

Cette section décrit les méthodes de conception du schéma thérapeutique. Celles s'appliquent aux schémas standardisés, empiriques ou individualisés.

### 7.7.1 Principes généraux

La conception de tout schéma thérapeutique obéit aux principes suivants :

- Les schémas thérapeutiques doivent être définis en fonction des antécédents de traitement médicamenteux du patient.
- Il convient de prendre en compte les médicaments et les schémas théra-

peutiques couramment employés dans le pays et la prévalence de la résistance aux antituberculeux de première et de seconde intention.

- Les schémas thérapeutiques doivent utiliser au moins quatre médicaments dont l'efficacité est certaine ou quasi-certaine. Si les preuves de l'efficacité d'un médicament ne sont pas manifestes, il peut être inclus dans le schéma thérapeutique, mais le succès de celui-ci ne doit pas dépendre de ce médicament. Il est fréquent de débiter avec l'administration de plus de quatre médicaments si le profil de résistance n'est pas connu, si l'efficacité d'un ou plusieurs agents peut être mise en doute ou si le patient présente une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue.
- Dans la mesure du possible, le pyrazinamide, l'éthambutol et les fluoroquinolones doivent être administrés une fois par jour, car les concentrations sériques maximales atteintes dans la cadre d'une administration quotidienne peuvent être plus efficaces. Une posologie quotidienne est également autorisée pour d'autres antituberculeux de deuxième intention en fonction de la tolérance du patient. Néanmoins, la combinaison éthionamide/prothionamide, cyclosérine et PAS est habituellement administrée sous forme de doses fractionnées au cours de la journée afin de réduire les effets indésirables.
- La posologie doit être fixée en fonction du poids corporel. Un schéma posologique en fonction du poids est proposé à l'annexe 2.
- Les effets indésirables des médicaments doivent être traités immédiatement et de façon adéquate afin de minimiser le risque d'interruptions du traitement et de prévenir la morbidité et la mortalité associées aux effets indésirables graves (voir chapitre 11).
- Un agent injectable (aminoglycoside ou capréomycine) est utilisé pendant un minimum de six mois et pendant au moins quatre mois après la conversion de la culture (voir section 7.9 sur la durée de l'administration des agents injectables).
- La durée minimale du traitement est de 18 mois après la conversion de la culture (voir section 7.10 sur la durée du traitement).
- Chaque dose est administrée selon la stratégie d'observation directe du traitement pendant tout le traitement. On note sur la fiche de traitement chacune des doses observées.
- Des DST hautements fiables et reproductibles (effectués par un laboratoire fiable) doivent servir à guider le traitement. Il convient de noter que la fiabilité et l'intérêt clinique des DST à certains des médicaments de première intention et à la plupart de ceux de seconde intention n'ont pas été pleinement évalués (voir section 7.6 et chapitre 6). Les DST ne

permettent pas de prévoir avec une totale certitude l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament (37). Les DST aux médicaments tels que l'éthambutol, la streptomycine et les médicaments des groupes 4 et 5 ne sont pas très reproductibles ni très fiables; ces Principes directeurs mettent sérieusement en garde contre le fait d'appuyer les schémas individualisés sur les résultats des DST à ces médicaments.

- S'il est jugé efficace, le pyrazinamide peut être utilisé sur la durée totale du traitement. Nombre de patients atteints de TB pharmacorésistante présentent une inflammation pulmonaire chronique, ce qui crée théoriquement l'environnement acide dans lequel ce médicament est actif. Ou encore, chez les patients qui obtiennent de bons résultats, le pyrazinamide peut être arrêté lors de la phase d'administration de l'agent injectable si le patient peut continuer à prendre au moins trois médicaments dont l'efficacité est certaine ou pratiquement certaine.
- La détection et la prise en charge thérapeutique à un stade précoce des TB pharmacorésistantes jouent un rôle important dans l'obtention d'une évolution favorable.

La figure 7.2 décrit les étapes de l'élaboration d'un schéma thérapeutique contre la TB pharmacorésistante.

7.7.2 Posologie des médicaments antituberculeux

La posologie des antituberculeux est établie en fonction du poids du patient. La posologie est décrite aux annexes 1 et 2. La posologie chez les enfants est décrite au chapitre 9.

FIGURE 7.2 Conception d'un schéma thérapeutique dans la TB-MR<sup>a</sup>

ÉTAPE 1	Utiliser tout médicament disponible du <b>groupe 1 (antituberculeux oraux de première intention)</b> : pyrazinamide éthambutol	Commencer avec tout antituberculeux de première intention ayant une efficacité certaine ou pratiquement certaine. Si un agent de première intention est associé à une forte probabilité de résistance, il ne doit pas être utilisé (p. ex., la plupart des schémas de catégorie IV utilisés dans les cas d'échec du traitement de catégorie ne comprennent pas d'éthambutol, car cet agent sera vraisemblablement résistant en fonction des antécédents de traitement).
ÉTAPE 2	Plus un agent du <b>groupe 2 (antituberculeux injectables)</b> : kanamycine (ou amikacine) capréomycine Streptomycine	Ajouter un antituberculeux injectable en fonction des résultats des DST et des antécédents de traitement. Éviter la streptomycine, même si les DST semblent indiquer une sensibilité à cet agent, en raison des taux élevés de résistance avec les souches de TB pharmacorésistantes et de l'incidence supérieure d'ototoxicité.



<b>ÉTAPE 3</b>	Plus un agent du <b>groupe 3 (fluoroquinolones)</b> : lévofloxacine moxifloxacine ofloxacine	Ajouter une fluoroquinolone en fonction des DST et des antécédents de traitement. Dans les cas où on suspecte une résistance à l'ofloxacine ou une TB-UR, utiliser une fluoroquinolone de plus récente génération, mais en faire un des quatre médicaments de base.
<b>ÉTAPE 4</b>	Choisir un ou plusieurs médicaments du <b>groupe 4 (agents bactériostatiques oraux de seconde intention)</b> : acide <i>p</i> -aminosalicylique cyclosérine (ou térizidone) éthionamide (ou protionamide)	Ajouter des médicaments du groupe 4 jusqu'à avoir au moins quatre médicaments susceptibles d'être efficaces. Baser le choix sur les antécédents de traitement, le profil d'effets indésirables et le coût. Les DST ne sont pas standardisés pour les médicaments de ce groupe.
<b>ÉTAPE 5</b>	Envisager d'utiliser les médicaments du <b>groupe 5 (médicaments dont le rôle dans le traitement de la TB pharmacorésistante n'est pas clair)</b> : clofazimine linézolide amoxicilline/clavulanate thioacétazone <sup>b</sup> imipénème/cilastatine isoniazide à forte dose clarithromycine	Envisager d'ajouter des médicaments du groupe 5 en consultation avec un expert de la TB-MR s'il n'y a pas encore quatre médicaments des groupes 1 à 4 susceptibles d'être efficaces. Si des médicaments de ce groupe sont nécessaires, il est recommandé d'en ajouter au moins deux. Les DST ne sont pas standardisés pour les médicaments de ce groupe.

- a. D'après *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.
- b. La thioacétazone est contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH en raison du risque grave de réaction indésirable potentiellement mortelle.

### 7.7.3 Augmentation de la dose

La plupart des médicaments devraient être instaurés à la dose complète, à l'exception de la cyclosérine, de l'éthionamide et du PAS, pour lesquels la dose peut être augmentée sur une période de deux semaines (38).

## 7.8 Conception du schéma de traitement programmatique

Les stratégies de traitement des programmes peuvent varier en fonction de l'accès aux DST, des taux de TB pharmacorésistante, de la prévalence du VIH (voir chapitre 10), de la capacité technique et des ressources financières. En dépit de cette variabilité, le Comité Feu Vert (GLC) a formulé des recommandations uniformes pour les stratégies de traitement programmatiques. Le tableau 7.2 est un guide pour la stratégie de traitement à l'intention des programmes. Il s'appuie sur différentes situations dans des zones limitées dans leurs ressources et leur accès aux DST et sur la stratégie généralement recommandée par le Comité Feu Vert (GLC) dans une telle situation. Le tableau tente de couvrir la plupart des situations; toutefois, le programme national de lutte anti-tuberculeuse pourrait devoir adapter la stratégie en fonction des circonstances particulières. Il a été supposé que les DST à l'isoniazide, à la rifampicine, aux

fluoroquinolones et aux agents injectables sont relativement fiables. On part aussi du principe que les DST aux autres agents sont moins fiables et qu'il y a lieu d'éviter de baser les traitements individualisés sur les DST à ces agents.

TABLEAU 7.2 **Stratégies recommandées pour différentes situations programmatiques**

GROUPE DE PATIENTS	DONNÉES SUR LA SENSIBILITÉ <sup>a</sup>	STRATÉGIE RECOMMANDÉE <sup>b</sup>
<b>Nouveau cas de TB active</b>	Résistance rare ou <i>modérément rare</i> (à savoir un pays où la proportion des nouveaux cas atteints de TB MR est faible ou modérée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurer le <b>traitement de catégorie I</b></li> <li>• Effectuer les DST à H et à R au minimum chez les patients ne répondant pas au traitement de catégorie Ic</li> <li>• Les techniques de DST rapide sont préférables</li> </ul>
	Résistance <i>courante</i> (à savoir un pays ayant une proportion élevée de nouveaux cas atteints de TB-MR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuer les DST à H et à R chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>• Les techniques de DST rapide sont préférables</li> <li>• Instaurer le <b>traitement de catégorie I</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>• Ajuster le schéma à un schéma de catégorie IV si les résultats des DST montrent une TB pharmacorésistante</li> </ul>
<b>Cas d'échec du traitement de catégorie I</b>	Un <i>faible</i> pourcentage des échecs au traitement de catégorie I sont des cas de TB MR Résistance aux agents de seconde intention <i>rare</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuer les DST à H et à R au minimum chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>• Les méthodes rapides de DST sont préférables</li> <li>• Instaurer le <b>traitement de catégorie II</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>• Ajuster le schéma à un schéma de catégorie IV si les résultats des DST montrent une TB pharmacorésistante</li> </ul>
	Un <i>fort</i> pourcentage des échecs au traitement de catégorie I sont des cas de TB MR Résistance aux agents de seconde intention <i>rare</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuer les DST à l'isoniazide et à la rifampicine au minimum chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>• Instaurer le traitement de catégorie IV : <b>AI-FQ- deux agents du groupe 4 - +/- Z</b></li> </ul>
	Un <i>fort</i> pourcentage des échecs au traitement de catégorie I sont des cas de TB MR Résistance aux agents de seconde intention <i>courante</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuer les DST à H, à R, à IA, aux FQ avant l'instauration du traitement</li> <li>• Instaurer le traitement de catégorie IV : <b>IA-FQ-trois agents du groupe 4 - +/- Z</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>• Ajuster le schéma en fonction des résultats des DST s'il s'agit d'une approche individualisée</li> </ul>

GROUPE DE PATIENTS	DONNÉES SUR LA SENSIBILITÉ <sup>a</sup>	STRATÉGIE RECOMMANDÉE <sup>b</sup>
<b>Cas d'échec du traitement de catégorie II</b>	Un <i>fort</i> pourcentage des échecs au traitement de catégorie II sont des cas de TB-MR Résistance aux agents de seconde intention <i>rare</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effectuer les DST à H et à R au minimum chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>Instaurer le <b>traitement de catégorie IV : AI-FQ- deux agents du groupe 4 agents- +/–</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>Ajuster le schéma en fonction des résultats des DST s'il s'agit d'une approche individualisée</li> </ul>
	Un <i>fort</i> pourcentage des échecs au traitement de catégorie II sont des cas de TB-MR Résistance aux agents de seconde intention <i>courante</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effectuer les DST à H, à R, à IA, aux FQ avant l'instauration du traitement</li> <li>Instaurer le <b>traitement de catégorie IV : AI-FQ- trois agents du groupe 4 - +/– Z</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>Ajuster le schéma en fonction des résultats des DST s'il s'agit d'une approche individualisée</li> </ul>
<b>Cas d'antécédents de rechute ou reprise du traitement après une interruption</b>	Un taux <i>faible</i> ou <i>modéré</i> de TB-MR dans ce groupe de patient est courant	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effectuer les DST à H et à R au minimum chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>Instaurer le <b>traitement de catégorie II</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>Ajuster le schéma à un schéma de catégorie IV si les résultats des DST montrent une TB pharmacorésistante</li> </ul>
<b>Contact de patient atteint de TB-MR atteint lui-même de TB active</b> Profil de résistance connu chez le contact	Contact <i>étroit</i> à risque <i>élevé</i> d'être infecté par la même souche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effectuer un diagnostic rapide et des DST à H et à R au minimum chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>Instaurer le <b>traitement de catégorie IV</b> en fonction du profil de pharmacorésistance et des antécédents de traitement du contact (voir chapitre 14) en attendant les résultats des DST</li> <li>Ajuster le schéma en fonction des résultats des DST</li> </ul>
	Contact <i>occasionnel</i> à <i>faible</i> risque d'être infecté par la même souche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effectuer un diagnostic rapide et des DST à H et à R au minimum chez tous les patients avant l'instauration du traitement</li> <li>Instaurer le <b>traitement de catégorie IV</b> en attendant les résultats des DST</li> <li>Ajuster le schéma en fonction des résultats des DST</li> </ul>

## 7. STRATÉGIE DE TRAITEMENT DES TB-MR ET DES TB-UR

GROUPE DE PATIENTS	DONNÉES SUR LA SENSIBILITÉ <sup>a</sup>	STRATÉGIE RECOMMANDÉE <sup>b</sup>
<b>Cas de TB-MR établie</b>	Sensibilité établie ou pratiquement certaine à une FQ et à un AI	• Instaurer le <b>traitement de catégorie IV : AI-FQ- deux agents du groupe 4 - +/- Z</b>
	Sensibilité établie ou pratiquement certaine à une FQ	• Instaurer le <b>traitement de catégorie IV : AI-FQ- trois agents du groupe 4 - +/- Z</b>
	Sensibilité établie ou pratiquement certaine à un AI	• Utiliser un AI dont la sensibilité est établie • Si la souche est résistante à tous les AI, utiliser un AI dont la résistance est relativement rare
	Résistance établie ou pratiquement certaine à une FQ Résistance établie ou pratiquement certaine à un AI	• Instaurer le <b>traitement de catégorie IV : AI-FQ-trois agents du groupe 4 - +/- Z</b> • Utiliser une FQ de génération ultérieure
<b>Cas d'échec du traitement de catégorie IV ou cas de TB-MR documentée associée à des antécédents d'utilisation importante d'antituberculeux de seconde intention</b>	Résistance établie ou pratiquement certaine à une FQ et à un AI	• Instaurer le <b>traitement de catégorie IV</b> de la TB-UR (voir section 7.14)
	Taux <i>modéré</i> ou <i>élevé</i> de TB-UR dans ce groupe de patients	• Effectuer les DST aux AI et aux FQ (et à H et à R si ça n'a pas déjà été fait) avant l'instauration du traitement • Instaurer le <b>traitement de catégorie IV</b> de la TB-UR (voir section 7.14) en attendant les résultats des DST • Ajuster le schéma en fonction des résultats des DST
<b>Cas de TB-UR établie</b>	Résistance établie à H, à R, aux AI et aux FQ	• Instaurer le <b>traitement de catégorie IV</b> de la TB-UR (voir section 7.14)

- a Toutes les stratégies du tableau 7.2 partent du principe qu'elles seront appliquées dans des zones ayant des contraintes de ressources limitées et un accès limité aux DST. Il n'y a aucun seuil absolu pour la résistance faible, modérée ou élevée. Les programmes sont encouragés à consulter un expert pour déterminer quelles stratégies recommandées au tableau 7.2 sont les plus indiquées en fonction des taux de résistance et des ressources disponibles.
- b Lorsque c'est possible, effectuer les DST aux agents injectables (AI, aminoglycosides ou capréomycine) et à une fluoroquinolone (FQ) si la TB-MR est établie.
- c Des frottis systématiquement positifs après 5 mois définissent l'échec du traitement de catégorie I; toutefois, certains programmes pourraient souhaiter envisager des DST plus tôt en fonction de la situation clinique globale, par exemple si le patient est infecté par le VIH.

Plusieurs des principes du tableau 7.2 nécessitent d'être expliqués. Tout d'abord, les données de surveillance des DST pour différents groupes de patients (nouveaux patients, échecs du traitement de catégorie I, échecs du traitement de catégorie II, rechute et interruption, et échecs du traitement de catégorie IV) aideront grandement à déterminer les taux de TB-MR et de résistance à d'autres antituberculeux. Elles sont essentielles pour établir des stratégies thérapeutiques appropriées et évaluer l'impact des interventions des programmes de lutte antituberculeuse.

Il est recommandé d'effectuer des DST aux antituberculeux de seconde intention pour toutes les souches de TB-MR lorsque la capacité et les ressources le permettent. En raison de la fiabilité et de la reproductibilité relativement médiocre des DST aux aminoglycosides, aux polypeptides et aux fluoroquinolones, et étant donné que la résistance à ces médicaments définit la TB-UR, les DST à ces antituberculeux de seconde intention constituent une priorité pour la surveillance et le traitement (voir la hiérarchie recommandée pour les DST au chapitre 6).

Pour un schéma empirique standardisé qui traitera la grande majorité des patients avec quatre médicaments efficaces, il est souvent nécessaire d'utiliser cinq ou six médicaments pour couvrir tous les profils de résistance possibles. Comme le montre le tableau 7.2, dans la plupart des cas, un agent injectable et une fluoroquinolone représentent la base du schéma.

Si un schéma standardisé est utilisé, les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante sont fortement encouragés à commander d'autres médicaments qui ne sont pas inclus dans le schéma standardisé. Par exemple, un programme utilisant un schéma standardisé ne comprenant pas de PAS aura quand même besoin de PAS dans les situations suivantes : (i) patients qui ne tolèrent pas un des médicaments principaux; (ii) patientes enceintes atteintes de TB pharmacorésistante qui ne peuvent prendre tous les médicaments du schéma standardisé; (iii) dans le cadre d'un « schéma de sauvetage » pour les patients n'ayant pas répondu au schéma standardisé. En fait, tous les programmes sont encouragés à avoir un « schéma de sauvetage » au cas où le schéma standardisé échouerait. L'encadré 7.3 donne deux exemples de conception d'un schéma standardisé.

### ENCADRÉ 7.3 EXEMPLE DE MÉTHODES DE CONCEPTION DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES STANDARDISÉS

**Exemple 1.** Les données d'enquête tirées de 93 cas de rechute intégrés ensuite dans le programme d'une région à ressources limitées révèlent une proportion de 11 % de TB-MR dans ce groupe. Parmi les cas de TB-MR, 45 % sont résistants à E et 29 %, à S. La sensibilité aux autres antituberculeux n'est pas connue, mais on n'a pratiquement pas utilisé d'antituberculeux de seconde intention dans cette zone. Quelle stratégie de retraitement faut-il recommander pour ce groupe de cas de rechute?

**Réponse :** Compte tenu de la proportion relativement faible de cas de TB-MR dans ce groupe, les planificateurs prévoient la stratégie suivante : Tous les cas de rechute seront placés au départ dans la catégorie OMS de traitement II (HRZES). Des DST à l'isoniazide (H) et à la rifampicine (R) seront effectués en début de traitement pour identifier les 11 % de cas de TB-MR qui ne répondent pas bien au schéma thérapeutique de catégorie II. Les cas de TB-MR identifiés passeront au schéma thérapeutique standardisé 8Z-Km-Ofx-Pto-Cs/12Ofx-Pto-Cs. Ce schéma contient quatre nouveaux médicaments rarement utilisés dans cette zone et son coût est relativement faible. On prévoira une enquête de faible envergure pour déterminer la prévalence de la résistance aux cinq médicaments de ce schéma chez 30 patients ayant rechuté et présentant une TB-MR établie. Si cette enquête fait apparaître une forte

résistance à l'un quelconque des médicaments proposés, il faudra envisager de revoir le schéma thérapeutique (il faut noter que le schéma thérapeutique indiqué dans cette réponse n'est qu'un exemple considéré comme approprié; beaucoup d'autres schémas établis d'après les principes exposés dans ce chapitre pourraient tout aussi bien convenir).

**Exemple 2.** Un programme utilise le schéma de catégorie IV standardisé Z-KM-Ofx-Cs-Eto en cas d'échec du schéma de catégorie II. Chez ces patients, on a déterminé que 40 % étaient atteints de TB UR. Le programme a un accès limité aux DST aux fluoroquinolones et aux agents injectables et souhaite un schéma « de sauvetage » standardisé pour les patients chez lesquels le schéma de catégorie IV standardisé a échoué. Quel schéma est recommandé?

**Réponse :** Étant donné le taux élevé de TB-UR, il vaut mieux utiliser un schéma conçu pour soigner la TB-UR. Un tel schéma pourrait être CM-Mfx-PAS-2 ou 3 agents du groupe 5 +/- Cs.

Certains experts incluraient Cs à ce schéma, car le taux d'apparition de résistance semble faible. Toutefois, des données sur le taux réel d'apparition d'une résistance chez les patients qui ne sont pas soignés par les schémas à base de Cs sont très limitées.

Ces Principes directeurs mettent en garde contre l'utilisation des DST à l'éthambutol, au pyrazinamide et aux médicaments des groupes 4 et 5 dans l'élaboration des schémas individualisés. La fiabilité et la reproductibilité des DST à ces médicaments peuvent être remises en question. Les schémas individualisés s'appuient sur les antécédents de traitement et les DST à l'isoniazide, à la rifampicine, aux agents injectables de seconde intention et à une fluoroquinolone.

Si les résultats des DST ne sont pas rapidement disponibles, un schéma empirique basé sur les antécédents thérapeutiques du patient et les antécédents de contact est fortement recommandé puisque la plupart des méthodes de DST ont un délai d'exécution de plusieurs mois. Administrer à un patient un schéma empirique en attendant les résultats des DST permet d'éviter la détérioration clinique et la transmission de la maladie aux contacts. Il existe cependant quelques exceptions. Il peut être pratique d'attendre les résultats des DST si le laboratoire utilise une méthode rapide avec un délai d'exécution de 1 à 2 semaines. De plus, dans les cas chroniques ayant été traités à de multiples reprises par des antituberculeux de seconde intention, il peut être prudent d'attendre les résultats des DST si le délai d'exécution est de plusieurs mois, du moment que le patient est stable sur le plan clinique et que des mesures adéquates de lutte anti-infectieuse soient en place.

Il faut s'employer activement à compléter les souvenirs du patient par des dossiers objectifs obtenus des prestataires de soins ayant traité le patient auparavant. Des antécédents cliniques détaillés peuvent aider à suggérer quels médicaments sont susceptibles d'être inefficaces. Bien que la résistance puisse apparaître dans certains cas en moins d'un mois (39), en règle générale, si un patient a pris un médicament pendant un mois et que ses frottis ou cultures sont systématiquement positifs, la souche doit être considérée comme « proba-

blement résistante » à ce médicament, même si les résultats des DST indiquent que cette souche est sensible.

Les résultats des DST doivent compléter plutôt qu'invalider les autres sources de données sur l'efficacité probable d'un médicament donné. Par exemple, si les antécédents de traitement antituberculeux suggèrent qu'un médicament sera vraisemblablement inefficace, ce médicament ne doit pas faire partie des quatre médicaments principaux dans le schéma même si la souche est sensible d'après les résultats des DST. De même, si la souche est résistante à un médicament selon les résultats des DST, mais que le patient n'a jamais pris ce médicament et que la résistance à ce médicament est extrêmement rare dans cette communauté, il pourrait s'agir d'une erreur du laboratoire ou d'une conséquence de la spécificité limitée des DST à certains antituberculeux de seconde intention.

L'existence d'un délai d'exécution pour les DST représente une autre contrainte importante puisque le patient pourrait déjà avoir reçu pendant plusieurs mois un schéma thérapeutique standardisé ou empirique quand arrivent les résultats des DST du laboratoire. La possibilité d'une nouvelle résistance acquise pendant cette période doit être envisagée. S'il y a une forte probabilité de résistance acquise à un médicament après la collecte des échantillons aux fins de DST, ce médicament ne doit pas faire partie des quatre médicaments du schéma principal, mais doit être ajouté à titre d'agent d'appoint.

Certains laboratoires pourraient signaler qu'une souche a un niveau de résistance à un médicament faible ou intermédiaire. Très peu de données cliniques appuient ce type de désignation, en particulier si le patient a reçu ce médicament auparavant. L'encadré 7.4 donne des exemples de conception des schémas individualisés.

#### ENCADRÉ 7.4 EXEMPLE DE CONCEPTION DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES INDIVIDUALISÉS

**Exemple 1.** Un patient chez lequel les traitements de catégories I et II ont échoué. L'examen des résultats de DST a permis de constater que la tuberculose de ce patient était résistante à H, à R et à S et sensible à tous les autres médicaments (y compris E-Km-Cm-Ofx), sauf Z pour lequel la sensibilité de la souche n'est pas connue. Depuis la réalisation des DST, ce patient a reçu la combinaison HRE pendant 3 mois. Quel schéma thérapeutique individualisé recommande-t-on pour ce cas?

**Réponse :** Le patient ayant déjà reçu deux cures contenant E et Z et ayant été placé sous monothérapie fonctionnelle par E pendant au moins 3 mois, on peut douter de l'utilité de ces médicaments malgré les résultats des DST. Il est possible de conserver ces antituberculeux dans le schéma thérapeutique, mais il ne faut pas les compter parmi les quatre composantes principales de ce schéma. Le choix de l'agent injectable peut dépendre de la prévalence de la pharmacorésistance dans la communauté, mais comme ce patient n'a jamais reçu de Km, que ce médicament a un faible coût et que les résultats des DST indiquent une pharmacosensibilité à ce médicament, il peut dans ce cas constituer le premier choix :

■ Km(Cm)-Ofx-Eto(Pto)-Cs

(de nombreux cliniciens ajouteront Z à ce schéma tandis que d'autres pourraient utiliser le PAS au lieu d'Eto ou de Pto.)

**Exemple 2.** Patient chez lequel des traitements de catégories I et II ont échoué. L'examen des résultats des DST fait apparaître que l'infection du patient est résistante à H-R-Z-E-S-Km et sensible à CM et Ofx. Le patient n'a reçu aucun médicament antituberculeux depuis la réalisation des DST. Quel schéma thérapeutique individualisé doit-on recommander ?

**Réponse :** Deux options sont recommandables dans ce cas :

1. Cm-Ofx-Pto(Eto)-Cs

Le schéma thérapeutique 1 peut présenter l'avantage d'une meilleure observance, car c'est celui qui nécessite la plus faible quantité de médicaments et évite les effets indésirables associés à la combinaison PAS/Pto(Eto). Néanmoins, si l'un ou plus des résultats des DST est faux (et les DST aux antituberculeux de deuxième intention, y compris Cm et Ofx, ne sont que modérément fiables), le patient peut en fait être soumis à un schéma thérapeutique ne comportant que deux ou trois médicaments. Connaître la prévalence de la résistance aux antituberculeux de seconde intention et la disponibilité de ces médicaments dans le pays peut offrir une aide à la décision.

2. Cm-Ofx-Pto-Cs-PAS

Le schéma thérapeutique 2 tient compte des incertitudes concernant les DST aux antituberculeux de seconde intention. À titre de précaution, il prévoit pour le patient un médicament supplémentaire au cas où les résultats des DST ne refléteraient pas correctement l'efficacité de l'un quelconque des médicaments testés. Les agents Pto et PAS, quoique difficiles à prendre ensemble, sont souvent tolérés par de nombreux patients, en particulier lorsqu'ils bénéficient d'un soutien solide. La préférence va souvent à un schéma thérapeutique combinant ces cinq antituberculeux en présence de lésions pulmonaires étendues chez le patient ou de doutes quant à la sensibilité à l'un quelconque de ces médicaments compte tenu des antécédents du patient.

## 7.9 Administration de l'agent injectable (phase intensive)

Il est recommandé de fixer la durée de la phase d'administration de l'agent injectable (phase intensive) en fonction de la conversion des cultures. Il faut poursuivre l'administration de l'agent injectable pendant au moins six mois et pendant au moins quatre mois après la première conversion durable des frottis ou des cultures.

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

Chez les patients qui ont déjà reçu l'agent injectable sur une durée prolongée et pour lesquels le risque de toxicité augmente, on peut aussi envisager un traitement intermittent par l'agent injectable (trois fois par semaine). Si le patient a été soumis à un schéma thérapeutique empirique comprenant cinq



ou six antituberculeux, on peut envisager l'arrêt de médicaments autres que l'agent injectable dès que les résultats de DST sont disponibles et sous réserve que le patient continue d'être traité par trois au moins des agents les plus puissants.

### **7.10 Durée du traitement**

La durée recommandée pour le traitement dépend de la conversion des cultures. Malgré des données émergentes indiquant que des schémas de plus courte durée pourraient être efficaces, ces Principes directeurs recommandent de poursuivre le traitement pendant un minimum de 18 mois au moins après la conversion des cultures, et ce, jusqu'à l'obtention de données conclusives appuyant une durée de traitement plus courte. Un prolongement de 24 mois peut être indiqué dans le cas de cas chroniques présentant des lésions pulmonaires étendues.

### **7.11 TB pharmacorésistante extrapulmonaire**

La stratégie de traitement est identique que le patient présente une TB pharmacorésistante pulmonaire ou extrapulmonaire. Si ce patient présente des symptômes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central et s'il est infecté par des bacilles résistants, le schéma thérapeutique doit comprendre des médicaments pénétrant de manière adéquate dans le système nerveux central (40, 41). La rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide, l'association protionamide/éthionamide et la cyclosérine présentent une bonne pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR); la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine ne pénètrent le LCR qu'en présence d'inflammation des méninges; le PAS et l'éthambutol ont une pénétration médiocre, voire nulle. Les fluoroquinolones pénètrent de façon variable le LCR, les fluoroquinolones des générations ultérieures étant associées à une meilleure pénétration.

### **7.12 Chirurgie dans le cadre d'un traitement de catégorie IV**

Les interventions chirurgicales les plus courantes chez les patients atteints de TB pharmacorésistante pulmonaire sont la résection chirurgicale (extraction d'une partie ou de la totalité d'un poumon). D'importantes études de séries de cas ont montré l'efficacité et l'innocuité de la résection dans des conditions chirurgicales appropriées (42). On considère la résection chirurgicale comme un complément de la chimiothérapie, et elle semble bénéfique aux patients lorsqu'elle est pratiquée par des chirurgiens thoraciques compétents et qu'elle s'accompagne de soins postopératoires de grande qualité (43). La chirurgie n'est pas indiquée chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue.

La résection chirurgicale doit être programmée de manière à offrir au patient la plus forte probabilité de guérison et le plus faible risque de décès. Elle peut ainsi être prévue à un stade plus précoce de la maladie, lorsque les risques

de morbidité et de mortalité pour le patient sont plus faibles et que l'atteinte est encore localisée à un poumon ou à un lobe pulmonaire. En d'autres termes, la chirurgie ne devrait pas être envisagée en dernier recours. Il convient généralement d'administrer une chimiothérapie pendant au moins deux mois avant de procéder à la résection de manière à réduire la contamination bactérienne dans les tissus pulmonaires environnants. Même si la résection est un succès, une chimiothérapie complémentaire doit être administrée pendant 12 à 24 mois.

Les établissements spécialisés doivent aussi appliquer des mesures strictes de lutte anti infectieuse, car l'acte chirurgical, la ventilation mécanique et les manipulations postopératoires d'hygiène pulmonaire entraînent la libération de grandes quantités de substances et d'aérosols infectieux.

Nombre de programmes disposeront d'un accès limité au traitement chirurgical. Dans le cas de ces programmes ayant un accès limité, les indications générales de la résection chirurgicale concernent notamment les patients présentant des frottis positifs persistants, une résistance à de nombreux médicaments et une atteinte pulmonaire localisée. La tomographie assistée par ordinateur, les tests de la fonction pulmonaire et la ventilation/perfusion pulmonaire quantitative font partie des examens préparatoires avant l'intervention chirurgicale. Dans le cadre des programmes ne disposant pas d'installations chirurgicales de grande qualité et de chirurgiens thoraciques bien formés, la résection est contre-indiquée, car elle peut conduire à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

### **7.13 Traitements d'appoint dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante**

Un certain nombre d'autres mesures peuvent être appliquées pour réduire les effets indésirables et la morbidité ainsi que pour améliorer l'issue des traitements de la TB pharmacorésistante.

#### **7.13.1 Soutien nutritionnel**

Outre le fait qu'elle peut entraîner une malnutrition, une TB pharmacorésistante peut être aggravée par un état nutritionnel déficient. En l'absence de soutien nutritionnel, les patients peuvent entrer dans un cercle vicieux malnutrition/maladie, notamment ceux qui présentent des carences en éléments nutritifs essentiels. Il est possible que les antituberculeux de deuxième intention diminuent encore l'appétit, rendant très difficile une alimentation correcte.

Il convient également d'administrer de la vitamine B6 (pyridoxine) à tous les patients recevant de la cyclosérine ou du térazidone pour prévenir les effets neurologiques indésirables (voir chapitre 11 pour la posologie et d'autres renseignements à ce sujet). On peut aussi donner aux patients des vitamines (en particulier de la vitamine A) et des suppléments minéraux dans les zones où une forte proportion des patients présentent des carences. Si l'on administre des suppléments minéraux (zinc, fer, calcium, etc.), la prise doit s'effectuer en

dehors de celle des fluoroquinolones puisque ces suppléments peuvent influencer sur l'absorption de ces médicaments.

### 7.13.2 Corticostéroïdes

Il a été montré que l'administration adjuvante de corticostéroïdes aux patients atteints de TB pharmacorésistante n'augmentait pas la mortalité et qu'elle pourrait s'avérer bénéfique dans les cas d'insuffisance respiratoire sévère et d'atteinte du système nerveux central ou du péricarde. On utilise fréquemment de la prednisone, à raison d'une dose initiale de 1 mg/kg environ, suivie d'une réduction graduelle de posologie journalière de 10 mg par semaine lorsqu'une cure plus longue est indiquée. Les corticostéroïdes peuvent aussi soulager les symptômes des patients présentant une aggravation des troubles respiratoires obstructifs. Dans ces cas, on peut administrer de la prednisone sur une à deux semaines en diminuant progressivement les doses, à partir d'une dose initiale de 1 mg/kg et d'une réduction par paliers de 5 à 10 mg/jour. On administre souvent en début de traitement des corticostéroïdes injectables lorsqu'une réponse plus rapide est nécessaire.

## 7.14 Traitement de la TB-UR

Depuis qu'elle a été décrite pour la première fois, la TB-UR a été signalée sur six continents et dans au moins 37 pays et elle représente jusqu'à 10 % de tous les cas TB-MR (44, 45). Elle s'est avérée beaucoup plus difficile à traiter que la TB-MR et est extrêmement difficile à traiter chez les patients infectés par le VIH (36, 45–47). S'il n'existe aucun rapport de diagnostic rapide de TB-UR et d'instauration d'un schéma adéquat chez des patients infectés par le VIH, des rapports de cohortes de patients non-porteurs du VIH ont montré des taux de guérison de plus de 50 % (45, 46). La figure 7.3 résume le plus récent consensus d'experts sur la prise en charge de la TB-UR. Les données sur différentes approches cliniques de la TB-UR sont très limitées.

### ENCADRÉ 7.5 EXEMPLE DE TRAITEMENT DE LA TB-UR

**Exemple 1.** Un patient chez qui un schéma standardisé par Z-Km-Ofx-Eto a échoué continue de présenter des frottis d'expectoration positifs après 8 mois de traitement. Les DST réalisés sur un échantillon prélevé il y a 4 mois révèlent une résistance à HRZE-Km-Cm et une sensibilité à Ofx. Quel schéma thérapeutique est recommandé?

**Réponse :** Ce patient pourrait maintenant avoir une résistance à Ofx. On ne peut se fier à Eto et à Ofx dans un nouveau schéma, ce qui limite les options thérapeutiques. Une fluoroquinolone de génération ultérieure pourrait avoir un certain effet. Le schéma recommandé est le suivant :

- Cm-Mfx-Cs-PAS plus deux agents du groupe 5 (Cfz et Amx/Clv sont peut-être les deux agents du groupe 5 les plus souvent utilisés dans ces circonstances).

### 7.15 Conclusion

La prise en charge programmatique de la TB pharmacorésistante est une intervention sanitaire complexe, et il est impossible de répondre à toutes les situations par une stratégie unique. Les responsables des programmes doivent tenir compte des facteurs épidémiologiques, financiers et opérationnels dans le choix de la stratégie à utiliser. Le tableau 7.3 résume les principes de conception des schémas.

**FIGURE 7.3 Principes directeurs de prise en charge des patients atteints de TB-UR établie ou pratiquement certaine**

1. Utiliser tout antituberculeux du groupe 1 qui pourrait être efficace.
2. Utiliser un agent injectable auquel la souche est sensible et envisager une administration prolongée (12 mois ou, éventuellement, pendant tout le traitement). Si la souche est résistante à tous les agents injectables, il est recommandé d'en utiliser un que le patient n'a jamais reçu auparavant.
3. Utiliser une fluoroquinolone de génération ultérieure telle que la moxifloxacine.
4. Utiliser tous les agents du groupe 4 qui n'ont pas été utilisés de façon prolongée dans un schéma antérieur ou tout agent qui est susceptible d'être efficace.
5. Utiliser un minimum de deux agents du groupe 5.
6. Envisager un traitement par l'isoniazide à forte dose si un faible niveau de résistance est documenté.
7. Envisager une chirurgie d'appoint si la maladie est localisée.
8. Appliquer des mesures strictes de lutte anti-infectieuse.
9. Traiter le VIH (tel qu'indiqué au chapitre 10).
10. Assurer une surveillance complète (voir chapitre 11) et un soutien complet pour favoriser l'observance (voir chapitre 12).

a Cette recommandation se justifie par le fait que si la reproductibilité et la fiabilité des DST aux agents injectables sont bonnes, peu de données sont disponibles sur l'efficacité clinique de ces tests. Les options pour la TB-UR sont très limitées et certaines souches pourraient être affectées *in vivo* par un agent injectable même si les résultats des DST montrent qu'elles sont résistantes *in vitro*.

**TABEAU 7.3 Récapitulatif des principes généraux de conception des schémas thérapeutiques**

RÉCAPITULATIF DES PRINCIPES DE BASE	COMMENTAIRES
1. Utiliser au moins 4 antituberculeux dont l'efficacité est certaine. Si au moins 4 antituberculeux ne sont pas d'une efficacité certaine, utiliser de 5 à 7 agents en fonction des différents médicaments et du niveau d'incertitude	L'efficacité est appuyée par plusieurs facteurs (plus le nombre de facteurs présent est élevé, plus le médicament est susceptible d'être efficace chez le patient) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats des DST montrent une sensibilité (pour les médicaments pour lesquels la fiabilité des épreuves biologiques est bonne)</li> <li>• Aucun antécédent d'échec thérapeutique avec le médicament</li> <li>• Aucun contact étroit connu avec des patients ayant une résistance au médicament</li> <li>• DRS montrant une résistante rare chez des patients semblables</li> <li>• Médicament peu utilisé dans la région</li> </ul>
2. Ne pas utiliser de médicaments pour lesquels il y a un risque de résistance croisée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De nombreux antituberculeux affichent une résistance croisée au sein des classes thérapeutiques et entre différentes classes. La connaissance de ces relations est essentielle pour concevoir des schémas thérapeutiques de la TB pharmacorésistante (voir encadré 7.1)</li> </ul>
3. Éliminer les médicaments qui ne sont pas sûrs pour le patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie sévère connue ou intolérance impossible à prendre en charge</li> <li>• Risque élevé d'effets indésirables graves tels qu'insuffisance rénale, surdité, hépatite, dépression ou psychose</li> <li>• Qualité du médicament inconnue</li> </ul>
4. Inclure des médicaments des groupes 1 à 5 par ordre hiérarchique en fonction de la puissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser tout agent oral de première intention (groupe 1) susceptible d'être efficace (voir dans la première section de ce tableau pour savoir comment prédire l'efficacité)</li> <li>• Utiliser un aminoglycoside ou un polypeptide injectable efficace (groupe 2)</li> <li>• Utiliser une fluoroquinolone (groupe 3)</li> <li>• Utiliser les autres médicaments du groupe 4 pour compléter le schéma avec au moins 4 antituberculeux efficaces</li> <li>• Pour les schémas comportant moins de 4 agents efficaces, envisager d'ajouter des médicaments du groupe 5. Le nombre total de médicaments dépendra du degré d'incertitude et certains schémas comportent souvent de 5 à 7 antituberculeux</li> </ul>

### Références

1. Moadebi S *et al.* Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007;67(14):2077–2099.
2. Alvarez-Freitez EJ, Carter JL, Cynamon MH. *In vitro* and *in vivo* activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46(4):1022–1025.
3. Baohong JI *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:2006–2069.

4. Yew WW *et al.* Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003;124:1476–1481.
5. Yew WW *et al.* Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 2003;124(4):1476–1481.
6. Nunn PP *et al.* Thioacetazone commonly causes cutaneous hypersensitivity reactions in HIV positive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991;337:627–630.
7. Rom WN, Garay S, eds. *Tuberculosis*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:751.
8. Katiyar SK *et al.* A randomized controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Internal Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 12(2):139–145.
9. Chien HP *et al.* *In vitro* activity of rifabutin and rifampin against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2000;99(5):408–411.
10. Sintchenko V *et al.* Mutations in rpoB gene and rifabutin susceptibility of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. *Pathology* 1999;31(3):257–260.
11. Yang B *et al.* Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and rpoB mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998;42(5):621–628.
12. Williams DL *et al.* Contribution of rpoB mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(7):1853–1857.
13. Zhao BY *et al.* Fluoroquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43(3):661–666.
14. Dong Y *et al.* Fluoroquinolone action against mycobacteria: effects of C-8 substituents on growth, survival, and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(11):2978–2984.
15. Lounis N *et al.* Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997;41(3):607–610.
16. Alangaden G *et al.* Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(5):1295–1297.
17. Allen BW, DA Mitchison. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983;64:111–118.

18. Morse WC *et al.* *M. tuberculosis in vitro* susceptibility and serum level experiences with capreomycin. *Annals of the New York Academy of Science* 1966;135(2):983–988.
19. McClatchy JK *et al.* Cross-resistance in *M. tuberculosis* to kanamycin, capreomycin and viomycin. *Tubercle* 1977;58:29–34.
20. Cooksey RC *et al.* Characterization of streptomycin resistance mechanisms among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in New York City. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996;40:1186–1188.
21. Socios En Salud database 2002.
22. Tsukamura M *et al.* Cross resistance relationship among capreomycin, kanamycin, viomycin and streptomycin resistances of *M. tuberculosis*. *Kekkaku* 1967;42:399–404.
23. Tsukamura M. Cross-resistance relationships between capreomycin, kanamycin and viomycin resistances in tubercle bacilli from patients. *American Review of Respiratory Diseases* 1969;99:780–782.
24. Tsukamura M, Mizuno S. Cross-resistant relationships among the aminoglycoside antibiotics in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of General and Applied Microbiology* 1975;88(2):269–274.
25. Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *American Review of Respiratory Diseases* 1965;92:687–703.
26. Lefford MJ. The ethionamide susceptibility of British pre-treatment strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1966;46:198–206.
27. Canetti G *et al.* Current data on primary resistance in pulmonary tuberculosis in adults in France. 2d survey of the Centre d'Etudes sur la Résistance Primaire: 1965–1966. *Revue de tuberculose et de pneumologie* 1967;31(4):433–474.
28. Lee H *et al.* Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000;4(5):441–447.
29. Banerjee A *et al.* inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994;263(5144):227–230.
30. Tsukamura M. Cross-resistance of tubercle bacilli. *Kekkaku* 1977;52(2):47–49.
31. Lefford MJ. The ethionamide susceptibility of East African strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to thiacetazone. *Tubercle* 1969;50:7–13.
32. DeBarber AE *et al.* Ethionamide activation and susceptibility in multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000;97(17):9677–9682.
33. Bartmann, K. Kreuzresistenz zwischen a-Athylthioisonicotinamid (1314 Th) und Thiosemicarbazone [Cross-resistance between ethionomide and thioacetazone]. *Tuberkuloseartz* 1960;14:525.
34. Trnka L *et al.* Experimental evaluation of efficacy. In: Bartmann K (dir.). *Anti-tuberculosis medications: handbook of experimental pharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 1988:56.

35. Suarez PG *et al.* Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002;359(9322):1980–1989.
36. Gandhi NR *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1575–1580.
37. Kim SJ. Drug susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *European Respiratory Journal* 2005;25(3):564–569.
38. *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.
39. Horne NW, Grant IWB. Development of drug resistance to isoniazid during desensitization: A report of two cases. *Tubercle* 1963;44:180–2.
40. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1985;10:532–534.
41. Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Yu VL *et al.*, (dir.). *Antimicrobial therapy and vaccines*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1999:531–536.
42. Francis RS, Curwen MP. Major surgery for pulmonary tuberculosis: final report. A national survey of 8232 patients operated on from April 1953 to March 1954 and followed up for five years. *Tubercle* 1964; supp(4)5:5–79.
43. Pomerantz BJ *et al.* Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001;121(3):448–453.
44. *XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis): what, where, how and action steps*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.
45. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006;55(11):301–305.
46. Migliori GB *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany [lettre]. In: *Emerging Infectious Diseases* [en série sur Internet], mai 2007.
47. Jeon CY *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46(1):42–49.



## CHAPITRE 8

# Souches monorésistantes et polyrésistantes

8.1	Objectifs du chapitre	88
8.2	Considérations générales	88
8.3	Conséquences pour la notification	89
8.4	Traitement des porteurs infectés par des souches monorésistantes et polyrésistantes	89
Tableau 8.1	Schémas thérapeutiques proposés en cas de monorésistance ou de polyrésistance	89
Encadré 8.1	Exemple de conception d'un schéma thérapeutique contre des souches monorésistantes ou polyrésistantes	92

### 8.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre présente les stratégies de traitement recommandées pour les patients atteints d'une TB pharmacorésistante autre qu'une TB-MR. Cette catégorie de patients inclut les cas de TB à bacilles monorésistants et de TB à bacilles polyrésistants autre qu'une TB-MR. La monorésistance désigne la résistance à un seul antituberculeux de première intention tandis que la polyrésistance décrit la résistance à deux antituberculeux de première intention ou plus, mais pas à l'isoniazide et à la rifampicine simultanément.

### 8.2 Considérations générales

Les cas de monorésistance et de polyrésistance seront identifiés dans le cadre du dépistage de la TB MR. Le traitement des patients infectés par des souches monorésistantes ou polyrésistantes par une chimiothérapie standardisée courte a été mis en relation avec un risque accru d'échec thérapeutique et de renforcement de la résistance acquise, notamment l'apparition d'une TB-MR (1, 2). Bien que la probabilité d'une issue insatisfaisante soit relativement faible pour de nombreux types de monorésistance et de polyrésistance (c'est-à-dire que la majorité des personnes infectées par des souches monorésistantes ou polyrésistantes seront guéries par une chimiothérapie courte), les programmes peuvent faire appel à d'autres schémas thérapeutiques élaborés d'après les profils de pharmacosensibilité comme indiqué plus bas.

8.3 Conséquences pour la notification

Les patients dont les schémas thérapeutiques nécessitent des ajustements mineurs doivent être enregistrés dans le Registre de district de la tuberculose classique. Ces schémas sont considérés comme des « modifications » d'un traitement de catégorie I ou II. Ils ne sont pas classés parmi les traitements de catégorie IV, conçus pour traiter la TB-MR. Ces ajustements doivent être consignés dans la partie commentaires du registre et le traitement modifié doit être poursuivi pendant la durée indiquée.

8.4 Traitement des porteurs infectés par des souches monorésistantes et polyrésistantes

Il n'a pas été effectué d'études randomisées ou en conditions contrôlées véritables pour déterminer le traitement le mieux adapté aux divers profils de résistance, sauf dans le cas de la streptomycine. Les recommandations figurant dans ces Principes directeurs reposent sur les données recueillies avant l'utilisation de la rifampicine, les principes généraux de microbiologie et de thérapeutique antituberculeuse et les extrapolations à partir de faits établis et d'opinions d'experts. Lorsqu'on a pris la décision de modifier une chimiothérapie standardisée de brève durée, il convient de choisir dès le départ le schéma thérapeutique le plus efficace de manière à ce que la probabilité de guérison soit maximale. Les médicaments efficaces ne doivent pas être gardés en réserve pour un usage ultérieur.

Le tableau 8.1 présente des propositions de schémas thérapeutiques pour différents profils de résistance aux antituberculeux. Lorsqu'on utilise ce tableau, il est essentiel de tenir compte de toute résistance acquise éventuelle contre l'ensemble des médicaments entrant dans les schémas thérapeutiques recommandés.

TABLEAU 8.1 Schémas thérapeutiques proposés en cas de monorésistance ou de polyrésistance\* (lorsque l'acquisition d'une nouvelle résistance n'est pas un paramètre et que les résultats du laboratoire sont très fiables)

PROFIL DE PHARMACORÉSISTANCE	SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE PROPOSÉ	DURÉE MINIMALE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS
H (± S)	R, Z et E	6–9 mois	Une fluoroquinolone peut renforcer le schéma dans les cas de TB étendue.
H et Z	R, E et fluoroquinolones	9–12 mois	Le traitement doit être appliqué plus longtemps aux patients atteints d'une TB étendue.
H et E	R, Z et fluoroquinolones	9–12 mois	Le traitement doit être appliqué plus longtemps aux patients atteints d'une TB étendue.

R	H, E, fluoroquinolones, plus Z pendant au moins 2 mois	12–18 mois	Un agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.
R et E (± S)	H, Z, fluoroquinolones, plus un agent injectable pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois	Une cure plus longue (6 mois) de l'agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.
R et Z (± S)	H, E, fluoroquinolones, plus un agent injectable pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois	Une cure plus longue (6 mois) de l'agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.
H, E, Z (± S)	R, fluoroquinolones plus un agent oral de seconde intention, plus un agent injectable pendant au moins les 2 à 3 premiers mois	18 mois	Une cure plus longue (6 mois) de l'agent injectable peut renforcer le schéma thérapeutique des patients présentant une TB étendue.

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

<sup>a</sup> Adapté du document *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians* (3)

- Apparition d'une résistance supplémentaire.** Il faut suspecter l'apparition d'une résistance supplémentaire si le patient a été traité par l'équivalent fonctionnel d'un seul médicament sur une longue période (c.-à-d. habituellement un mois ou plus, mais même des cures inadaptées de moins d'un mois peuvent conduire à une résistance). Une résistance apparaît parfois lorsque le patient a été placé sous l'équivalent fonctionnel de deux médicaments, selon les substances concernées. Le pyrazinamide par exemple n'est pas considéré comme un bon médicament associé dans la perspective de prévenir l'apparition d'une résistance. Si le patient n'a reçu en termes fonctionnels que de la rifampicine et du pyrazinamide au cours de la phase initiale (en raison d'une résistance à la rifampicine et à l'éthambutol), il peut apparaître une résistance à la rifampicine. Il est donc extrêmement important de déterminer quels médicaments fonctionnels le patient a reçus entre le moment où les échantillons pour DST ont été collectés et celui de la conception du nouveau schéma thérapeutique (c.-à-d. déterminer si une résistance à l'un quelconque des médicaments fonctionnels aurait pu apparaître).
- Résultats des DST.** Le résultat de DST incitant à modifier un traitement peut ne pas refléter précisément la population bactérienne présente au moment de son rapport, car il est représentatif de cette population à l'instant où l'échantillon a été collecté. Les schémas figurant dans le tableau 8.1 reposent sur l'hypothèse d'une absence d'évolution du profil

de résistance pendant cet intervalle. Il convient donc de **ne pas** utiliser le tableau 8.1 si l'on suspecte une résistance supplémentaire à l'un quelconque des agents entrant dans le schéma proposé. Il importe aussi de noter qu'une utilisation efficace de ce tableau suppose de pouvoir accorder une grande confiance au laboratoire qui pratique les DST. Comme l'indiquent les chapitres 6 et 7, les DST à l'éthambutol et au pyrazinamide ne sont pas hautement reproductibles.

Dans le tableau 8.1, on part du principe que la sensibilité au pyrazinamide est en cours de détermination, ce qui n'est pas le cas dans nombre de pays. En l'absence de DST pour le pyrazinamide, il est impossible de se fier à ce médicament comme composant efficace du schéma thérapeutique. Dans une telle situation, il convient d'utiliser les schémas du tableau 8.1 supposant que la souche de TB est résistante à ce produit. Certains cliniciens ajouteront du pyrazinamide à ces schémas, car ce médicament est susceptible d'être bénéfique à une proportion notable des patients; toutefois, on ne peut pas le compter comme un des médicaments principaux du schéma.

La conception des schémas thérapeutiques pour les cas de monorésistance et de polyrésistance à la TB exige de l'expérience; elle est préconisée lorsque les programmes disposent de bonnes infrastructures et sont à même de traiter de la TB-MR. Les traitements individualisés de la monorésistance et de la polyrésistance sont souvent décidés par un comité d'examen qui se réunit périodiquement. Ce comité examine les antécédents de traitement, les profils de pharmacosensibilité et la possibilité que les souches de *M. tuberculosis* aient acquis une nouvelle résistance, puis il détermine le schéma thérapeutique à administrer.

L'encadré 8.1 présente un exemple illustrant le risque de résistance acquise supplémentaire pendant l'attente des résultats de DST.

### ENCADRÉ 8.1

#### Exemple de conception d'un schéma thérapeutique contre des souches monorésistantes ou polyrésistantes

Cet exemple provient d'un pays où les données de DRS représentatives indiquent que 85 % des cas d'échec d'un schéma thérapeutique de catégorie I sont atteints de TB-MR. Dans le cas d'un patient soumis à un schéma thérapeutique de catégorie I composé de HRZE, on a envoyé une culture pour DST au 3e mois du traitement à cause d'un frottis positif. La phase intensive a été poursuivie pendant un mois supplémentaire, pendant lequel les frottis étaient négatifs, et on a administré au patient un traitement d'entretien par l'association HR. Les résultats des DST reviennent au 4e mois, indiquant une résistance à HE et une sensibilité à S. La sensibilité à Z n'est pas connue. Les frottis du patient redeviennent positifs au 4e mois. Quel schéma thérapeutique doit-on utiliser?

**Réponse.** Le patient s'est trouvé pendant au moins un mois sous monothérapie fonctionnelle par R, et si la souche qui l'infecte est résistante à Z, il peut avoir été sous monothérapie par R pendant quatre mois. Dans ce cas, **ne pas utiliser le tableau 8.1** pour concevoir le schéma thérapeutique. Au lieu de cela, supposer que le patient peut avoir maintenant acquis une résistance à R et concevoir un schéma thérapeutique de catégorie IV en s'appuyant sur les principes régissant la conception des schémas de traitement de la TB-MR décrits au chapitre 7.

### Références

1. Quy HT *et al.* Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regimen adequate? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003;7(7):631–636.
2. Tuberculosis Research Centre, Chennai, India. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5(1):40–45.
3. *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

CHAPITRE 9

**Traitement des TB  
pharmacorésistantes dans des  
conditions ou des situations  
particulières**

9.1	Objectifs du chapitre	93
9.2	Grossesse	94
9.3	Allaitement	95
9.4	Contraception	95
9.5	Enfants	96
9.6	Diabète sucré	97
9.7	Insuffisance rénale	98
9.8	Troubles hépatiques	98
9.9	Troubles convulsifs	101
9.10	Troubles psychiatriques	101
9.11	Toxicomanie	102
9.12	Patients infectés par le VIH	102
Tableau 9.1	Posologie des antituberculeux de seconde intention chez les enfants	97
Tableau 9.2	Ajustement des antituberculeux en cas d'insuffisance rénale	100
Encadré 9.1	Exemple de schéma thérapeutique en pédiatrie	98

**9.1 Objectifs du chapitre**

Le présent chapitre présente dans ses grandes lignes la prise en charge des TB pharmacorésistantes dans les conditions ou les situations particulières suivantes :

- grossesse,
- allaitement,
- contraception,
- enfants,
- diabète sucré,
- insuffisance rénale,
- troubles hépatiques,
- troubles convulsifs,
- troubles psychiatriques,
- toxicomanie.

L'infection à VIH fait l'objet d'un chapitre distinct (chapitre 10).

## 9.2 Grossesse

Toutes les patientes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse lors de l'évaluation initiale. La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement des TB pharmacorésistantes actives, qui comportent de grands risques pour la vie de la mère et du fœtus (1, 2). Cependant, la régulation des naissances est fortement recommandée pour toutes les femmes non gravides et recevant un traitement contre les TB pharmacorésistantes en raison des conséquences potentielles pour la mère et le fœtus liées aux effets indésirables fréquentes aux médicaments utilisés.

Les femmes enceintes doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse, prenant en compte l'âge gestationnel et la gravité de la TB pharmacorésistante. Les risques et les bénéfices du traitement doivent être examinés avec prudence, avec comme objectif principal la conversion des frottis pour protéger la santé de la mère et de l'enfant, avant et après la naissance. On trouvera ci-après quelques lignes directrices générales.

- **Amorcer le traitement de la pharmacorésistance au cours du second trimestre ou plus tôt si l'état de la patiente est grave.** La majorité des effets tératogènes survenant au cours du premier trimestre, le traitement peut être différé jusqu'au deuxième trimestre. Cette décision de différer le début du traitement doit être acceptée à la fois par la patiente et le médecin à l'issue d'une analyse risque/bénéfice. Elle se fonde principalement sur le jugement clinique résultant de l'analyse des signes ou des symptômes pouvant engager le pronostic vital et de la gravité ou de l'agressivité de la maladie (qui se reflètent habituellement à travers l'ampleur de la perte de poids et l'atteinte pulmonaire au cours des semaines précédentes). Lors du démarrage du traitement, il faudra utiliser trois ou quatre médicaments oraux présentant une efficacité démontrée contre la souche infectante, puis renforcer leur action par un agent injectable et éventuellement d'autres médicaments immédiatement après la naissance (3).
- **Éviter les agents injectables.** Les aminoglycosides pour la plupart ne doivent pas figurer dans les schémas thérapeutiques des patientes enceintes et peuvent être particulièrement toxiques pour le développement des oreilles du fœtus. La capréomycine présente le même risque d'ototoxicité, mais c'est l'agent injectable de choix si l'on ne peut éviter l'administration d'un tel agent.
- **Éviter l'éthionamide.** L'éthionamide peut augmenter le risque de nausées et de vomissements lié à la grossesse et des effets tératogènes ont été observés dans le cadre d'études chez l'animal. Dans la mesure du possible, l'éthionamide doit être évité chez la femme enceinte.

### 9.3 Allaitement au sein

Une femme qui allaite et présente une TB pharmacorésistante active doit recevoir une cure complète de traitement antituberculeux. Une chimiothérapie mise en œuvre en temps utile et correctement constitue le meilleur moyen de prévenir la transmission des bacilles tuberculeux à son enfant.

Chez les mères qui allaitent recevant un traitement, la plupart des antituberculeux se retrouvent dans le lait à des concentrations qui ne représenteraient qu'une faible fraction de la dose thérapeutique utilisée chez le nourrisson. Cependant, aucun effet d'une telle exposition pendant la durée complète d'un traitement contre la TB-MR n'a encore été établi chez les nourrissons. C'est pourquoi, lorsqu'on dispose des ressources et des moyens de formation nécessaires, il est recommandé de proposer des solutions du type allaitement artificiel à la place de l'allaitement au sein. Lorsqu'on fournit des préparations pour nourrisson, il faut aussi procurer à la mère des matières combustibles pour faire bouillir l'eau et le dispositif nécessaire (cuisinière, casseroles et biberons) et lui expliquer comment préparer et utiliser les préparations pour nourrisson. Tout cela doit être gratuit pour les patientes démunies, et les programmes de lutte antituberculeuse doivent donc prévoir dans leur budget cette dépense en fonction du nombre estimé de patientes susceptibles d'avoir besoin de cette aide.

La mère et l'enfant ne doivent pas être totalement séparés. Cependant, si la mère présente des frottis positifs, il faut si possible confier les soins du nourrisson à d'autres membres de la famille jusqu'à ce que ses frottis redeviennent négatifs. Lorsque la mère et l'enfant sont ensemble, ce temps en commun doit être passé dans des zones bien ventilées ou à l'extérieur. Dans certains pays, on proposera parfois à la mère de porter un masque chirurgical ou un respirateur de type N-95 (voir chapitre 15) jusqu'à ce que ses frottis deviennent négatifs.

### 9.4 Contraception

Il n'y a aucune contre-indication à la prise de contraceptifs oraux en même temps que des schémas thérapeutiques exempts de rifampicine. Les patientes qui vomissent immédiatement après la prise d'un contraceptif oral risquent de mal absorber ce médicament, d'où une moindre efficacité de celui-ci. Il faut conseiller à ces patientes de prendre leur contraceptif en dehors des moments où elles peuvent subir des vomissements provoqués par le traitement antituberculeux. Les patients qui vomissent à tout moment directement après ou dans les deux heures qui suivent la prise du comprimé contraceptif doivent utiliser une méthode de contraception de type barrière jusqu'à ce qu'elles puissent tolérer un mois complet de comprimés contraceptifs.

Chez les patients présentant une TB à bacilles monorésistants ou polyrésistants sensibles à la rifampicine, l'utilisation de cet agent interagit avec les contraceptifs, d'où une moindre efficacité de la protection contre la grossesse. Une femme sous contraception orale et recevant un traitement à base de rifam-



picine a le choix entre deux options : après consultation d'un médecin, utiliser une pilule contraceptive orale plus fortement dosée en œstrogènes (50 µg) ou bien une autre forme de contraception.

## 9.5 Enfants

Les enfants atteints d'une TB pharmacorésistante présentent généralement une résistance primaire transmise par un cas indicateur atteint d'une TB pharmacorésistante. L'évaluation des enfants contacts de patients atteints de TB pharmacorésistante est traitée au chapitre 14. Lorsqu'on dispose de DST, il faut les utiliser pour guider le traitement, bien que les enfants atteints de TB paucibacillaire présentent souvent des cultures négatives. Néanmoins, tous les efforts doivent être consentis pour confirmer sur le plan bactériologique la présence d'une TB pharmacorésistante au moyen de DST et éviter d'exposer inutilement des enfants à des médicaments toxiques.

Le traitement des enfants présentant des cultures négatives, mais également des preuves cliniques de la présence d'une TB active et ayant été en contact avec un cas documenté de TB pharmacorésistante doit être guidé par les résultats des DST et les antécédents d'exposition du contact aux antituberculeux (voir aussi chapitre 14) (4).

Concernant l'utilisation d'antituberculeux de seconde intention sur des périodes prolongées chez l'enfant, on ne dispose que d'une expérience rapportée limitée. Les risques et les bénéfices de chaque médicament doivent être soigneusement pesés dans la conception d'un schéma thérapeutique. Il est essentiel d'avoir une discussion franche avec les membres de la famille, notamment au début du traitement. Le pronostic d'une TB-MR peut être fatal, et aucun antituberculeux n'est absolument contre-indiqué chez l'enfant. Les enfants ayant reçu un traitement contre une TB pharmacorésistante ont généralement toléré aussi les antituberculeux de deuxième intention (4, 5).

Bien qu'on ait démontré que les fluoroquinolones retardent le développement du cartilage chez des chiots beagle (6), l'expérience acquise dans l'utilisation de ces médicaments n'a pas fait apparaître d'effets similaires chez les humains (7, 8). On considère que les bénéfices de l'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement de la TB-MR chez l'enfant compensent tous les risques qui lui sont associés. En outre, le PAS, l'éthionamide et la cyclosérine ont été utilisés avec de bons résultats chez l'enfant et sont bien tolérés.

D'une manière générale, la posologie des antituberculeux doit être déterminée en fonction du poids corporel (voir tableau 9.1). Une surveillance mensuelle du poids est donc particulièrement importante dans les cas pédiatriques, la dose étant ajustée à mesure que l'enfant grandit (9).

Dans la mesure du possible, il faut administrer tous les médicaments, y compris les fluoroquinolones, à une dose située dans la partie supérieure des plages recommandées, sauf pour l'éthambutol. Ce dernier doit être administré à raison de 15 mg/kg et non à la dose de 25 mg/kg parfois utilisée chez les

adultes atteints de TB-MR, dans la mesure où il est difficile de surveiller l'apparition d'une névrite optique chez les enfants.

Chez les enfants qui ne présentent pas de culture positive au départ, l'échec thérapeutique est également difficile à évaluer. La présence d'anomalies persistantes à la radiographie pulmonaire n'indique pas nécessairement une absence d'amélioration. Chez l'enfant, une perte de poids ou, plus couramment, une prise de poids insuffisante sont particulièrement préoccupantes, car c'est souvent le premier (voire le seul) signe d'échec du traitement. C'est l'autre raison clé de surveiller avec soin le poids des enfants.

Les données provenant d'observations sur le terrain laissent à penser que chez les adolescents, le risque d'issue insatisfaisante du traitement est élevé. Un diagnostic précoce, un soutien social étroit, l'apport de conseils au patient et à sa famille et une relation étroite avec le prestataire de soins dispensant le traitement médical peuvent contribuer à améliorer l'issue de tu traitement.

TABLEAU 9.1 **Posologie des antituberculeux de seconde intention chez les enfants (4, 10)**

MÉDICAMENT	DOSE QUOTIDIENNE	FRÉQUENCE	DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE
streptomycine	20–40 mg/kg	Une fois par jour	1 g
kanamycine	15–30 mg/kg	Une fois par jour	1 g
amikacine	15–22,5 mg/kg	Une fois par jour	1 g
capréomycine	15–30 mg/kg	Une fois par jour	1 g
ofloxacine	15–20 mg/kg	Deux fois par jour	800 mg
lévofloxacine	7,5–10 mg/kg	Deux fois par jour	750 mg
moxifloxacine	7,5–10 mg/kg	Une fois par jour	400 mg
éthionamide	15–20 mg/kg	Une fois par jour	1 g
protionamide	15–20 mg/kg	Une fois par jour	1 g
cyclosérine	10–20 mg/kg	Une ou deux fois par jour	1 g
acide <i>p</i> -aminosalicylique	150 mg/kg	Deux ou trois fois par jour	12 g

### 9.6 Diabète sucré

Chez les diabétiques atteints de TB-MR, le risque d'issue insatisfaisante du traitement antituberculeux est plus grand. En outre, la présence d'un diabète sucré peut potentialiser les effets indésirables des antituberculeux, notamment les dysfonctionnements de la fonction rénale et la neuropathie périphérique. Le diabète doit être étroitement pris en charge sur toute la durée du traitement de la TB pharmacorésistante. Le prestataire de soins doit travailler en collaboration étroite avec le médecin qui traite le diabète. Les hypoglycémiantes oraux ne sont pas contre-indiqués pendant le traitement des TB pharmacorésistantes, mais peuvent exiger une augmentation de la dose administrée au patient. L'utilisation d'éthionamide ou de protionamide peut rendre plus difficile le contrôle des niveaux d'insuline. Il convient de surveiller plus fréquemment les taux de créatinine et de potassium, souvent une fois par semaine pendant le premier mois, puis au moins une fois par mois au-delà.

## 9.7 Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale, qu'elle soit attribuable par une infection tuberculeuse de longue durée ou à la prise antérieure d'aminoglycosides, n'est pas rare. Il faut être très prudent dans l'administration d'antituberculeux de deuxième intention aux patients atteints d'insuffisance rénale, et il y a lieu d'ajuster la dose ou l'intervalle entre deux doses conformément au tableau 9.2.

## 9.8 Troubles hépatiques

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide (antituberculeux de première intention) sont associés à un risque d'hépatotoxicité. Parmi ces trois médicaments, c'est la rifampicine qui est associée au risque le plus faible de dommages hépatocellulaires, bien qu'il existe une association avec l'ictère cholestatique. Le pyrazinamide est le plus hépatotoxique de ces trois antituberculeux de première intention. Parmi les antituberculeux de seconde intention, l'éthionamide, le protionamide et le PAS peuvent aussi être hépatotoxiques, dans une moindre mesure toutefois que tout antituberculeux de première intention. Dans quelques cas rares, une hépatite peut apparaître sous fluoroquinolone.

Les patients présentant des antécédents d'affection hépatique peuvent recevoir la chimiothérapie habituellement prescrite pour une TB pharmacorésistante, sous réserve qu'ils ne présentent pas de preuve clinique d'hépatite chronique, de contamination par un virus hépatique, d'antécédents d'hépatite aigüe ou de consommation excessive d'alcool. Cependant, les réactions hépatotoxiques aux antituberculeux sont plus fréquentes chez ces patients et doivent être anticipées.

En général, les patients atteints d'une affection hépatique chronique ne doivent pas recevoir de pyrazinamide. Tous les autres antituberculeux peuvent être utilisés, mais il est conseillé de surveiller de près les enzymes hépatiques. En cas d'aggravation notable de l'inflammation hépatique, il faut arrêter la prise des médicaments responsables de cette aggravation.

Dans de rares cas, un patient tuberculeux peut être atteint simultanément d'une hépatite aigüe sans lien avec la TB ou le traitement antituberculeux. Un jugement clinique est alors nécessaire. Dans certaines situations, il est possible de différer le traitement antituberculeux jusqu'à ce que l'hépatite aigüe soit résolue. Dans d'autres cas, lorsqu'il faut traiter une TB pharmacorésistante en présence d'une hépatite aigüe, une association de quatre antituberculeux non hépatotoxiques constitue l'option la plus sûre.

### ENCADRÉ 9.1 EXEMPLE DE SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE POUR LES CAS PÉDIATRIQUES

Une mère soumise à un traitement contre la TB-MR pendant 9 mois a présenté des cultures et des frottis positifs pendant 6 mois. Elle amène son enfant au centre de santé pour évaluation. L'enfant a 14 mois et pèse 6,9 kg. Il a été vacciné par le BCG à la naissance et ne se développe plus correctement de-

puis 4 mois, manque d'appétit et présente depuis 3 mois de manière intermittente une fièvre peu élevée. La réponse au test cutané à la tuberculine (TCT) a une dimension de 16 mm, et la radiographie pulmonaire révèle une adénopathie hilare, mais aussi une absence d'infiltrat. On ne lui connaît pas d'autre contact tuberculeux que sa mère. La tuberculose de la mère a été diagnostiquée peu de temps après la naissance de l'enfant. Des échecs thérapeutiques aux traitements de catégorie I et II ont été enregistrés chez elle. Le profil de résistance depuis le début du traitement de cette TB-R est le suivant :

Résistance à H, R, Z, E et S

Sensibilité à Amk-Cm-Ofx

La sensibilité au PAS, à l'Eto et à la Cs n'a pas été évaluée, car le laboratoire ne peut garantir reproductibilité pour ces agents.

**Quels conseils doit-on prodiguer et quel schéma thérapeutique faut-il prescrire pour cet enfant?**

**Réponse :** Il faut bien expliquer à la mère que l'enfant est probablement atteint de TB et très probablement d'une TB-MR. Si cela est faisable, il faut s'efforcer de pratiquer des DST (voir chapitre 14). Dans l'attente des résultats des DST ou si la procédure diagnostique n'est pas disponible, il faut instaurer chez l'enfant un schéma thérapeutique reposant sur le profil de sensibilité de la mère. Le schéma thérapeutique suivant est indiqué :

**agent injectable – fluoroquinolone – Eto (Pto)-Cs**

ou

**agent injectable – fluoroquinolone – PAS-Cs**

L'agent injectable peut être tout médicament sauf S : dans ce cas Km, Cm ou Am.

Pour illustrer le calcul de la dose, un exemple de schéma thérapeutique de type Km-Ofx-Pto-Cs est fourni ci-après. On calcule à la fois la dose haute et basse compte tenu du poids de l'enfant. On choisit ensuite une dose convenable entre ces deux valeurs (si nécessaire, un pharmacien peut préparer par mélange la dose exacte de manière à ce que l'on puisse choisir une quantité quelconque en mg et que la dose ne se mesure pas uniquement en quarts ou en moitiés de comprimés) :

**Kanamycine :** (15 mg x 6,9 kg = 103 et 30 mg x 6,9 kg = 207). Choisir une dose entre ces deux valeurs, par exemple **200 mg par jour, en dose unique.**

**Ofloxaciné :** (15 mg x 6,9 kg = 103 et 20 mg x 6,9 kg = 138). Posologie adaptée : 100 mg/j, valeur correspondant à la dose journalière totale. Le tableau 9.1 indique que la dose quotidienne est administrée sous forme fractionnée, de sorte que le patient devrait recevoir **50 mg (1/4 de comprimé) le matin et 50 mg (1/4 de comprimé) le soir.**

**Protionamide :** (15 mg x 6,9 kg = 103 et 20 mg x 6,9 kg = 138). Posologie adaptée : 125 mg/j, valeur correspondant à la dose journalière totale. Le tableau 9.1 indique que la dose quotidienne est administrée sous forme fractionnée, de sorte que le patient devrait recevoir **62,5 mg (1/4 de comprimé) le matin et 62,5 mg (1/4 de comprimé) le soir.**

**Cyclosérine :** (15 mg x 6,9 kg = 103 et 20 mg x 6,9 kg = 138). Posologie adaptée : 125 mg/j, valeur correspondant à la dose journalière totale. Le tableau 9.1 indique que la dose quotidienne est administrée sous forme fractionnée, de sorte que le patient devrait recevoir **62,5 mg (1/4 de capsule) le matin et 62,5 mg (1/4 de capsule) le soir.**

**CES POSOLOGIES DEVRONT ÊTRE ADAPTÉES À MESURE QUE L'ENFANT PREND DU POIDS (CONTRÔLER SON POIDS CHAQUE MOIS).**

**TABEAU 9.2 Adaptation des antituberculeux en cas d'insuffisance rénale<sup>a,b</sup>**

<b>MÉDICAMENT</b>	<b>FRÉQUENCE DE PRISE MODIFIÉE</b>	<b>DOSE RECOMMANDÉE<sup>c</sup> ET FRÉQUENCE DE PRISE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE CLAIRANCE DE LA CRÉATININE &lt;30 ML/MIN OU SOUS HÉMODIALYSE</b>
Isoniazide	Pas de modification	300 mg une fois par jour ou 900 mg
Rifampicine	Pas de modification	600 mg une fois par jour ou 600 mg trois fois par semaine
Pyrazinamide	Oui	25–35 mg/kg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Éthambutol	Oui	15–25 mg/kg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Ofloxacin	Oui	600–800 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Lévofoxacin	Oui	750–1000 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Moxifloxacin	Pas de modification	400 mg une fois par jour
Cyclosérine	Oui	250 mg une fois par jour ou 500 mg/dose trois fois par semaine <sup>d</sup>
Térazidone	–	Pas de recommandations disponibles
Protionamide	Pas de modification	250–500 mg par dose quotidienne
Éthionamide	Pas de modification	250–500 mg par dose quotidienne
Acide <i>p</i> -aminosalicylique <sup>e</sup>	Pas de modification	4 g/dose, deux fois par jour
Streptomycine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne) <sup>f</sup>
Capréomycine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne) <sup>f</sup>
Kanamycine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne) <sup>f</sup>
Amikacine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Adapté du document *Treatment of tuberculosis* (11).

<sup>b</sup> Pour les médicaments du groupe 5, voir les recommandations des fabricants pour les ajustements en présence d'insuffisance rénale.

<sup>c</sup> Pour tirer parti de l'effet bactéricide dépendant de la concentration de nombreux antituberculeux, on administre les doses standards, sauf en cas d'intolérance.

<sup>d</sup> Le bien fondé de l'administration de doses quotidiennes de 250 mg n'a pas encore été établi. Les indices de neurotoxicité doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse (dans la mesure du possible, mesurer les concentrations sériques et ajuster le traitement en conséquence).

<sup>e</sup> Les formulations du PAS sous forme de sel de sodium peuvent être à l'origine d'une charge de sodium excessive et sont à éviter chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les formulations du PAS ne faisant pas appel au sel de sodium peuvent être utilisées en évitant le risque de rétention du sodium.

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

## 9.9 Troubles convulsifs

Certains patients ayant besoin d'être traités pour une TB pharmacorésistante ont présenté par le passé ou présentent actuellement des troubles convulsifs. La première étape dans l'évaluation de ces patients consiste à déterminer si ces troubles sont bien maîtrisés et si les patients prennent des anticonvulsifs. Dans le cas négatif, il faudra instaurer ou ajuster une chimiothérapie anticonvulsive avant d'instaurer le traitement antituberculeux. En outre, toute autre pathologie ou cause de convulsions sous-jacente doit être corrigée.

Il convient d'éviter la cyclosérine chez les patients atteints de troubles convulsifs actifs mal maîtrisés par le traitement médicamenteux. Toutefois, dans les cas où ce médicament constitue la composante essentielle du schéma thérapeutique, il peut être administré, et le traitement médicamenteux anticonvulsif sera ajusté en fonction des besoins pour préserver la maîtrise des troubles convulsifs. Les risques et les bénéfices du traitement par la cyclosérine doivent être discutés avec le patient, et la décision de l'employer ou non doit être prise collectivement avec le patient.

Dans les cas de monorésistance ou de polyrésistance, l'isoniazide ou la rifampicine peuvent interférer avec nombre de médicaments anticonvulsifs. Il faut vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse avant de les utiliser (voir annexe 1 concernant les interactions médicamenteuses).

Si le patient présente pour la première fois des convulsions pendant son traitement antituberculeux, il est probable que ces convulsions résultent d'un effet indésirable de l'un des antituberculeux administrés. Le chapitre 11 fournit de l'information supplémentaire sur les stratégies et les protocoles particuliers à adopter pour faire face à ces effets indésirables.

## 9.10 Troubles psychiatriques

Il est conseillé de faire examiner les patients atteints de troubles psychiques par un prestataire de soins ayant reçu une formation en psychiatrie avant d'instaurer le traitement de la TB pharmacorésistante. Cette évaluation initiale enregistre toute pathologie psychiatrique préexistante et constitue une base de comparaison si de nouveaux symptômes psychiatriques se présentent pendant le traitement du patient. Toute pathologie psychiatrique identifiée en début de traitement doit être complètement prise en charge. Il existe une forte incidence de base de la dépression et de l'anxiété chez les personnes atteintes de TB MR, souvent liée à la chronicité et aux facteurs de stress socio économiques associés à la maladie.

Un traitement à base de médicaments psychiatriques, des conseils individuels ou une thérapie de groupe peuvent être nécessaires dans la prise en charge des patients présentant une pathologie psychiatrique ou un effet indésirable de nature psychiatrique associé aux médicaments. La thérapie de groupe a fait ses preuves dans l'apport d'un environnement réconfortant aux personnes atteintes de TB-MR et peut être utile à tous les patients, qu'ils présentent ou non

une pathologie psychiatrique (des mesures adaptées de prévention des risques doivent être mises en place pour cette thérapie de groupe).

L'utilisation de la cyclosérine n'est pas absolument contre-indiquée chez les patients psychiatriques. Si la prévalence des effets indésirables associés à ce médicament est susceptible d'être plus élevée chez ce type de patient, les bénéfices de son usage peuvent plus que compenser les risques potentiellement plus importants d'effets indésirables. Une surveillance étroite est recommandée en cas d'utilisation de la cyclosérine chez des patients atteints de troubles psychiques.

Tous les prestataires de soins participant à la prise en charge des TB pharmacorésistantes doivent travailler en étroite collaboration avec un spécialiste de la santé mentale et disposer d'un système organisé d'urgences psychiatriques. Sont considérées comme des urgences psychiatriques la psychose, les idées suicidaires et toute situation impliquant que le patient est un danger pour lui ou pour les autres. Le tableau 11.3 du chapitre 11 donne de l'information supplémentaire sur les effets indésirables psychiatriques.

### **9.11 Toxicomanie**

Il convient de proposer aux patients atteints de troubles toxicomaniaques un traitement de leur dépendance. L'abstinence complète vis-à-vis de l'alcool ou d'autres substances doit être encouragée, bien que la consommation active de ces drogues ne soit pas une contre-indication au traitement antituberculeux. Si la dépendance du patient conduit à des interruptions répétées de ce traitement, celui-ci doit être suspendu en attendant que des mesures thérapeutiques efficaces aient été mises en place pour garantir l'observance. Un bon DOT met le patient en contact avec des prestataires de soins qui lui offre un soutien, ce qui permet souvent l'administration d'un traitement complet, même chez les toxicomanes.

L'incidence des effets indésirables associés à la cyclosérine sera plus élevée chez les patients ayant une dépendance envers l'alcool ou d'autres substances (comme chez les patients psychiatriques), notamment en ce qui concerne les convulsions. Néanmoins, si la cyclosérine est considérée comme une composante majeure du schéma thérapeutique, elle doit être utilisée. Le patient sera alors placé sous surveillance étroite pour guetter l'apparition d'éventuels effets indésirables qui, s'ils se manifestent, seront traités de manière adéquate.

### **9.12 Patients infectés par le VIH**

Compte tenu des interactions importantes entre les infections à VIH et les TB pharmacosensibles ou pharmacorésistantes, un chapitre complet (chapitre 10) est consacré à ce sujet.

## Références

1. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Archives of Medical Research* 2001;32(1):66–69.
2. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1997;24(3):659–673.
3. Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11(1):1–12.
4. Swanson DS, Starke JR. Drug resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America* 1995;42(3):553–581.
5. Mukherjee JS *et al.* Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003;7(7):637–644.
6. Takizawa T *et al.* The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Human and Experimental Toxicology* 1999;18(6):392–329.
7. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997;16(1):118–122.
8. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997;16(1):127–129.
9. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatric Review* 1998;19(12):423–428.
10. Siberry GK, Iannone R (dir.). *The Harriet Lane handbook*, 15th ed. Baltimore, Mosby, 2000.
11. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003;52(RR11):1–77.



## CHAPITRE 10

# Infection à VIH et TB pharmacorésistante

---

10.1 Objectifs du chapitre	105
10.2 Considérations générales	106
10.3 Activités de lutte contre la TB et le VIH que l'OMS recommande de mener en collaboration	106
10.4 Caractéristiques cliniques et diagnostiques de la TB pharmacorésistante chez les patients infectés par le VIH	110
10.5 Traitement concomitant d'une TB pharmacorésistante et d'une infection à VIH	111
10.5.1 Instauration du TARV chez les patients atteints de TB pharmacorésistante	111
10.5.2 TB pharmacorésistante chez les patients recevant déjà un TARV	112
10.5.3 Interactions médicamenteuses importantes entre le traitement de la TB pharmacorésistante et celui de l'infection à VIH	113
10.5.4 Toxicité médicamenteuse potentielle dans le traitement anti-VIH et le traitement de la TB pharmacorésistante	114
10.5.5 Suivi des traitements anti-TB pharmacorésistante et anti-VIH chez les patients co-infectés	114
10.5.6 Reconnaissance du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire	119
10.6 TB-UR et infection à VIH	119
10.7 Implications de la contamination par le VIH pour la lutte contre les TB-MR	119
10.8 Coordination des soins en rapport avec le VIH et la TB : implication du Comité TB/VIH	120
10.9 Résumé	120
Tableau 10.1 Activités de lutte contre la TB et le VIH dont l'OMS recommande qu'elles soient menées en collaboration	106
Tableau 10.2 Moment du TARV chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARV et qui commencent un traitement de la TB pharmacorésistante	112
Tableau 10.3 Chevauchement potentiel et toxicités additives du TARV et du traitement antituberculeux	116

---

### 10.1 Objectifs du chapitre

Ce chapitre vise à illustrer les différences dans la prise en charge des TB pharmacorésistantes en présence d'une infection à VIH établie ou suspectée et à fournir des indications sur les progrès récents dans la manière d'aborder le traitement de la co-infection TB/VIH<sup>10</sup>. Il présente :

- Les activités de lutte contre la TB et le VIH que l'OMS recommande de mener en collaboration et qui peuvent être utilisées parallèlement à des activités spécifiques pour réduire le problème de la TB pharmacorésistante chez les personnes infectées par le VIH;
- Les directives diagnostiques et cliniques pour la prise en charge de la TB-MR chez des patients contaminés par le VIH;
- Les interactions et les toxicités médicamenteuses potentielles et les exigences en matière de surveillance dans le cadre du traitement concomitant d'une TB pharmacorésistante et d'une infection à VIH;
- Les implications de la contamination par le VIH et de la TB pour les mesures de lutte anti infectieuse à appliquer.

#### Recommandations clés (\* signale une recommandation mise à jour)

- Offrir des conseils et un dépistage du VIH à l'initiative du soignant à tous les patients chez qui on suspecte une TB.\*
- Utiliser des algorithmes standards pour diagnostiquer les TB pulmonaires et extrapulmonaires.
- Utiliser les cultures mycobactériennes et, lorsque c'est possible, les nouvelles méthodes diagnostiques, plus rapides.
- Effectuer les DST à l'instauration du traitement antituberculeux pour éviter la mortalité associée à la TB pharmacorésistante non reconnue chez les personnes infectées par le VIH.\*
- Déterminer l'ampleur (ou la prévalence) de la résistance aux antituberculeux chez les patients infectés par le VIH.
- Instaurer rapidement le traitement antirétroviral (TARV) chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante.
- Envisager un traitement empirique par des antituberculeux de seconde intention.\*
- Administrer du cotrimoxazole en prophylaxie dans le cadre d'une gamme complète de soins anti VIH aux patients infectés par le VIH et atteints de TB active.\*
- Organiser le suivi du traitement par une équipe spécialisée.
- Mettre en place un soutien nutritionnel et socio-économique supplémentaire.
- Assurer une lutte anti-infectieuse efficace.
- Faire intervenir les partenaires clés dans les activités de lutte contre la TB pharmacorésistante/VIH.
- Surveiller la toxicité surjacente avec le TARV et le traitement antituberculeux.

<sup>10</sup> TB/VIH est le terme utilisé pour qualifier ce qui a trait au recouvrement des deux épidémies TB et VIH/sida. Il sert souvent à désigner les activités de collaboration pour lutter contre la TB et le VIH/sida. Les patients atteints d'une TB associée à une contamination par le VIH doivent être désignés par ce terme.

## 10.2 Considérations générales

La présence d'une co-infection TB/VIH pose des difficultés importantes à la prévention, au diagnostic et au traitement des TB pharmacorésistantes, notamment s'il s'agit d'une TB-MR ou d'une TB-UR. Des rapports montrent de forts taux de mortalité chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante (1, 2) ainsi que des taux de mortalité alarmants chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB-UR (3). Le diagnostic précoce de la TB pharmacorésistante et de l'infection à VIH, le traitement rapide au moyen de schémas adéquats, un puissant soutien aux patients et de solides mesures de lutte anti-infectieuse sont des composantes essentielles de la prise en charge des personnes atteintes de TB pharmacorésistante et infectées par le VIH.

Des données de la surveillance mondiale de la pharmacorésistance suggèrent un lien entre le VIH et la TB-MR dans certaines parties du monde, bien que les facteurs spécifiques intervenant dans cette association n'aient pas été déterminés, le VIH est un puissant facteur de risque dans toutes les formes de TB, et les flambées de TB pharmacorésistantes, y compris de TB-UR, chez les patients infectés par le VIH semblent courantes (3–7). La TB pharmacorésistante est souvent associée à des taux de mortalité supérieurs chez les patients infectés par le VIH comparativement aux patients qui ne sont pas porteurs de ce virus; toutefois, on a signalé que l'utilisation d'un TARV en plus du traitement de la TB pharmacorésistante améliorerait l'issue thérapeutique de la TB pharmacorésistante chez les patients infectés par le VIH (8, 9).

## 10.3 Activités de lutte contre la TB et le VIH que l'OMS recommande de mener en collaboration

L'OMS recommande de mener certaines activités en collaboration pour réduire la charge liée à la fois à la TB et au VIH (voir tableau 10.1) (10–12).

Ces activités constituent l'ossature de la stratégie de collaboration de l'OMS face à la co infection TB/VIH qui, parallèlement à la mise en place de programmes DOTS efficaces, renforceront et augmenteront le succès des activités de traitement et de lutte contre la co-infection TB pharmacorésistante/VIH.

Ces Principes directeurs recommandent, dans la mesure du possible, de dispenser des soins répondant aux normes les plus strictes. Les activités décrites plus bas sont basées sur les activités de lutte contre la co-infection TB/VIH listées au tableau 10.1 et sont adaptées pour être spécifiquement applicables à la TB pharmacorésistante.

TABEAU 10.1      **Activités que l'OMS recommande de mener en collaboration dans la lutte contre la co-infection TB/VIH\***

A. DÉFINIR LES MÉCANISMES DE LA COLLABORATION	
A.1	Mettre sur pieds un organe coordonnateur pour les activités de lutte contre la co-infection TB/VIH intervenant à tous les niveaux
A.2	Effectuer une surveillance de la prévalence du VIH chez les patients tuberculeux

- A.3 Organiser une planification conjointe TB/VIH
- A.4 Effectuer un suivi et une évaluation

#### B. RÉDUIRE LA CHARGE DE LA TB CHEZ LES PERSONNES AUX PRISES AVEC LE VIH/SIDA

- B.1 Procéder à un dépistage intensif de la TB et un suivi des contacts
- B.2 Instaurer la prophylaxie par l'isoniazide
- B.3 Assurer une lutte contre la contamination tuberculeuse dans les établissements de santé et les lieux de soins regroupés

#### C. RÉDUIRE LA CHARGE DU VIH CHEZ LES PATIENTS TUBERCULEUX

- C.1 Proposer des services de dépistage du VIH et des conseils
- C.2 Introduire des méthodes de prévention de la contamination par le VIH
- C.3 Introduire la prophylaxie par le cotrimoxazole
- C.4 Dispenser des soins du VIH/sida et assurer un soutien
- C.5 Instaurer le traitement antirétroviral

a On trouve une description détaillée de chacune des activités du tableau 10.1 dans le document de l'OMS *Politique actuelle de collaboration pour activités de lutte contre la tuberculose et le VIH* (10).

- **Offrir des conseils et un dépistage du VIH à l'initiative du soignant à tous les patients chez qui on suspecte une TB.** Étant donné les taux élevés de co infection VIH/TB dans de nombreuses zones, les conseils et le dépistage du VIH à l'initiative du soignant sont recommandés chez tous patients chez qui on suspecte une TB (13, 14). Le dépistage à l'initiative du soignant peut être effectué au moment de l'envoi de l'échantillon d'expectoration pour l'examen microscopique des frottis (ou culture). Cette approche est plus efficace et plus susceptible de porter fruits que le transfert des patients à un autre endroit pour les conseils et le dépistage du VIH (15). Les conseils et le dépistage à l'initiative du soignant peuvent ouvrir la porte à la prévention en vue de sauver des vies, aux soins et aux interventions thérapeutiques.
- **Utiliser des algorithmes standards pour diagnostiquer les TB pulmonaires et extrapulmonaires.** L'OMS a formulé de nouvelles recommandations pour l'amélioration du diagnostic et du traitement des cas de TB pulmonaire et extrapulmonaire à frottis négatifs (16). Voir aussi section 10.4 ci-dessous.
- **Utiliser les cultures mycobactériennes et, dans la mesure du possible, les nouvelles méthodes diagnostiques, plus rapides.** Les cultures mycobactériennes des expectorations ou d'autres liquides et tissus sont recommandées pour aider à diagnostiquer les TB à frottis des expectorations négatifs et extrapulmonaires (16). La dépendance importante envers les examens microscopiques des frottis comporte des limites importantes, et ces examens ne suffisent pas à diagnostiquer de façon fiable une proportion importante de patients tuberculeux infectés par le VIH, en particulier à mesure que progresse le degré d'immunosuppres-

sion (17). Des méthodes rapides telles que la culture sur milieu liquide ou les techniques moléculaires doivent être envisagées (18). Voir chapitre 6 pour plus d'information sur les méthodes de culture.

- **Effectuer les DST à l'instauration du traitement antituberculeux.**

La TB pharmacorésistante non dépistée comporte un risque important de mortalité chez les patients porteurs du VIH (19). L'instauration rapide d'un traitement antituberculeux approprié (et l'instauration subséquente du TARV) peut réduire la mortalité chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante (29, 21). La TB-MR et la TB-UR non dépistées étant associée à un taux de mortalité si élevé chez les patients infectés par le VIH, les protocoles de nombreux programmes internationaux exigent d'effectuer des DST ou des DST rapides chez tous les patients infectés par le VIH et atteints de TB active établie (voir chapitre 5 et section 10.4 ci-après pour une discussion plus approfondie sur les tests rapides et le diagnostic de la TB pharmacorésistante chez les patients porteurs du VIH). Si les DST chez tous les patients co infectés TB/VIH sont la norme dans de nombreuses zones, ces Principes directeurs reconnaissent qu'il peut être difficile, voire impossible, d'effectuer ces tests dans de nombreuses régions dont les ressources sont limitées. D'autres stratégies sont proposées à la section 10.4 pour les programmes ayant des contraintes de ressources. Toutefois, un accès universel aux DST est l'objectif à long terme dans tous les cadres.

- **Déterminer l'ampleur (ou la prévalence) de la résistance aux antituberculeux chez les patients infectés par le VIH.**

Les programmes doivent déterminer l'ampleur du chevauchement entre les épidémies de TB pharmacorésistante et de VIH. Cette détermination peut s'effectuer de deux façons : (i) mise en relation des données de DRS concernant la TB basées sur la population avec les résultats du dépistage du VIH chez les tuberculeux du programme (22); ou (ii) DST aux antituberculeux chez tous les patients infectés par le VIH, ou dans un sous-groupe dont la sélection n'introduit pas de biais, lors de la mise en place de la surveillance du VIH chez les patients tuberculeux (ou du dépistage du VIH à l'initiative du soignant et des conseils pour tous les patients tuberculeux). Cette dernière technique est plus complexe si les taux de TB pharmacorésistante chez les patients infectés ou non par le VIH doivent être comparés puisqu'un groupe témoin de patients tuberculeux non infectés par le VIH doit aussi être établi.

- **Instaurer rapidement le TARV chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante.**

Conformément aux directives de l'OMS, ces Principes directeurs recommandent l'instauration rapide du TARV chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB phar-

macorésistantes (23) (voir section 10.5 et tableau 10.2 sur le moment de l'instauration du traitement anti-VIH dans la TB pharmacorésistante). Le cas échéant, on doit suivre les protocoles de prise en charge du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS, pour *immune reconstitution inflammatory syndrome*) (voir section 10.5.6 pour plus d'information sur l'IRIS).

- **Envisager un traitement empirique par des antituberculeux de seconde intention.** Les patients à risque très élevé de TB pharmacorésistante peuvent recevoir des traitements empiriques de catégorie IV. Cette stratégie peut être appliquée à tous les patients, indépendamment du statut sérologique pour le VIH, mais elle est particulièrement importante chez les patients VIH-positifs (observation : l'utilisation empirique du traitement de catégorie IV est réservée aux patients chez lesquels le taux de TB MR est extrêmement élevé, comme les échecs des traitements de catégorie II ou les contacts très étroits de patients atteints de TB pharmacorésistante. On trouve au chapitre 5 plus d'information sur l'utilisation du traitement empirique de catégorie IV).
- **Offrir une prophylaxie par le cotrimoxazole aux patients infectés par le VIH et atteints de TB active.** Conformément aux directives de l'OMS, la prophylaxie par le cotrimoxazole doit être offerte à tous les patients infectés par le VIH (24). Cette prophylaxie n'a pas d'interaction significative connue avec les antituberculeux de seconde intention. Il existe un chevauchement dans les toxicités entre le TARV, le traitement antituberculeux et la prophylaxie par le cotrimoxazole, et une vigilance dans la surveillance des effets indésirables est de mise (voir tableau 10.3 ci-dessous et le chapitre 11).
- **Organiser un suivi du traitement par une équipe spécialisée.** L'équipe soignante doit connaître le traitement de la TB pharmacorésistante et du VIH, avec une surveillance étroite du risque d'effets indésirables additifs et du statut nutritionnel ainsi que des évaluations périodiques de la réponse thérapeutique pour les deux infections.
- **Apporter un soutien nutritionnel et socio-économique supplémentaire.** Les patients atteints de TB pharmacorésistante et infectés par le VIH peuvent présenter un amaigrissement sévère, des maladies diarrhéiques et des syndromes de malabsorption. Les patients co-infectés proviennent souvent de groupes socialement marginalisés ou de familles dont les ressources économiques sont limitées. De plus, le traitement de la TB pharmacorésistante par des antituberculeux de seconde intention peut entraîner des effets indésirables qui affectent l'observance et exige des visites plus fréquentes au centre de santé. Lorsque c'est possible, les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante dont les

moyens sont limités devraient se voir offrir un soutien socioéconomique et nutritionnel supplémentaire (25) (voir aussi chapitre 12 pour plus d'information sur le soutien thérapeutique).

- **S'assurer de la mise en œuvre d'une lutte rigoureuse contre les infections.** Les mesures de lutte anti-infectieuse peuvent réduire le risque de transmission de *M. tuberculosis* dans les établissements de soins du VIH/sida. Les questions relatives à la lutte contre les infections concernant la TB pharmacorésistante, y compris les questions propres au VIH, sont traitées au chapitre 15 et dans d'autres documents publiés par l'OMS (26).
- **Faire participer les principaux intervenants aux activités de lutte contre la TB pharmacorésistante/infection à VIH.** Les organes coordonnateurs TB/VIH locaux ou nationaux, les groupes communautaires et les principaux intervenants doivent participer à la planification et à la surveillance des activités et programmes de TB pharmacorésistante/VIH.

#### 10.4 Caractéristiques cliniques et diagnostiques de la TB pharmacorésistante chez les patients infectés par le VIH

Chez les personnes séropositives pour le VIH, le diagnostic de tuberculose (y compris de TB MR et de TB-UR) est plus difficile et la tuberculose peut être confondue avec d'autres infections pulmonaires ou systémiques. Il est plus probable aussi chez ces personnes que la TB adopte une forme extrapulmonaire ou à frottis négatif que chez les tuberculeux non infectés par le VIH, en particulier à mesure que progression l'immunosuppression (27). Il peut en résulter une erreur ou un retard de diagnostic, qui se traduira à son tour par une morbidité ou une mortalité plus élevée. L'OMS a publié récemment des algorithmes dans le but d'améliorer le diagnostic des TB pulmonaires et extrapulmonaires à frottis négatifs (16). Ces nouveaux algorithmes soulignent l'utilisation de critères cliniques en premier recours et, au besoin, de données de laboratoire (culture) supplémentaires et de données radiographiques pour le diagnostic de la TB. Les critères cliniques se sont avérés avoir une valeur prédictive positive de 89 à 96 % pour la TB extrapulmonaire et à frottis négatifs comparativement à la culture (28). Pour les patients infectés par le VIH dont la maladie est à un stade avancé, les cultures mycobactériennes d'autres liquides (p. ex., sang, liquide pleural, liquide ascitique, liquide céphalo-rachidien et aspirats de moelle osseuse) et l'histopathologie (p. ex., biopsie des ganglions lymphatiques) peuvent être utiles pour poser un diagnostic.

Dans de nombreux programmes et régions, tous les patients tuberculeux infectés par le VIH subissent des DST en vue de dépister toute pharmacorésistance. Les méthodes rapides de DST sont privilégiées puisqu'elles permettent un diagnostic rapide de la TB-MR, réduisant le délai pendant lequel le patient pourrait recevoir un schéma inadéquat et la période de propagation potentielle de la TB pharmacorésistante.

Les programmes non dotés d'infrastructures ou de ressources pour dépister une TB pharmacorésistante chez tous les patients infectés par le VIH doivent faire leur possible pour s'équiper, en particulier si les taux de TB pharmacorésistante sont modérés ou élevés. Certains programmes peuvent adopter une stratégie de DST ciblés pour les patients à risque accru de TB pharmacorésistante (comme ceux chez lesquels le traitement s'est soldé par un échec ou chez les contacts des patients atteints de TB pharmacorésistante [voir chapitre 5]). Les programmes peuvent aussi choisir d'utiliser les DST ciblés chez les patients ayant une faible numération de CD4 (p. ex., moins de 200 cellules/mm<sup>3</sup>) puisque ces patients courent un risque très élevé de décès en raison d'une TB pharmacorésistante non reconnue.

### 10.5 Traitement concomitant de la co-infection TB pharmacorésistante/VIH

Le traitement de la TB pharmacorésistante chez les patients infectés par le VIH est très semblable à celui des patients VIH-négatifs et est décrit au chapitre 7, à l'exception des différences suivantes :

- Le TARV joue un rôle crucial puisque la mortalité chez les patients infectés par le VIH et atteints de TB-MR qui ne reçoivent pas de TARV est extrêmement élevée (91–100 % tel que signalé par une analyse sur les flambées de TB-MR dans 9 établissements différents) (7);
- Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients infectés par le VIH. Les multiples médicaments du traitement de la TB pharmacorésistante associés à des risques élevés et reconnus de toxicité, souvent combinés au TARV, entraînent une forte incidence d'effets indésirables. Certaines toxicités sont communes au traitement antituberculeux et au TARV, ce qui peut entraîner des taux cumulatifs d'effets indésirables;
- La surveillance doit être plus étroite tant pour la réponse que pour les effets indésirables;
- L'utilisation de thioacétazone n'est pas recommandée chez les patients infectés par le VIH (29) ni pour l'utilisation systématique dans les populations dans lesquelles les taux de VIH sont élevés;
- L'IRIS peut compliquer le traitement.

#### 10.5.1 Instauration du TARV chez les patients atteints de TB pharmacorésistante

L'administration du TARV aux tuberculeux infectés par le VIH améliore la survie à la TB pharmacorésistante ou pharmacosensible (9, 16, 30). Tel qu'indiqué plus haut, les cohortes de patients recevant un traitement contre la TB pharmacorésistante sans le bienfait du TARV ont des taux de mortalité supérieurs à 90 % (3, 7). Toutefois, la probabilité d'effets indésirables pourrait com-



promettre le traitement anti-VIH ou de la TB pharmacorésistante si les deux traitements sont instaurés simultanément. D'un autre côté, un retard inutile dans l'instauration du TARV pourrait entraîner un risque important de décès lié au VIH chez les patients dont la maladie est à un stade avancé (31). On ne connaît pas le moment optimal de l'instauration du TARV chez les patients recevant un traitement antituberculeux. Le tableau 10.2, basé sur les directives de l'OMS pour le traitement de l'infection à VIH chez les adultes et les adolescents (23), donne des recommandations pour l'instauration du TARV par rapport à l'instauration du traitement de la TB pharmacorésistante.

**TABEAU 10.2**      **Instauration du TARV chez les patients n'ayant jamais reçu un tel traitement et qui commencent un traitement contre la TB pharmacorésistante**

NUMÉRATION DES CD4	RECOMMANDATIONS POUR LE TARV	INSTAURATION DU TARV RELATIVEMENT À L'INSTAURATION DU TRAITEMENT DE LA TB PHARMACORÉSISTANTE
CD4 < 200 cellules/mm <sup>3</sup>	TARV recommandé	Après deux semaines ou dès que le traitement de la TB pharmacorésistante est toléré
CD4 entre 200 et 350 cellules/mm <sup>3</sup>	TARV recommandé	Après huit semaines <sup>a</sup>
CD4 > 350 cellules/mm <sup>3</sup>	Retarder le TARV <sup>b</sup>	Réévaluer le patient mensuellement pour l'instauration du TARV. La mesure des CD4 est recommandée tous les trois mois pendant le traitement de la TB pharmacorésistante.
Non disponible	TARV recommandé <sup>c</sup>	Après de deux à huit semaines

a L'évaluation clinique peut donner lieu à l'instauration plus rapide du TARV.  
b Le TARV doit être instauré s'il survient des événements de stade 3 ou 4 non liés à la TB.  
c Tient compte du fait que certains patients pourraient commencer prématurément un TARV à vie.

**10.5.2 TB pharmacorésistante chez les patients recevant déjà un TARV**

Il y a deux points à prendre en compte chez les patients ayant reçu un diagnostic de TB pharmacorésistante alors qu'ils reçoivent un TARV. Il faut tout d'abord évaluer si des modifications du TARV sont nécessaires en raison d'interactions médicamenteuses ou pour réduire le risque de chevauchement des toxicités. Ces préoccupations sont traitées plus bas.

Le deuxième point à prendre en compte est le fait que l'apparition d'une TB pharmacorésistante active chez un patient sous TARV constitue un échec du TARV. Les principes de détermination de l'échec dans de tels cas sont décrits dans d'autres documents de l'OMS (23). Si l'échec du TARV a été diagnostiqué, il n'est pas recommandé d'instaurer en même temps un nouveau TARV de seconde intention et un schéma thérapeutique de la TB pharmacorésistante. Il faut plutôt continuer le TARV présent puis changer de schéma antirétroviral de seconde intention de 2 à 8 semaines après l'instauration du traitement

de la TB pharmacorésistante.

### 10.5.3 Interactions médicamenteuses importantes entre le traitement de la TB pharmacorésistante et celui de l'infection à VIH

À l'heure actuelle, on sait peu de choses sur les interactions médicamenteuses entre les antituberculeux de deuxième génération et le TARV. Il existe plusieurs interactions connues entre les médicaments utilisés dans le traitement anti-VIH et dans le traitement antituberculeux. Celles-ci sont résumées ci-dessous :

- **Dérivés de la rifamycine.** Bien que les dérivés de la rifamycine ne soient pas utilisés systématiquement dans le traitement de la TB pharmacorésistante, ils sont utilisés dans le traitement de la TB à bacilles multirésistants et monorésistants sensibles à la rifampicine. On trouve ailleurs des directives pour l'utilisation concomitante de schémas à base de dérivés de la rifamycine et du TARV (y compris les schémas à base d'IP) (23, 32).
- **Quinolones et didanosine.** La didanosine tamponnée contient un anti-acide à base d'aluminium/magnésium et, administrée en concomitance avec des fluoroquinolones, elle peut entraîner une diminution de l'absorption des fluoroquinolones (33); elle devrait être évitée, mais si nécessaire, elle devrait être administrée six heures avant ou deux heures après les fluoroquinolones. Les préparations entérosolubles de didanosine peuvent être utilisées en concomitance, sans cette précaution.
- **Éthionamide/protionamide.** D'après les données limitées existantes sur le métabolisme des thioamides (éthionamide et protionamide), cette classe thérapeutique pourrait interagir avec les antirétroviraux. On pense que l'éthionamide/protionamide serait métabolisée par le système du CYP450, bien que l'on ne sache pas quelles enzymes du CYP entrent en jeu. On ignore complètement si les doses d'éthionamide/protionamide ou de certains antirétroviraux devraient être modifiées lors du traitement concomitant d'une TB pharmacorésistante et d'une infection à VIH (34).
- **Clarithromycine.** La clarithromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A qui est associée à de multiples interactions médicamenteuses avec les IP et les INNTI. Il faut éviter dans la mesure du possible d'administrer la clarithromycine aux patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante en raison de la faible efficacité de ce médicament contre la TB pharmacorésistante et des interactions médicamenteuses multiples.

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

On possède peu de données sur la fréquence et la gravité des toxicités et des effets indésirables du TARV et du traitement antituberculeux de seconde intention. En général, les patients infectés par le VIH ont un taux plus élevé de réactions indésirables aux médicaments antituberculeux et non antituberculeux, et le risque de réactions médicamenteuses indésirables augmente avec le degré d'immunosuppression (27, 35, 36, 37). Il est difficile d'identifier la source des effets indésirables chez les patients recevant en concomitance un traitement de la TB pharmacorésistante et un traitement anti-VIH. Il existe un chevauchement ou même parfois un cumul des toxicités de plusieurs des médicaments utilisés pour traiter la TB pharmacorésistante et le VIH. Souvent, il peut ne pas être possible de relier les effets indésirables à un médicament en particulier puisque le risque de résistance au TARV exclut le défi médical caractéristique d'arrêter tous les médicaments et de les recommencer un à un (38).

Les effets indésirables qui sont communs aux antirétroviraux et aux antituberculeux sont énumérés au tableau 10.3. Il faut noter que l'on possède relativement peu de données sur les taux d'effets indésirables dans le traitement concomitant de la TB pharmacorésistante et de l'infection à VIH. Le tableau 10.3 vise à alerter le clinicien au sujet du chevauchement ou du cumul des toxicités, et au moment de la rédaction de ces Principes directeurs, il s'appuyait sur des données préliminaires et non publiées ainsi que sur l'opinion d'experts.

Dans la mesure du possible, il faut éviter d'utiliser des agents ayant des profils d'effets indésirables communs. Souvent, toutefois, le bienfait lié à l'administration de ces médicaments ayant des toxicités se chevauchant l'emporte sur le risque. Par conséquent, si l'on détermine que deux médicaments ayant des toxicités se chevauchant sont essentiels dans le schéma d'un patient, ces Principes directeurs recommandent d'accroître la surveillance des effets indésirables plutôt que d'interdire certaines associations (voir chapitre 11 et section 10.5.5 pour plus d'information sur la surveillance des effets indésirables chez les patients infectés par le VIH).

#### 10.5.5 Suivi des traitements contre la TB résistante et l'infection à VIH chez les patients co-infectés

Le traitement anti-VIH doit être pris chaque jour sans exception pour prévenir l'apparition d'une résistance médicamenteuse. Étant donné que le DOT est une composante importante du traitement de la TB pharmacorésistante, les programmes devraient explorer l'administration des antituberculeux et des antirétroviraux par le biais d'un DOT concomitant ou d'autres méthodes de soutien à l'observance (voir chapitre 12). C'est particulièrement important dans le cadre du traitement antituberculeux de seconde intention puisque celui-ci peut être associé à un nombre important de comprimés à prendre et à

de nombreux effets indésirables susceptibles de rendre la prise des ARV encore plus difficile.

La complexité des schémas thérapeutiques antirétroviraux et des traitements antituberculeux de seconde intention, dont chacun a un profil de toxicité donné et certains peuvent être potentialisés par un autre traitement concomitant, exige une surveillance clinique rigoureuse (39). Le chapitre 11, tableau 11.1, présente les exigences en matière de surveillance pour le traitement des TB pharmacorésistantes et indique aussi les cas de patients infectés par le VIH ou sous TARV pour lesquels une fréquence accrue de cette surveillance est nécessaire.

Si le patient affiche des signes d'échec du traitement antituberculeux, la même évaluation que celle décrite au chapitre 13 se justifie. Il convient en outre de réévaluer le TARV en vue de déceler un échec thérapeutique, tel que décrit dans d'autres directives de l'OMS (23).

Étant donné que les schémas sont particulièrement difficiles à prendre ensemble, le stigmatisme associé aux deux maladies peut entraîner une grave discrimination, et le risque de mortalité est très élevé. Les patients infectés par le VIH et atteints de TB pharmacorésistante peuvent avoir besoin d'un soutien socio-économique, nutritionnel et psychosocial spécial afin de terminer avec succès leur traitement.

TABLEAU 10.3 Chevauchement potentiel et toxicités additives du TARV et du traitement antituberculeux  
Les médicaments les plus étroitement associés à des effets indésirables apparaissent en gras.

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

<sup>11</sup> (Bristol-Myers Squibb, lettre aux fournisseurs, mars 2005).

TOXICITÉ	ANTIRÉTROVIRAL	ANTITUBERCULEUX	OBSERVATIONS
Pancréatite	<b>D4T, ddl, ddC</b>	<b>Lzd</b>	Éviter d'utiliser ces agents ensemble. Si un agent provoque une pancréatite, l'arrêter définitivement et n'utiliser aucun autre agent anti-VIH susceptible d'entraîner une pancréatite (D4T, ddl ou ddC) à l'avenir. Envisager aussi la présence de calculs biliaires ou l'alcool comme cause potentielle de la pancréatite.
Diarrhée	<b>Tous les IP, ddl (formule tamponnée)</b>	<b>Eto/Pto, PAS, fluoroquinolones</b>	La diarrhée est un effet indésirable courant. Envisager aussi des infections opportunistes comme cause de la diarrhée ou une infection à Clostridium difficile (cause de colite pseudomembraneuse).
Hépatotoxicité	<b>NVP, EFV, tous les IP (RTV &gt; autres IP), tous les INTI</b>	<b>H, R, E, Z, PAS, Eto/Pto, fluoroquinolones</b>	Suivre les recommandations pour le traitement de l'hépatotoxicité au chapitre 11. Envisager aussi le TMP/SMX comme cause de l'hépatotoxicité si le patient reçoit ce médicament. Écarter aussi les étiologies virales comme cause de l'hépatite (hépatite A, B, C et CMV).
Éruption cutanée	<b>ABC, NVP, EFV, D4T et autres</b>	<b>H, R, Z, PAS, fluoroquinolones et autres</b>	Ne pas réadministrer l'ABC (peut provoquer une anaphylaxie potentiellement mortelle). Ne pas réadministrer un agent responsable du syndrome de Stevens-Johnson. Envisager aussi le TMP/SMX comme cause de l'éruption cutanée si le patient reçoit ce médicament. La thioacétazone est contre-indiquée dans le VIH en raison du risque d'éruption cutanée potentiellement mortelle.
Acidose lactique	<b>D4T, ddl, AZT, 3TC</b>	<b>Lzd</b>	Si un agent provoque une acidose lactique, le remplacer par un agent moins susceptible de provoquer une acidose lactique.
Toxicité rénale	TDF (rare)	<b>Aminoglycosides, Cm</b>	Le TDF peut provoquer une lésion rénale ayant les caractéristiques du syndrome de Fanconi, une hypophosphatémie, une hypo-uricémie, une protéinurie, une glycosurie normoglycémique et, dans certains cas, une insuffisance rénale aiguë. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation concomitante de TDF et d'aminoglycosides ou de Cm. Utiliser le TDF avec précaution chez les patients recevant des aminoglycosides ou la Cm. Même sans l'utilisation concomitante de TDF, les patients infectés par le VIH courent un risque accru de toxicité rénale attribuable aux aminoglycosides ou à la Cm. Une surveillance fréquente de la créatinine et des électrolytes à intervalles de 1 à 3 semaines est recommandée (voir chapitre 11). La dose de nombreux ARV et antituberculeux doit être ajustée en présence d'insuffisance rénale.

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

IP = inhibiteur de la protéase

### 10.5.6 Reconnaissance du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) a émergé comme une complication importante du TARV. Il est relativement fréquent sous forme légère ou modérée chez les patients tuberculeux qui commencent un TARV (observé chez jusqu'à un tiers des patients dans certaines études [40, 41]); toutefois, les formes graves sont relativement rares. Ce syndrome peut se présenter sous la forme d'une aggravation paradoxale de l'état clinique du patient, souvent provoquée par une infection opportuniste auparavant sous clinique et non reconnue (23, 42). Ces réactions peuvent se manifester par une fièvre, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, une aggravation des infiltrations pulmonaires, une détresse respiratoire ou une exacerbation des changements inflammatoires à d'autres endroits. Il apparaît généralement dans les trois mois suivant l'instauration du TARV et est plus fréquent quand la numération des CD4 est basse ( $< 50$  cellules/mm<sup>3</sup>) (16, 42).

Il est important de noter que l'IRIS est un diagnostic d'exclusion. Les patients atteints de sida à un stade avancé peuvent afficher une détérioration clinique pour plusieurs raisons différentes. De nouvelles infections opportunistes ou des infections auparavant sous-cliniques peuvent être révélées par une reconstitution immunitaire et provoquer une aggravation clinique (23). L'IRIS peut aussi être confondu avec un échec du traitement antituberculeux, et les patients co-infectés peuvent afficher une progression de la TB en raison d'une pharmacorésistance.

La prise en charge de l'IRIS est complexe et dépend de l'état clinique du patient ainsi que du siège et de l'ampleur de l'atteinte. Différentes modalités thérapeutiques ont été utilisées, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les formes légères de la maladie et les corticostéroïdes dans les formes modérées ou graves. La plupart des patients peuvent être traités sans interruption du TARV.

## 10.6 TB-UR et infection à VIH

La TB-UR a été décrite dans plusieurs pays, y compris dans des zones de prévalence élevée du VIH. Le chapitre 5 propose un algorithme aidant à diagnostiquer la TB-UR chez les patients infectés par le VIH. Les stratégies thérapeutiques pour la TB-UR sont décrites au chapitre 7.

## 10.7 Implications de la contamination par le VIH pour la lutte contre les TB-MR

Les délais dans l'identification de la TB pharmacorésistante, la durée importante des périodes d'infection, le surpeuplement des chambres d'hôpital et le mélange des personnes porteuses du bacille tuberculeux et du VIH sont autant de facteurs contribuant aux transmissions nosocomiales. Ces pratiques ont contribué à la survenue de flambées de TB pharmacorésistante touchant à



la fois des patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH.

La mise en œuvre de précautions appropriées contre le risque infectieux dans les établissements de soins permet de réduire notablement la transmission nosocomiale (43). Certains programmes thérapeutiques communautaires ont utilisé des mesures appliquées à domicile comme la vie dans des zones séparées, l'équipement respiratoire individuel de protection pour les visiteurs et une ventilation adéquate (44). Les mesures de lutte anti-infectieuse à prendre dans le cas de la TB pharmacorésistante, y compris dans le cadre d'une forte prévalence du VIH, sont décrites au chapitre 15.

### **10.8 Coordination des soins en rapport avec le VIH et la TB : implication du Comité TB/VIH**

Une collaboration réussie et systématique dans la mise en œuvre des activités en coopération recommandées suppose que les programmes nationaux de lutte contre la TB et contre le VIH/sida disposent d'un plan stratégique conjoint. Étant donné la forte prévalence de TB chez les patients infectés par le VIH, un plan conjoint doit être élaboré pour diagnostiquer la TB chez ces patients, déterminer la pharmacosensibilité des souches et offrir un traitement adéquat et approprié. Il est aussi possible d'introduire dans les programmes nationaux respectifs des composantes destinées à garantir un diagnostic, des soins, un traitement et une orientation appropriés des cas de co-infection TB pharmacorésistante/VIH. Des activités de formation coordonnées doivent focaliser leur action sur la constitution d'un groupe multidisciplinaire de fournisseurs de soins spécialisés, disposant de compétences suffisantes dans les deux domaines. Les rôles et les responsabilités de chacun des programmes à l'échelle du pays et du district, ainsi que ceux des différents membres de l'équipe pluri-disciplinaire, doivent être clairement définis. Les communautés et les patients doivent participer à l'élaboration du programme dès le début.

### **10.9 Résumé**

La TB pharmacorésistante chez les patients infectés par le VIH est particulièrement létale et constitue un problème croissant dans de nombreuses régions du monde. À mesure que les programmes se lancent dans des stratégies de lutte contre la TB pharmacorésistante et le VIH, les activités décrites à la section 10.3 doivent être renforcées ou, si elles sont absentes, doivent être mises en place. Un meilleur dépistage des cas, un traitement opportun et approprié, une surveillance clinique étroite, une prise en charge des effets indésirables et des mesures de lutte anti-infectieuse sont des composantes essentielles du succès d'un programme. Les programmes de lutte contre la TB et le VIH qui appliquent les stratégies de contrôle proposées dans ce chapitre auront les meilleures chances d'endiguer l'épidémie du VIH associé à la TB pharmacorésistante.

## Références

1. Park MM *et al.* Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153(1):317–324.
2. Finlay AF *et al.* Treatment outcomes of patients with multidrug resistant tuberculosis in South Africa using a standardized regimen, 1999–2000 (Présentation par affiches 58, N° 2101). In: Infectious Disease Society of America, Boston, MA, septembre 2004.
3. Gandhi NR *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368(9547):1575–1580.
4. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002–2007.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).
5. Shah NS *et al.* Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(3):380–387.
6. Masjedi MR *et al.* Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:841–847.
7. Wells CD *et al.* HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases* 2007;196 Suppl 1:S86–S107.
8. Burgos M *et al.* Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(7):968–975.
9. Waisman JL *et al.* [Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy] *Medicina* (B Aires) 2001;61(6):810–814.
10. *Politique actuelle de collaboration pour activités de lutte contre la tuberculose et le VIH.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/ 2004.1).
11. *Cadre stratégique pour réduire la charge de la co-infection tuberculose/HIV.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296; WHO/HIV\_AIDS/2002.2).
12. *Guidelines for implementing collaborative TB and HIV programme activities.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003.01).
13. *UNAIDS/WHO policy statement on HIV testing.* Genève, Organisation mondiale de la Santé and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2004 (disponible à l'adresse <http://www.who.int/hiv/pub/vct/en/hivtestingpolicy04.pdf>; accessed May 2008).
14. *Guide du conseil et du dépistage du VIH à l'initiative du soignant dans les établissements de santé.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.

15. *Traitement de la tuberculose avec prise en charge conjointe de la tuberculose et du VIH*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/HTM/HIV/2007.01).
16. *Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frot-tis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent Recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limi-tées*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.01).
17. Wilson D *et al.* Diagnosing smear-negative tuberculosis using case defini-tions and treatment response in HIV-infected adults. *International Jour-nal of Tuberculosis and Lung Disease* 2006;10(1):31–38.
18. Moore DA *et al.* Microscopic-observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB. *New England Journal of Medicine* 2006;355(15):1539–1550.
19. Fischl MA *et al.* Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *An-nals of Internal Medicine* 1992;117(3):184–190.
20. Telzak EE *et al.* Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients and response to specific drug regimens. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG), National Institutes for Health. *In-ternational Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3(4):337–343.
21. Turett GS *et al.* Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21(5):1238–1244.
22. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Genève, Orga-nisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.312).
23. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recom-mendations for a public health approach – 2006 rev.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (disponible à l'adresse <http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>; consulté en mai 2008).
24. *WHO Expert Consultation on cotrimoxazole prophylaxis in HIV infection*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006: (WHO Technical Re-port Series, WHO/HIV/2006.01).
25. *The PIH guide to the community-based treatment of HIV in resource-poor settings*, 2e édition. Boston, Partners In Health, 2006.
26. *Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treat-ment. Addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*, 1999. Genève, Organi-sation mondiale de la Santé, 2007.
27. *TB/VIH : Manuel clinique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
28. Wilson D *et al.* Diagnosing smear-negative tuberculosis using case defini-

- tions and treatment response in HIV-infected adults. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2006;10(1):31–38.
29. Nunn PP *et al.* Thiacetazone commonly causes cutaneous hypersensitivity reactions in HIV positive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991;337:627–630.
  30. Whalen C *et al.* Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151(1):129–135.
  31. Long R, Ellis E (dir.) *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 6<sup>e</sup> édition. Agence de la santé publique du Canada. 2007.
  32. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004;53(2):37.
  33. Sahai J *et al.* Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993;53:292–297.
  34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis* [online]. 2007 (disponible à l'adresse [http://www.cdc.gov/tb/TB\\_HIV\\_Drugs/default.htm](http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm); consulté en mai 2008).
  35. Hoffmann CJ *et al.* Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS* 2007;21(10):1301–1308.
  36. Dean GL *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(1):75–83.
  37. McIlleron H *et al.* Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and Reconnaissance du syndrome inflammatoire de reconstitution. *Journal of Infectious Diseases* 2007;196(Suppl 1):S63–S75.
  38. Dia-Jeanette T. Mycobacterial Disease in HIV positive patients. *Journal of Pharmacy Practice* 2006;19(1):10–16.
  39. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51(RR07).
  40. Navas E *et al.* Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:97–99.
  41. Narita M *et al.* Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;158:157–161.
  42. Lawn SD *et al.* Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21(3):335–341.

43. Basu S *et al.* Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modelling study. *Lancet* 2007;370:1500–1507.
44. Shin SY *et al.* Community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru: 7 years of experience. *Social Science and Medicine* 2004;59(7):1529–1539.

## CHAPITRE 11

# Évaluation initiale, surveillance du traitement et prise en charge des effets indésirables

11.1 Objectifs du chapitre	125
11.2 Dépistage et évaluation préalables au traitement	126
11.3 Suivi des progrès du traitement	126
11.4 Surveillance des effets indésirables pendant le traitement	128
11.5 Prise en charge des effets indésirables	131
11.6 Résumé	133
Tableau 11.1 Surveillance pendant le traitement d'une TB pharmacorésistante	129
Tableau 11.2 Fréquence des effets indésirables parmi 818 patients traités dans cinq sites programmatiques de lutte contre la TB pharmacorésistante	132
Tableau 11.3 Effets indésirables courants, agent(s) suspecté(s) et stratégies de prise en charge	134
Tableau 11.4 Médicaments d'appoint couramment utilisés	138

### 11.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre fournit de l'information sur l'identification et la prise en charge des effets indésirables provoqués par les antituberculeux de deuxième intention. Il traite des aspects suivants:

- exigences en matière de surveillance pour le traitement des TB pharmacorésistantes;
- mesures de surveillance visant à détecter précocement les effets indésirables;
- effets indésirables associés aux différents antituberculeux de seconde intention;
- stratégies de traitement des effets indésirables;
- effets indésirables chez les patients co-infectés par le VIH.

**Recommandations clés** (\* signale une recommandation mise à jour)

- Mettre en place une surveillance du traitement de la TB pharmacorésistante chez tous les patients tel qu'indiqué au tableau 11.1.
- Effectuer des cultures et des frottis tous les mois pour évaluer la réponse au traitement.\*
- Accroître la surveillance chez les patients co-infectés par le VIH et ceux qui sont sous TARV.\*
- Nécessité pour les agents de santé des programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante de connaître la prise en charge des effets indésirables du traitement de la TB-MR.
- Nécessité pour le patient d'avoir accès aux médicaments d'appoint pour la prise en charge des effets indésirables.

## 11.2 Dépistage et évaluation préalables au traitement

L'évaluation clinique initiale précédant l'instauration du traitement comprend une anamnèse détaillée et un examen physique. Les examens de laboratoire recommandés au départ sont indiqués au tableau 11.1. L'évaluation initiale sert à établir une base de référence et permet parfois d'identifier les patients présentant un risque accru d'effet indésirable ou une issue insatisfaisante du traitement. Il peut être nécessaire de pratiquer une surveillance du traitement et une prise en charge des effets indésirables plus intensives chez les patients présentant certaines pathologies, qu'elles soient préexistantes ou diagnostiquées lors de l'évaluation initiale (diabète sucré, insuffisance rénale, affection hépatique aiguë ou chronique, trouble thyroïdien, trouble mental, toxicomanie ou alcoolisme, infection à VIH ou autre) ou encore en cours de grossesse ou d'allaitement. La prise en charge d'une TB pharmacorésistante en présence d'une telle pathologie ou d'un tel état est décrite au chapitre 9. Pour les femmes en âge de procréer, il convient d'envisager une méthode contraceptive pendant le traitement.

## 11.3 Suivi des progrès du traitement

Il faut surveiller de près les patients à la recherche d'éventuels signes d'échec thérapeutique. Sur le plan clinique, le principal moyen de suivre la réponse au traitement est de pratiquer régulièrement un interrogatoire et un examen physique du patient. Les symptômes classiques de la TB, à savoir la toux, la production d'expectorations, la fièvre et la perte de poids, s'améliorent en général au cours des premiers mois du traitement et doivent être surveillés fréquemment par les prestataires de soins. La réapparition de ces symptômes après la conversion des frottis peut être, par exemple, le premier signe d'un échec thérapeutique. Dans le cas des enfants, il convient de mesurer régulièrement la taille et le poids pour s'assurer que ceux-ci suivent une croissance normale. Après quelques mois de traitement efficace, le rythme de croissance devrait revenir à la norme.

Les preuves objectives d'amélioration apportées par les résultats de laboratoire arrivent souvent avec un certain décalage après les signes cliniques montrant une amélioration. La radiographie pulmonaire peut ne pas avoir évolué ou présenter seulement de faibles améliorations, notamment dans les cas de retraitement en présence de lésions pulmonaires chroniques. Il faut pratiquer une radiographie de ce type tous les six mois au moins, au cas où l'on envisage une intervention chirurgicale ou pour tous les patients dont l'état se détériore. La preuve objective d'amélioration la plus importante est la conversion des frottis d'expectoration et la négativité des résultats de culture. Bien que l'examen des frottis d'expectoration ait encore un intérêt clinique, car le temps de rotation des échantillons est beaucoup plus court, la culture à partir d'expectorations est une méthode nettement plus sensible et utile au suivi des progrès du traitement. Les résultats des examens de frottis dépendent aussi de la qualité des expectorations produites, et il faut veiller à obtenir des échantillons adéquats.

Des frottis d'expectoration et des cultures de bacilles acido-résistants systématiquement positifs doivent être évalués pour des MNT, puisque la prolifération de mycobactéries non tuberculeuses dans les poumons endommagés secondaire à une TB n'est pas rare. Dans de tels cas, même si la TB pharmacorésistante pourrait être adéquatement traitée, le traitement pourrait devoir cibler directement les mycobactéries non tuberculeuses aussi.

La conversion des frottis demande plus de temps pour une TB pharmacorésistante que pour une TB pharmacosensible. Les résultats de la culture de prélèvements paucibacillaires ne doivent pas automatiquement être considérés comme négatifs lorsqu'on traite une TB pharmacorésistante. L'acquisition d'une pharmacorésistance et l'échec du traitement se manifestent souvent au départ par le développement d'une ou deux colonies dans une culture d'expectorations. La conversion des cultures ne doit pas être considérée comme équivalente à une guérison. Une certaine proportion des patients peut présenter au départ une conversion des frottis, avec réapparition ultérieure de frottis positifs. Les facteurs associés à cette reconversion et à ses implications sont en cours d'étude.

Les frottis d'expectoration et les cultures doivent être suivis de près pendant l'ensemble du traitement. Ces Principes directeurs recommandent d'effectuer ces tests une fois par mois avant la conversion des frottis et des cultures, la conversion étant définie comme l'obtention à deux reprises consécutives de frottis et de cultures négatifs sur des prélèvements effectués à intervalles de 30 jours. Après la conversion, la fréquence minimale recommandée pour la surveillance bactériologique est d'une fois par mois pour les frottis et d'une fois par trimestre pour les cultures (tableau 11.1). Les programmes disposant de moyens appropriés pour réaliser les cultures peuvent opter pour une plus grande fréquence, soit à intervalles de un à deux mois après la conversion.



Il n'est pas nécessaire pour la surveillance de dupliquer les prélèvements, mais cela permet d'augmenter sa sensibilité.

Dans le cas des patients continuant de présenter des cultures et des frottis positifs tout au long du traitement ou ceux chez lesquels on suspecte un échec thérapeutique, on peut pratiquer à nouveau des DST. Il est habituellement inutile de réaliser une deuxième fois des DST tant que la durée d'application du traitement est inférieure à trois mois.

#### **11.4 Surveillance des effets indésirables pendant le traitement**

Une surveillance étroite du patient est indispensable pour garantir une détection rapide d'éventuels effets indésirables des antituberculeux de seconde intention par le personnel soignant. La possibilité de surveiller quotidiennement les patients et de détecter ainsi ces effets est l'un des principaux avantages du DOT par rapport à l'auto-administration d'un traitement contre la TB pharmacorésistante.

En majorité, les effets indésirables sont faciles à reconnaître. Généralement, les patients indiqueront spontanément qu'ils subissent des effets indésirables. Néanmoins, il importe de disposer d'une méthode systématique d'interrogatoire, dans la mesure où certains patients sont parfois réticents à signaler des effets indésirables graves. D'autres peuvent concentrer leur attention sur un effet indésirable donné et oublier de parler au personnel soignant d'éventuels autres effets. Les agents assignés au DOT doivent être formés à la recherche régulière des symptômes des effets indésirables courants chez les patients : éruption cutanée, symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), symptômes psychiatriques (psychose, dépression, anxiété, idées suicidaires), ictère, ototoxicité, neuropathie périphérique et symptômes de fuite électrolytique (crampes musculaires, palpitations). Ces agents doivent être formés à la prise en charge des effets indésirables simples et savoir quand orienter le patient vers une infirmière (un infirmier) ou un médecin.

Les examens de laboratoire sont extrêmement précieux pour détecter certains effets indésirables plus discrets (qui ne sont pas notés comme manifeste lors de l'interrogatoire d'anamnèse du patient ou de son examen physique). Les recommandations figurant dans le tableau 11.1 correspondent à des estimations de la fréquence minimale nécessaire pour les examens de laboratoire d'après l'expérience acquise dans le cadre de plusieurs projets DOTS-Plus (1). Une plus grande fréquence est parfois conseillée, en particulier pour les patients à haut risque. Le tableau 11.1 décrit les recommandations pour la surveillance des patients infectés par le VIH.

La néphrotoxicité est une complication connue chez les patients recevant des médicaments injectables, tant avec les aminoglycosides qu'avec la capréomycine. Cet effet indésirable passe inaperçu au début du traitement et peut être fatal. Le moment optimal pour contrôler le taux sérique de créatinine n'est pas connu, mais dans la plupart des programmes actuels de lutte contre

la TB pharmacorésistante, on mesure ce taux au moins une fois par mois. En outre, les patients présentant des antécédents de néphropathie (y compris des comorbidités avec le VIH et le diabète), un âge avancé ou un symptôme rénal quelconque doivent être surveillés étroitement, notamment en début de traitement. Une estimation du taux de filtration glomérulaire peut contribuer à préciser davantage le risque de néphrotoxicité chez ces patients (voir chapitre 9, section 9.7).

La fuite électrolytique est une complication connue de l'administration d'antituberculeux injectables, le plus souvent de la capréomycine. C'est généralement un effet tardif, qui se manifeste après plusieurs mois de traitement et est réversible une fois le médicament injectable arrêté. La fuite électrolytique se produisant souvent aux premiers stades du traitement et pouvant être gérée facilement par une recharge électrolytique, le potassium sérique doit être contrôlé au moins une fois par mois chez les patients à haut risque et chez tous ceux prenant de la capréomycine (2).

L'hypothyroïdie est un effet tardif potentiel du PAS et de l'éthionamide. L'évaluation clinique permet de la suspecter, et sa présence est confirmée par la détermination du taux sérique de thyroïdostimuline (TSH). La prise d'une association de ces agents peut provoquer une hypothyroïdie chez une proportion des patients pouvant atteindre jusqu'à 10 % (3). Les symptômes étant parfois difficiles à déceler, il est recommandé de soumettre les patients à un dépistage de l'hypothyroïdie par une mesure de la TSH sérique après 6 à 9 mois, puis de leur faire de nouveau subir des tests tous les 6 mois ou plus tôt en cas d'apparition de symptômes. La dose de recharge thyroïdienne à pratiquer est fonction des taux sériques de TSH. Les effets toxiques du PAS, de l'éthionamide ou de la protionamide peuvent entraîner la formation de goitres. Dans les zones où les goitres associés à une carence en iode sont endémiques, un traitement à base d'iode est indiqué en plus d'une évaluation et du traitement de l'hypothyroïdie.

**TABEAU 11.1 Surveillance pendant le traitement d'une TB pharmacorésistante**

ÉVALUATION DE SURVEILLANCE	FRÉQUENCE RECOMMANDÉE
Évaluation par un clinicien	Comme base de référence et au moins une fois par mois jusqu'à la conversion, puis tous les 2 à 3 mois
Dépistage par un agent assigné au DOT	Lors de chaque rencontre dans le cadre du DOT
Frottis et cultures d'expectorations	Fréquence mensuelle pour les frottis et trimestrielle pour les cultures pendant tout le traitement (Certains programmes aux ressources limitées peuvent opter pour des frottis mensuels mais des cultures un mois sur deux)
Poids	Comme base de référence, puis une fois par mois

Tests de pharmacosensibilité (DST)	Comme base de référence pour les programmes appliquant des traitements individualisés ou ceux mettant en œuvre des traitements standardisés qui nécessitent la confirmation de la présence d'une TB-MR. Pour les patients continuant de présenter des cultures positives, pratiquer à nouveau des DST avant d'atteindre 3 mois de traitement.
Radiographie pulmonaire	Comme base de référence, puis tous les six mois
Créatinine sérique	Comme base de référence, puis mensuellement si possible pendant l'administration d'un médicament injectable. À intervalles de 1 à 3 semaines chez les patients infectés par le VIH, les diabétiques et d'autres patients à risque élevé.
Potassium sérique	Mensuellement pendant l'administration du médicament injectable. À intervalles de 1 à 3 semaines chez les patients infectés par le VIH, les diabétiques et d'autres patients à risque élevé.
Thyréostimuline	Tous les 6 mois si le patient reçoit l'association éthionamide/protonamide ou du PAS; et surveiller tous les mois la présence de signes/symptômes d'hypothyroïdie. La thyroïdostimuline suffit au test de dépistage de l'hypothyroïdie; il n'est pas nécessaire mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes
Taux sériques d'enzymes hépatiques	Surveillance périodique (tous les 1 à 3 mois) chez les patients recevant du pyrazinamide sur des périodes prolongées ou chez les patients à risque d'hépatite ou présentant des symptômes de cette maladie. Pour les patients infectés par le VIH, effectuer une surveillance tous les mois
Dépistage du VIH	Comme base de référence et à refaire en cas d'indication clinique
Tests de grossesse	Comme base de référence pour les femmes en âge de procréer et à refaire en cas d'indication
Hémoglobine et numération des globules blancs	Si le patient est traité par le linéolid, surveiller chaque semaine au départ puis tous les mois ou au besoin, en fonction des symptômes; on possède peu d'expérience clinique sur l'utilisation prolongée  Pour les patients infectés par le VIH sous TARV à base d'AZT, surveiller mensuellement au départ puis au besoin en fonction des symptômes
Lipase sérique	Indiqué pour les examens autour de la douleur abdominale pour écarter une pancréatite chez les patients sous linéolid, D4T, ddl, ddc.
Acidose lactique	Indiqué pour les examens autour de l'acidose lactique chez les patients sous linéolid ou TARV
Glucose sérique	Si le patient est traité par la gatifloxacine, surveiller fréquemment la glycémie (chaque semaine) et apprendre au patient à reconnaître les signes et symptômes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie

### 11.5 Prise en charge des effets indésirables

Les antituberculeux de seconde intention ont davantage d'effets indésirables que ceux de première intention. Une prise en charge de ces effets est possible même dans les pays à faibles ressources (3). Elle commence normalement par l'éducation du patient. Avant le début du traitement, celui-ci doit être informé en détail des effets indésirables susceptibles de résulter du schéma thérapeutique prescrit et en cas d'apparition de ces effets, du moment de les signaler à l'équipe soignante.

Le tableau 11.2 présente le nombre et le pourcentage de patients présentant un certain nombre d'effets indésirables observés dans le cadre des cinq premiers projets approuvés par le Comité Feu Vert (GLC). Le taux de patients touchés par ces effets peut varier en fonction des schémas thérapeutiques appliqués (p. ex., parmi les patients traités à la fois par l'éthionamide et le PAS, le taux d'hypothyroïdie peut dépasser 3,5 %). Néanmoins, le tableau 11.2 propose des programmes de lutte contre la TB-MR avec une indication de la prévalence attendue pour les effets indésirables. L'arrêt total du traitement en raison d'effets indésirables est rare et ne concerne que 2 % des patients évoqués dans ce rapport. Les données du tableau 11.2 concernent les patients qui ne sont pas infectés par le VIH. Il est vraisemblable que l'incidence d'effets indésirables soit bien plus élevée chez les patients séropositifs pour le VIH; toutefois, les données à l'heure actuelle sont très limitées.

Il est extrêmement important d'évaluer, de diagnostiquer et de traiter les effets indésirables, même s'ils ne sont pas particulièrement dangereux. L'apparition d'un effet indésirable peut susciter chez le patient une certaine crainte ou anxiété s'il ne comprend pas ce qui lui arrive. Ces émotions peuvent à leur tour augmenter la gravité de cet effet, comme dans le cas des nausées et des vomissements. Des périodes prolongées sans évaluation médicale peuvent favoriser un sentiment d'isolement et d'abandon par le système de santé.

Si l'effet indésirable est modéré et sans danger, poursuivre le traitement en faisant appel au besoin à des médicaments d'appoint constitue souvent la meilleure option. Dans le cas des patients atteints d'une TB fortement résistante, on ne dispose parfois d'aucun médicament de remplacement satisfaisant, de sorte que l'arrêt d'un des médicaments diminue la puissance du schéma thérapeutique. Certains effets indésirables peuvent disparaître ou diminuer avec le temps, et les patients, s'ils sont motivés, peuvent être en mesure de continuer à prendre le médicament incriminé.

Les effets indésirables d'un certain nombre d'antituberculeux de deuxième intention dépendent fortement de la dose.

TABLE 11.2 **Fréquence des effets indésirables chez 818 patients traités dans cinq sites de programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante (1)**

EFFET INDÉSIRABLE	PROPORTION TOUCHÉE (%)
Nausées/vomissements	268 (32,8)
Diarrhée	173 (21,1)
Arthralgie	134 (16,4)
Étourdissements/vertiges	117 (14,3)
Troubles auditifs	98 (12,0)
Céphalées	96 (11,7)
Troubles du sommeil	95 (11,6)
Troubles électrolytiques	94 (11,5)
Douleurs abdominales	88 (10,8)
Anorexie	75 (9,2)
Gastrite	70 (8,6)
Neuropathie périphérique	65 (7,9)
Dépression	51 (6,2)
Acouphènes	42 (5,1)
Réaction allergique	42 (5,1)
Éruption cutanée	38 (4,6)
Troubles de la vue	36 (4,4)
Troubles convulsifs	33 (4,0)
Hypothyroïdie	29 (3,5)
Psychose	28 (3,4)
Hépatite	18 (2,2)
Insuffisance rénale/néphrotoxicité	9 (1,1)

Réduire la dose du médicament responsable offre un autre moyen de maîtriser les effets indésirables, mais seulement dans les cas où on s'attend encore à ce que la réduction de la dose aboutisse à des taux sériques satisfaisants et ne compromette pas l'action du schéma thérapeutique. Avec la cyclosérine et l'éthionamide, par exemple, un patient peut présenter une intolérance totale à une dose donnée et tolérer parfaitement une dose plus faible. Malheureusement, compte tenu des marges thérapeutiques étroites de ces médicaments, réduire la posologie peut nuire à leur efficacité, si bien que tous les efforts doivent être consentis pour maintenir une dose suffisante de médicament en fonction du poids corporel. On évitera de réduire la dose de plus d'une classe de poids (se référer à l'annexe 2 pour les classes de poids et la posologie).

Il convient d'administrer de la pyridoxine (vitamine B6) à tous les patients recevant de la cyclosérine ou de la térazidone en vue de prévenir les effets indésirables neurologiques. La dose recommandée est de 50 mg pour 250 mg de cyclosérine (ou térazidone) prescrite.

Le soutien psychosocial est une composante importante de la prise en charge des effets indésirables. C'est l'un des rôles les plus importants joués par les agents assignés au DOT, qui apportent de l'information aux patients

sur les effets indésirables qu'ils peuvent subir et les encouragent à poursuivre le traitement. Les groupes de soutien aux patients constituent un autre moyen d'apporter un soutien psychosocial aux patients.

Le tableau 11.3 récapitule les effets indésirables courants, les agents qui en sont le plus probablement responsables et les stratégies de prise en charge proposées. Les toxicités se chevauchant chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent un TARV et un traitement contre la TB pharmacorésistante sont présentées au chapitre 10.

La prise en charge nécessite souvent l'utilisation de médicaments d'appoint pour éliminer ou atténuer les effets indésirables. Dans la mesure du possible, les programmes de lutte contre les TB MR mettront un stock de médicaments d'appoint à la disposition des prestataires de soins pour qu'ils les prescrivent gratuitement aux patients. Le tableau 11.4 énumère les indications et les médicaments couramment utilisés pour la prise en charge des effets indésirables. Cette liste est un exemple de liste de médicaments dont les programmes pourraient vouloir disposer et qui les aidera à planifier la prise en charge qui convient et le budget. Néanmoins, les programmes peuvent choisir d'avoir à disposition des médicaments de substitution appartenant à la même classe que ceux de la liste ou d'autres médicaments non mentionnés ici, en fonction des méthodes de traitement appliquées dans un pays donné.

En outre, il est recommandé de proposer gratuitement tous les tests de laboratoire nécessaires à la surveillance du traitement et au dépistage de la grossesse et du VIH, ainsi que des méthodes contraceptives.

## 11.6 Résumé

La surveillance opportune et intensive des effets indésirables associés aux antituberculeux de deuxième intention, ainsi que leur prise en charge, est une composante essentielle des programmes de lutte contre les TB-MR. Une mauvaise prise en charge de ces effets augmente le risque d'abandon ou d'observance irrégulière du traitement et peut entraîner la mort ou une invalidité permanente. Le personnel soignant du programme de lutte doit bien connaître les effets indésirables des traitements de la TB-MR. Les patients présentant des effets indésirables doivent être orientés vers des agents de santé ayant l'expérience du traitement de ces effets. Il est rarement nécessaire de suspendre totalement les antituberculeux. Des médicaments d'appoint permettant la prise en charge des effets indésirables doivent être mis gratuitement à la disposition du patient. Malgré les nombreuses difficultés auxquels ils se heurtent, les programmes menés dans des régions à faibles ressources sont en mesure de surveiller et de gérer d'importantes cohortes de patients lorsqu'ils disposent de ressources humaines et financières suffisantes et que des agents assignés au DOT et un personnel médical convenablement formés.

TABLEAU 11.3 Effets indésirables courants, agent(s) suspecté(s) et stratégies de prise en charge

EFFET INDÉSIRABLE	AGENT(S) SUSPECTÉ(S) <sup>a</sup>	STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE	OBSERVATIONS
Convulsions	Cs, H, fluoroquinolones	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Arrêter l'agent suspecté en attendant la résolution des convulsions.</li><li>2. Instaurer un traitement anticonvulsivant (phénytoïne, acide valproïque, par exemple).</li><li>3. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j).</li><li>4. Reprendre le traitement par l'agent suspecté à une dose plus faible, s'il s'agit d'un composant essentiel du schéma thérapeutique.</li><li>5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. L'administration de l'anticonvulsivant est généralement poursuivie jusqu'à la fin du traitement ou jusqu'à l'arrêt de l'agent suspecté.</li><li>2. L'existence d'antécédents de troubles convulsifs n'est pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés dans ce document si ces troubles sont bien contrôlés ou si le patient reçoit un traitement anticonvulsivant.</li><li>3. Les patients présentant des antécédents de convulsions peuvent courir un risque accru de convulsions pendant le traitement anti-TB-MR.</li></ol>
Neuropathie périphérique	Cs, H, S, Km, Am, C m, Vi, Eto/Pto, fluoroquinolones	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j).</li><li>2. Changer d'agent injectable pour passer à la capréomycine si la sensibilité du patient à ce médicament est attestée.</li><li>3. Instaurer un traitement par des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de paracétamol peut contribuer à atténuer les symptômes.</li><li>4. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li><li>5. Arrêter l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. En cas de comorbidité (diabète, infection à VIH, dépendance à l'alcool, par exemple), la probabilité pour le patient de contracter une neuropathie périphérique peut être plus forte, mais ces pathologies ne sont pas des contre indications à l'utilisation des agents mentionnés.</li><li>2. La neuropathie peut être irréversible; elle peut cependant s'améliorer chez certains patients après l'arrêt de l'agent suspecté.</li></ol>

EFFET INDÉSIRABLE	AGENT(S) SUSPECTÉ(S) <sup>a</sup>	STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE	OBSERVATIONS
Perte auditive et perturbations vestibulaires	<b>S, Km, Am, Cm,</b> Clt	<ol style="list-style-type: none"><li>Procéder à des mesures audiométriques et les comparer aux mesures de référence éventuellement disponibles.</li><li>Passer à la capréomycine pour le traitement parentéral si la sensibilité du patient à ce médicament est avérée.</li><li>Réduire la fréquence d'administration ou la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique (envisager une administration trois fois par semaine).</li><li>Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>Pour les patients ayant déjà été exposés aux aminoglycosides, on pourra éventuellement disposer d'une perte auditive de référence. Chez de tels patients, il peut être utile de réaliser un examen audiométrique en début de traitement de la TB-MR.</li><li>La perte auditive n'est généralement pas réversible.</li><li>Le risque de perte auditive supplémentaire doit être mis en balance avec le risque d'arrêter l'agent injectable dans le cadre du schéma thérapeutique.</li><li>Bien que le bienfait des prothèses auditives soit minime ou modéré en cas d'ototoxicité, on peut envisager un essai pour déterminer si un patient ayant une perte auditive pourrait bénéficier de telles aides.</li></ol>
Symptômes psychotiques	<b>Cs, H,</b> fluoroquinolones, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"><li>Arrêter l'agent suspecté sur une courte durée (1 à 4 semaines) jusqu'à ce que les symptômes psychotiques soient maîtrisés.</li><li>Instaurer un traitement antipsychotique.</li><li>Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li><li>Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>Certains patients devront poursuivre ce traitement antipsychotique sur toute la durée du traitement de la TB MR.</li><li>L'existence d'antécédents de maladie psychiatrique ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés dans ce document, mais peut augmenter la probabilité d'apparition de symptômes psychotiques pendant le traitement.</li><li>Les symptômes psychotiques sont généralement réversibles une fois le traitement de la TB-MR achevé ou après l'arrêt du médicament responsable des symptômes psychotiques.</li></ol>
Dépression	<b>Conditions socio-économiques, maladie chronique, Cs,</b> fluoroquinolones, H, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"><li>Améliorer les conditions socio-économiques.</li><li>Apporter des conseils dans d'une thérapie de groupe ou sous forme individualisée.</li><li>Instaurer un traitement antidépresseur.</li><li>Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li><li>Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>Il convient de ne pas sous-estimer les conditions socio-économiques ou la présence d'une maladie chronique comme facteurs contributeurs dans une dépression.</li><li>Les symptômes dépressifs peuvent fluctuer pendant le traitement et s'améliorer si la maladie est traitée avec succès.</li><li>L'existence d'antécédents de dépression n'est pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés, mais peut accroître la probabilité d'apparition d'une dépression pendant le traitement.</li></ol>



<b>EFFET INDÉSIRABLE</b>	<b>AGENT(S) SUSPECTÉ(S)<sup>a</sup></b>	<b>STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE</b>	<b>OBSERVATIONS</b>
Hypothyroïdie	<b>PAS/Eto/ Pto</b>	1. Instaurer un traitement de l'hypothyroïdie.	1. Totalement réversible après l'arrêt du PAS ou de l'association éthionamide/protonamide. 2. L'apparition d'une hypothyroïdie est plus fréquemment associée à l'administration du couple éthionamide/protonamide + PAS qu'à celle des deux agents séparément.
Nausées et vomissements	<b>Eto/Pto, PAS, H, Z</b>	1. Déterminer si le patient est déshydraté; entreprendre une réhydratation au besoin. 2. Instaurer un traitement antiémétique. 3. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique (intervention rarement nécessaire).	1. Pendant les premières semaines de traitement, quasiment tous les patients ont des nausées et des vomissements, mais ceux-ci s'atténuent habituellement avec le temps et l'administration d'un traitement d'appoint. 2. Il convient de surveiller les électrolytes et de procéder à une recharge si les vomissements sont importants. 3. Réversibles après l'arrêt de l'agent suspecté. 4. De fortes douleurs abdominales et la présence d'un ventre aigu ont été signalées lors du traitement par la clofazimine. Bien que ces effets soient rarement signalés, leur apparition doit faire suspendre la prise de ce médicament.
Gastrite	<b>PAS, Eto/Pto</b>	1. H2-bloquant, inhibiteurs de la pompe protonique ou antiacides. 2. Suspendre la prise du ou des agents suspectés sur une courte durée (une à sept semaines par exemple). 3. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'administration de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.	1. Les gastrites sévères, sous forme d'hématémèse, de méléna ou d'hématomes spontanés, sont rares. 2. L'administration d'antiacides doit être soigneusement programmée dans le temps, de manière à ne pas interférer avec l'absorption des antituberculeux (prendre ces agents 2 heures avant ou 3 heures après les antituberculeux). 3. Réversible après l'arrêt du ou des agents responsables.
Hépatite	<b>Z, H, R, Eto/ Pto, PAS, E; fluoroquinolones</b>	1. Suspendre l'intégralité du traitement en attendant la résolution de l'hépatite. 2. Éliminer les autres causes potentielles d'hépatite. 3. Envisager d'arrêter définitivement l'agent le plus probablement responsable, réintroduire les agents restants, un par un et en ordre décroissant d'hépatotoxicité, tout en surveillant la fonction hépatique.	1. Les antécédents d'hépatite doivent être analysés avec soin pour déterminer le ou les agents étiologiques les plus probables. Ceux-ci sont à éviter dans les futurs schémas thérapeutiques. 2. Généralement réversible après l'arrêt de l'agent responsable.

EFFET INDÉSIRABLE	AGENT(S) SUSPECTÉ(S) <sup>a</sup>	STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE	OBSERVATIONS
Toxicité rénale	<b>S, Km, Am, Cm, Vi</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Interrompre la prise de l'agent suspecté.</li><li>2. Envisager l'administration de capréomycine si l'agent injectable précèdent du schéma thérapeutique était un aminoglycoside.</li><li>3. Envisager une administration 2 à 3 fois par semaine si le médicament incriminé est un composant essentiel du schéma thérapeutique et si le patient peut tolérer cette posologie (surveiller de près la créatinine).</li><li>4. Adapter tous les antituberculeux en fonction de la clairance de la créatinine.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. L'existence d'antécédents de diabète ou de pathologie rénale n'est pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés, bien que le risque d'apparition d'une insuffisance rénale soit plus élevé chez les patients présentant ces comorbidités.</li><li>2. La détérioration de la fonction rénale peut être définitive.</li></ol>
Perturbations électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie)	<b>Cm, Vm, Km, Am, S</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Surveiller la kaliémie.</li><li>2. Si celle-ci est basse, mesurer également la magnésémie (ainsi que la calcémie si l'on suspecte une hypocalcémie).</li><li>3. Procéder à une recharge électrolytique en fonction des besoins.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. En présence d'une hypokaliémie sévère, envisager l'hospitalisation.</li><li>2. L'amiloride à raison de 5 à 10 mg 1 f.p.j. ou la spironolactone à raison de 25 mg 1 f.p.j. peuvent réduire les fuites de potassium et de magnésium et s'avèrent utiles dans les cas réfractaires.</li><li>3. Le potassium administré par voie orale peut provoquer des nausées et des vomissements importants. Le magnésium administré par voie orale peut provoquer une diarrhée.</li></ol>
Névrite optique	<b>E</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Arrêter E.</li><li>2. Orienter le patient vers un ophtalmologiste.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Habituellement réversible avec l'arrêt de E.</li><li>2. Les rares cas rapportés de névrite optique ont été attribués à la streptomycine.</li></ol>
Arthralgies	<b>Z, fluoroquinolones</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Instaurer un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.</li><li>2. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li><li>3. Interrompre la prise de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Les symptômes d'arthralgie s'atténuent généralement avec le temps, même en l'absence d'intervention.</li><li>2. Les taux d'acide urique peuvent être élevés chez les patients sous pyrazinamide. Il ne semble pas que l'allopurinol puisse corriger les taux d'acide urique dans ce type de cas.</li></ol>

<sup>a</sup> Se référer à la liste des désignations abrégées des médicaments (page ix).  
Note : les médicaments dont les noms figurent en gras présentent une association plus forte avec l'effet indésirable que ceux en caractères ordinaires.

TABEAU 11.4 Médicaments d'appoint couramment utilisés

INDICATION	MÉDICAMENT
Nausées, vomissements, dérangements gastriques	Métoclopramide, diménhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine, subsalicylate de bismuth
Brûlures d'estomac, indigestion acide, aigreurs d'estomac, ulcère	H2-bloquants (ranitidine, cimétidine, famotidine, etc.), inhibiteurs de la pompe protonique (oméprazole, lansoprazole, etc.) Éviter les antiacides, car ils peuvent réduire l'absorption des fluoroquinolones.
Candidose buccale (chez les patients non touchés par le sida)	Fluconazole, pastilles de clotrimazole
Diarrhée	Lopéramide
Dépression	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, sertraline), antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)
Anxiété sévère	Lorazépam, diazépam, clonazépam
Insomnie	Diménhydrinate
Psychose	Halopéridol, thorazine, rispéridone (envisager l'administration de benzotrope ou de bipéridène pour prévenir les effets extrapyramidaux)
Convulsions	Phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital
Prophylaxie des complications neurologiques de la cyclosérine	Pyridoxine (vitamine B6)
Neuropathie périphérique	Amitriptyline
Symptômes vestibulaires	Méclizine, diménhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine
Douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, céphalées	Ibuprofène, paracétamol, codéine
Réactions cutanées, irritation	Crème à l'hydrocortisone, calamine, lotion Caladryl
Réactions d'hypersensibilité systémique	Antihistaminiques (diphénhydramine, chlorphéniramine, diménhydrinate), corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone)
Bronchospasmes	Agonistes des récepteurs bêta-adrénérgiques par inhalation (albutérol, etc.), corticostéroïdes (béclométhasone, etc.) par inhalation, stéroïdes par voie orale (prednisone), stéroïdes injectables (dexaméthasone, méthylprednisolone)
Hypothyroïdie	Lévothyroxine
Fuite électrolytique	Recharge potassique et magnésique

## Références

1. Nathanson E *et al.* Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004;8(11):1382–1384.
2. Shin S *et al.* Hypokalaemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 2004;125:974–980.
3. Furin JJ *et al.* Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5:648–655.

## CHAPITRE 12

# Administration du traitement et soutien communautaire au traitement de la TB pharmacorésistante

---

12.1 Objectifs du chapitre	139
12.2 Cadres d'administration du traitement	140
12.3 Observance du traitement	141
12.3.1 Éducation sur la maladie	141
12.3.2 Traitement sous surveillance directe (DOT)	142
12.3.3 Interventions socio-économiques	142
12.3.4 Soutien psychosocial et émotionnel	143
12.3.5 Prise en charge précoce et efficace des effets indésirables des médicaments	143
12.3.6 Surveillance et suivi des patients à l'observance médiocre	144
12.4 Soins et soutien communautaires	144
12.5 Conclusion	147

---

### 12.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre présente dans leurs grandes lignes des stratégies d'administration du traitement permettant d'améliorer l'observance chez les patients traités pour une TB pharmacorésistante. Les mêmes stratégies peuvent être utilisées chez tout patient atteint de TB, y compris la TB pharmacosensible. Les principales stratégies visant à favoriser l'observance s'appuient sur le DOT, le soutien socio-économique, le soutien émotionnel et la prise en charge des effets indésirables.

Ce chapitre consacre une section aux soins et au soutien communautaires de la TB pharmacorésistante. On y retrouve des exemples qui illustrent le fait que même dans les zones aux ressources limitées, le fait de faire participer la communauté peut contribuer substantiellement à alléger le problème de la TB pharmacorésistante.

**Recommandations clés** (\* signale une recommandation mise à jour)

- Utiliser l'éducation sur la maladie, le DOT, le soutien socio-économique, le soutien émotionnel, la prise en charge des effets indésirables et les systèmes de surveillance pour améliorer l'observance du traitement.
- Les programmes de lutte antituberculeuse sont encouragés à incorporer les soins et le soutien communautaires à leur plan national.\*

## 12.2 Cadres d'administration du traitement

Il existe plusieurs stratégies d'administration du traitement de la TB pharmacorésistante, dont les soins communautaires, le traitement en dispensaire et l'hospitalisation (1, 2).

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

- **Soins communautaires.** Si auparavant dans l'histoire du traitement de la TB pharmacorésistante, on considérait l'hospitalisation stricte des patients comme nécessaire, les soins communautaires dispensés par des non-spécialistes ayant reçu une formation ou des agents de santé communautaires peuvent aujourd'hui produire des résultats comparables et théoriquement réduire la propagation par voie nosocomiale de la maladie (1, 2). Dans chacun de ces cadres, les soins doivent être dispensés par une équipe pluridisciplinaire de prestataires, dont des médecins, des infirmières, des travailleurs sociaux et des agents de santé communautaires. Les rôles et les responsabilités de chacun de ces groupes de prestataires dépendront des besoins et des ressources disponibles dans les différents cadres. La section 12.10 décrit plus en détail les soins et le soutien communautaires.
- **Soins en dispensaire.** Certaines stratégies de traitement de la TB pharmacorésistante exigent que le patient se rende chaque jour à un dispensaire pour y recevoir un traitement sous surveillance directe (DOT). Ce système fonctionne à condition qu'il n'y ait pas d'obstacles au déplacement ou que le patient vive à proximité d'un dispensaire offrant le DOT de la TB pharmacorésistante. Dans le cas contraire, il faut offrir au patient des mesures facilitant le transport. Le patient doit avoir des frottis négatifs s'il utilise le transport public ou qu'il attend dans les salles d'attente communes. Certains établissements ont une zone distincte avec des mesures de lutte anti-infectieuse réservée aux patients dont les frottis sont positifs. Des rendez-vous spéciaux tôt le matin peuvent être organisés pour les patients qui doivent aller travailler. Une autre version de cette stratégie consiste à faire du dispensaire un « hôpital de jour » où les patients peuvent se reposer ou obtenir un repas, ce qui sert d'incitatif

pour les pousser à revenir chaque jour. Il faut porter une attention particulière aux programmes en dispensaires de façon à ce que les patients infectés par le VIH ne soient pas exposés à des patients dont les frottis sont positifs.

- **Hospitalisation.** Les hôpitaux doivent offrir des conditions de séjour acceptables, des activités suffisantes pour éviter que les patients ne s'ennuient trop profondément, une alimentation adaptée, un système de chauffage convenable dans le cas des régions froides, des systèmes de ventilation ou de refroidissement sous les climats chauds et des mesures appropriées de lutte anti-infectieuse. Les exigences en termes de lutte anti-infectieuse sont décrites au chapitre 15. Les prisons nécessitent des mesures spéciales pour améliorer l'observance, lesquelles sont décrites en détail dans le document OMS *Guidelines for TB control in prisons* (3).

### 12.3 Observance du traitement

La probabilité de rencontrer des problèmes d'observance chez les patients atteints de TB pharmacorésistante est plus élevée que par le passé (4). L'observance d'un traitement de la TB pharmacorésistante est particulièrement difficile en raison de la durée du traitement, du grand nombre de médicaments que doivent prendre les patients et des profils d'effets indésirables plus graves associés à ces médicaments (5). Les patients atteints de TB pharmacorésistante courent ainsi un risque accru de non-observance du traitement. Or, l'observance est un élément déterminant pour prévenir la génération de souches pan-résistantes ayant la capacité de se propager à travers la communauté et de provoquer des TB pratiquement impossibles à guérir (6).

Le traitement de la TB pharmacorésistante peut réussir moyennant un taux d'observance global élevé et la mise en place de mesures de soutien appropriées (1). Ces mesures comprennent des dispositions facilitant et favorisant l'administration du DOT et visant à garantir son observance, ainsi qu'éventuellement d'autres dispositions du type : éducation sur la maladie, DOT, soutien socio économique, soutien émotionnel, prise en charge des effets indésirables et système de surveillance pour améliorer l'observance.

#### 12.3.1 Éducation sur la maladie

Les patients et leur famille devraient recevoir une formation sur la TB pharmacorésistante, son traitement, les effets indésirables potentiels des médicaments et la nécessité d'une observance du traitement. Les interventions pédagogiques doivent commencer à l'instauration du traitement et se poursuivre tout au long du traitement. L'éducation peut être dispensée par les médecins, les infirmières, des non-spécialistes et des agents de santé communautaires ainsi que d'autres prestataires de soins. La documentation doit être adaptée au niveau de scolarité de la population et tenir compte aussi du contexte culturel.

### 12.3.2 Traitement sous surveillance directe (DOT)

Le traitement de la TB pharmacorésistante constituant la dernière solution thérapeutique pour de nombreux patients et les conséquences en termes de santé publique d'un échec du traitement d'une TB-MR pouvant être graves, il est recommandé que tous les patients recevant un traitement de la TB-MR bénéficient d'un DOT, que ce soit dans le cadre de leur communauté, d'un poste ou d'un centre de santé ou encore d'un hôpital. Les modalités d'administration du DOT doivent éviter que ce traitement soit une charge trop lourde pour le patient ou sa famille. Des temps de transport et des distances trop importants, des horaires d'accueil trop limités dans les dispensaires et des difficultés d'accès aux services sont des facteurs pouvant réduire l'efficacité du DOT.

- **Qui est habilité à administrer le DOT?** Lorsque les moyens humains et financiers le permettent, l'option de premier choix pour la délivrance du DOT est de recourir à du personnel soignant. Autrement, des membres formés de la communauté peuvent faire office d'agents efficaces assignés au DOT. Moyennant une formation et un appui adéquats, ils peuvent se rendre auprès des patients, à leur domicile ou sur leur lieu de travail. Recevoir le DOT des mains d'un membre de la communauté constitue souvent une solution de remplacement appropriée à la fréquentation d'un centre de santé et peut donner d'excellents résultats en matière d'observance (7). Néanmoins, ces membres de la communauté doivent recevoir une formation plus complète, être soumis à une supervision plus régulière de la part de professionnels de santé et bénéficier d'un soutien plus important dans l'administration du DOT aux patients atteints de TB pharmacorésistante que chez ceux qui présentent une tuberculose pharmacosensible. Il est préférable que l'agent assigné au DOT responsable du patient ne soit pas un membre de la famille. Les relations familiales deviennent souvent complexes pour les patients atteints de TB pharmacorésistante, et un observateur appartenant à la famille du patient pourrait être l'objet d'une manipulation subtile de la part de celui-ci, de ses proches, de ses employeurs, etc.
- **Préservation de la confidentialité.** L'agent assigné au DOT doit examiner les mesures nécessaires pour préserver une confidentialité stricte concernant la maladie du patient. Dans certains cas, cette exigence peut impliquer l'élaboration d'un système permettant au patient de recevoir son traitement sans que cela se sache.

### 12.3.3 Interventions socio-économiques

Il y a lieu de gérer les problèmes de nature socio-économique, y compris la faim, l'absence de logis et le chômage, pour s'assurer que les patients et leur famille sont fidèles au traitement. Ces problèmes ont été traités efficacement par l'instauration de dispositions favorisant ou facilitant l'observance. Les disposi-

tions facilitant l'observance sont des biens ou des services qui permettent aux patients de respecter plus aisément leur traitement : par exemple l'attribution de bons de transport. Les dispositions favorisant l'observance (incitatifs) sont des biens ou des services qui encouragent le patient à suivre le traitement : par exemple l'apport de vêtements. Les interventions les plus importantes doivent profiter aux patients ayant les besoins les plus aigus. Les programmes doivent faire appel à des travailleurs sociaux capables d'évaluer les besoins concernant de telles interventions socio-économiques et de surveiller leur mise en œuvre. Parmi les interventions socio-économiques, on retrouve :

- soins dispensés gratuitement;
- colis alimentaires pour les patients atteints de TB pharmacorésistante et leurs personnes à charge;
- hébergement temporaire dans un logement ou une maison louée pour les patients atteints de TB pharmacorésistante;
- frais de scolarité pour les enfants à charge;
- frais de transport;
- conseil et aide pour les questions administratives liées au traitement;
- assistance dans la défense des intérêts ou renforcement des responsabilités des patients;
- apport des compétences et des moyens d'existence aux patients pendant le traitement et apport des compétences qui pourront les aider lorsqu'ils réintégreront leur communauté à la fin du traitement.

#### 12.3.4 Soutien psychosocial et émotionnel

Le fait qu'un patient soit atteint d'une TB pharmacorésistante peut être vécu comme une expérience psychologiquement dévastatrice pour lui et sa famille. Cette maladie suscite un très fort stigmatisme qui peut influencer la fidélité au traitement. En outre, la durée prolongée des traitements de la TB pharmacorésistante ainsi que les effets indésirables des médicaments qu'ils utilisent peuvent contribuer à déprimer ou angoisser le patient et à compromettre l'observance du traitement. L'apport aux patients d'un soutien psychologique est susceptible d'augmenter la probabilité de cette observance. Ce soutien peut être fourni par des groupes de soutien ou de manière individualisée par des conseillers convenablement formés. Un soutien plus informel peut aussi être apporté par des médecins, des infirmières, des agents assignés au DOT et des membres de la famille. La plupart des programmes font appel à une équipe de « soutien à l'observance » pluridisciplinaire (travailleurs sociaux, personnel infirmier, éducateurs en santé, accompagnants et médecins).

#### 12.3.5 Prise en charge précoce et efficace des effets indésirables des médicaments

Bien qu'ils présentent rarement un danger vital, les effets indésirables des antituberculeux de deuxième intention peuvent entraîner une détérioration de



l'état des patients. Ceux qui subissent fortement ou fréquemment ces effets sont exposés à un risque accru de non-observance. C'est pourquoi leur prise en charge précoce et efficace doit faire partie intégrante des stratégies de prise en charge de la TB pharmacorésistante. Dans la plupart des cas, cette prise en charge peut faire appel à des interventions relativement simples et peu onéreuses, sans modification du schéma thérapeutique de la TB pharmacorésistante (8). La prise en charge des effets indésirables est traitée plus en détail au chapitre 11.

### 12.3.6 Surveillance et suivi des patients à l'observance médiocre

Un solide système de surveillance permettant le suivi des patients pendant tout le traitement doit être en place. Les formulaires du chapitre 18 sont conçus pour aider les soignants dans le suivi des patients. Un système doit être en place pour déclencher la relance des patients en cas d'absence à un rendez-vous d'administration du DOT. Dans la situation la plus courante, cette relance fait intervenir la visite le jour même d'un agent assigné au DOT au domicile du patient pour déterminer la raison de son absence et s'assurer d'une reprise rapide et efficace du traitement. Cette situation doit être gérée avec une attitude compréhensive et amicale, sans émettre de jugement. Il faut s'efforcer le plus possible d'écouter les motifs qui ont amené le patient à sauter une ou plusieurs doses et de collaborer avec le patient et sa famille en vue de garantir la poursuite du traitement. Les problèmes de transport doivent être pris en charge.

## 12.4 Les soins et le soutien communautaires

Les soins et le soutien communautaires représentent toute action ou aide fournie par, avec ou de la communauté, y compris les situations dans lesquelles les patients reçoivent des traitements ambulatoires. Ce soutien contribue à la guérison du patient, qui pourrait même en dépendre. La volonté politique des autorités sanitaires et des autorités communautaires locales est vitale à ces efforts, et dans les cadres où il n'existe pas de tradition de participation communautaire, il peut être utile de faire participer les organisations ayant une expertise dans la mobilisation sociale et l'organisation communautaire (9).

- **Défenseurs des soins communautaires.** Il existe plusieurs catégories de personnes qui pourraient être utilisées dans les efforts pour répondre aux besoins programmatiques au niveau local (9–13). Parmi eux, on retrouve les infirmières des dispensaires locaux, les agents de santé communautaires rémunérés (et, dans certains cas, des volontaires), d'anciens patients et des patients actuels, les familles touchées, les associations, les coopératives, les organismes de base populaire, les ONG locales, les volontaires de la communauté et plusieurs autres encore.
- **Fonction des défenseurs des soins communautaires.** Les défenseurs des soins communautaires peuvent offrir une assistance dans la prise en charge

clinique, le DOT, le suivi des contacts, la lutte anti-infectieuse, l'enregistrement et la notification, la formation, la défense des intérêts et le soutien social.

- *Prise en charge clinique.* Celle-ci peut prendre différentes formes : (i) détection précoce des réactions indésirables potentiellement graves et communication rapide de ces réactions aux agents de santé; (ii) applications de mesures non médicales simples pour la prise en charge des réactions indésirables, par exemple l'hydratation orale pour la diarrhée légère ou les conseils pour éviter l'alcool lors de la prise de médicaments ayant des effets hépatiques, etc.; et (iii) l'encouragement psychologique. Cela peut souvent être plus efficace lorsque cela vient de patients ou d'anciens patients ayant subi les mêmes effets indésirables lors du traitement.
- *DOT.* Le soutien communautaire dans le DOT peut être hautement efficace, en particulier s'il est offert par d'anciens patients agissant à titre de partenaires dans le traitement pour le DOT quotidien, qui sont des preuves vivantes que l'observance du DOT quotidien porte ses fruits et qu'il y a un espoir de guérison si le patient persévère dans son traitement. Les anciens patients sont aussi plus compréhensifs, ayant subi le même traitement eux-mêmes. Même lorsque le DOT n'est pas administré par un ancien patient, mais par un membre de la communauté locale, c'est un puissant acte de solidarité. Cette solidarité est vitale pour les nouveaux patients, qui se sentent souvent isolés et vulnérables.
- *Suivi des contacts.* De nouveaux cas peuvent être découverts par les défenseurs des soins communautaires par le biais du suivi des contacts. Le diagnostic précoce des nouveaux cas peut améliorer les taux de guérison et tenir lieu d'importante mesure de lutte anti infectieuse.
- *Lutte anti-infectieuse.* Le soutien communautaire dans la lutte anti-infectieuse comprend l'éducation sanitaire des patients sur les pratiques simples dans la lutte anti-infectieuse qui peuvent être appliquées à domicile, comme le respect de l'étiquette pour la toux (se couvrir la bouche et le nez lorsque l'on tousse ou éternue), la bonne aération de la chambre en ouvrant les fenêtres ou le fait de rester le plus possible dehors lorsque l'on rend visite à d'autres.
- *Enregistrement et notification.* Les données obtenues au sein de la famille et de la communauté peuvent contribuer à une meilleure prise en charge globale. Cela comprend la documentation des processus appliqués en dehors du dispensaire et plus près du domicile du patient. L'enregistrement de certaines variables lors d'une visite à domicile peut permettre de mieux évaluer les risques pour le patient et sa famille (comme les fuites au niveau du toit, l'espace de vie insuffisant ou les conditions sanitaires médiocres). Le soutien communautaire pour l'enregistrement et la notification peut exiger une supervision étroite et une validation par le personnel du dispensaire et devrait être effectué d'une manière favorisant le « partenariat ».

- *Formation/éducation.* La formation et l'éducation communautaires peuvent être dispensées par des éducateurs issus de l'entourage (p. ex., d'anciens patients) ou des défenseurs des intérêts des patients ayant reçu une formation à cet effet. Parmi les thèmes abordés, on retrouve de l'information générale sur la TB, l'apparition de la TB pharmacorésistante, le traitement de la TB pharmacorésistante et l'importance de l'observance et de la lutte anti-infectieuse. La formation et l'éducation sur la TB pharmacorésistante seront d'autant plus efficaces qu'elles sont dispensées en s'appuyant sur une documentation rédigée dans une langue générale. L'OMS a émis des directives pour l'élaboration d'outils pédagogiques dans le cadre de stratégies visant à la défense des intérêts, la communication et la mobilisation sociale (14–16). Ces outils seront plus efficaces s'ils sont élaborés en tenant compte de l'opinion des patients. Les patients peuvent faire partie d'une équipe de conception du texte et des éléments visuels des outils destinés aux patients atteints de TB pharmacorésistante. Les sujets tels que les droits et les responsabilités des patients tels qu'ils sont formulés dans la *Charte des patients pour les soins de la tuberculose* (17) doivent aussi faire partie de la documentation. Lorsque d'anciens patients et des défenseurs des soins participent au processus d'éducation sur la santé, celui-ci est plus crédible localement et sert aussi à conscientiser à la TB dans la communauté plus large, renforçant les soins et la lutte antituberculeuse de base.
- *Défense des intérêts et diminution du stigmat.* Les défenseurs communautaires, souvent des patients eux-mêmes, donnent une voix et un visage à la TB. La création de groupes de patients (club de soins communautaires) et, éventuellement, d'une organisation ou d'une association locale peut aider à réduire le stigmat et à réfuter les renseignements erronés sur la maladie. Les groupes parviennent souvent à influencer les décideurs relativement aux changements politiques soit dans les cliniques qu'ils utilisent ou dans la communauté dans laquelle ils vivent.
- *Soutien social.* Les défenseurs des soins communautaires peuvent aider à identifier les besoins socio-économiques et psychosociaux et aider à canaliser le soutien d'une manière plus opportune et plus efficace. Ils aident aussi à développer les ressources communautaires susceptibles d'apporter un soutien utile et encouragent les patients à contribuer à la communauté en assumant leurs responsabilités (voir aussi sections 12.3.3 et 12.3.4 ci-dessus au sujet des interventions socio-économiques et psychosociales).
- **Lien entre le soutien communautaire et l'hospitalisation pour TB pharmacorésistante.** Les agents de santé communautaires et le soutien communautaire peuvent favoriser un accès opportun à l'hôpital, puisque les hôpitaux et les services d'urgence rejettent parfois les patients atteints de TB pharmacorésistante, ce qui justifie la défense de leurs intérêts. Au cours du séjour à l'hôpital, le réseau communautaire peut continuer à accompa-

gner les patients et leur apporter un soutien supplémentaire nécessaire. Avec un réseau efficace pour les soins communautaires, le patient sera en mesure de revenir plus rapidement aux soins ambulatoires, ce qui réduira la transmission nosocomiale, réduira les coûts d'hospitalisation et augmentera le nombre de lits d'hôpital disponibles pour d'autres patients. La compréhension et la compassion font souvent défaut dans les hôpitaux qui traitent des maladies générales en raison de la peur que peuvent avoir les agents de santé de contracter une TB pharmacorésistante ainsi que du manque d'expérience dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante.

- **Coûts et durabilité.** Lorsque les soins sont enracinés dans la communauté, la prise de responsabilités par les défenseurs des soins communautaires rendra le soutien d'autant plus durable. L'agent de santé communautaire est souvent la pierre angulaire d'un réseau de soutien communautaire. Ces Principes directeurs préconisent que les agents de santé communautaires formés fassent partie intégrante du système de santé et qu'ils reçoivent une allocation régulière constituant une compensation raisonnable pour le temps consacré chaque jour aux soins communautaires. Le coût supplémentaire d'un solide réseau d'agents de santé communautaires est souvent rentable, car il contribue à réduire les taux d'échec thérapeutique et à prévenir toute nouvelle pharmacorésistance.
- **Surveillance des agents de santé communautaires.** Tel qu'indiqué, l'agent de santé communautaire est souvent la pierre angulaire du réseau communautaire. La surveillance de l'agent de santé communautaire peut faire intervenir des superviseurs qui effectuent des visites imprévues ou ponctuelles auprès du patient. Lors de ces visites, les superviseurs peuvent compter les comprimés, examiner les fiches de traitement et évaluer de quelle façon les activités sont effectuées. Si un patient ne se porte pas bien, une visite à domicile ou une évaluation du DOT doit être effectuée. Il est important de surveiller l'état de santé des agents de santé communautaires et de leur apprendre à se protéger eux-mêmes de la transmission de la TB ainsi que de s'assurer qu'ils ne contractent pas la maladie eux-mêmes. Des rapports hebdomadaires ou mensuels des agents de santé communautaires ou des prestataires de soins dans la communauté doivent être exigés. Un réseau de communication clair doit être en place, permettant de s'assurer que les volontaires de la communauté ont un accès facile aux prestataires de soins en cas de problème dans la communauté (p. ex., réactions indésirables ou questions des patients auxquelles les agents de santé communautaires ne peuvent pas répondre).

## 12.5 Conclusion

Il est possible de dispenser un traitement de la TB pharmacorésistante même dans les pays les plus pauvres. La délivrance du traitement peut s'effectuer selon une approche hospitalière ou communautaire, en fonction de l'organisa-

tion et des ressources du programme. Des membres de la communauté ayant reçu une formation et supervisés d'une manière étroite et régulière peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante dans le cadre des programmes de lutte antituberculeuse. Par conséquent, ces programmes doivent être encouragés à incorporer les soins et le soutien communautaires à leur plan national. Chez les patients atteints de TB-MR, la non observance du traitement est l'un des principaux facteurs responsables d'une issue thérapeutique insatisfaisante. Beaucoup de raisons peuvent amener le patient à ne pas respecter son traitement et la plupart découlent de contraintes économiques. Il est possible d'obtenir des taux d'observance plus élevés si l'on propose au patient un ensemble de services visant à promouvoir le respect du traitement. Parmi ces services, figurent l'éducation sur la maladie, le DOT, le soutien socio économique, le soutien émotionnel, la prise en charge des effets indésirables et les systèmes de surveillance en vue d'améliorer l'observance. Les moyens humains nécessaires à l'apport d'un soutien approprié ne doivent pas être sous-estimés (voir chapitre 16). La dispensation de ces services et stratégies abordés dans ce chapitre doit être considérée comme une composante essentielle des programmes de prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes partout dans le monde, pas uniquement comme une méthode pour améliorer les résultats cliniques et épidémiologiques, mais aussi en solidarité avec chaque membre de la communauté, en particulier ceux qui sont le plus dans le besoin. Les pouvoirs publics devront s'assurer d'intégrer les initiatives communautaires aux programmes locaux et nationaux de lutte antituberculeuse pour démontrer un engagement au droit à la santé et promouvoir la participation aux activités favorisant le bien commun. Aider la communauté et l'individu à s'assumer reconnaît et renforce la dignité de chacun.

## Références

1. Mitnick C *et al.* Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *New England Journal of Medicine* 2003;348(2):119–128.
2. Leimane V *et al.* Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365:318–326.
3. *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/ CDS/TB/2001/281).
4. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1998;2(1):10–5.

5. Chaulk CP *et al.* Treating multidrug-resistant tuberculosis: compliance and side effects. *Journal of the American Medical Association* 1994;271(2):103–104.
6. Espinal MA *et al.* Rational ‘DOTS plus’ for the control of DR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3(7):561–563.
7. Kim JY *et al.* From multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift. *Tuberculosis* 2003;83:59–65.
8. Furin JJ *et al.* Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5:648–655.
9. Maher D. The role of the community in the control of tuberculosis. *Tuberculosis* 2003;83:177–182.
10. Palacios E *et al.* The role of the nurse in the community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis (DR-TB). *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003;7(4):343–346.
11. El papel de la red de trabajadores de salud comunitarios en la Estrategia DOTS-Plus [The role of a community health worker’s network in the DOTS-Plus strategy]. In: *Construyendo alianzas estratégicas para detener la tuberculosis: la experiencia peruana [Constructing strategic alliances to Stop Tuberculosis: the Peru experience]*. Lima, Ministry of Health of Peru, 2006:129–134.
12. *Guía de enfermería SES en TB-MDR y DOTS-Plus [The PIH nursing guide for MDR-TB and DOTS-Plus]*. Lima, Socios En Salud, 2006.
13. *Revised manual of operations of the national TB program*. Manila, Department of Health, 2005.
14. *Advocacy, communication and social mobilization to fight TB: a 10-year framework for action*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.37).
15. *Advocacy, communication and social mobilization (ACSM) for tuberculosis control: a handbook for country programmes*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008.
16. *Advocacy, communication and social mobilization for TB control: a guide to developing knowledge, attitude and practice surveys*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/STB/2008.46).
17. *Charte des patients pour les soins de la tuberculose*. Genève, Conseil mondial de soins, 2006 (disponible à l’adresse <http://www.worldcarecouncil.org/pdf/PatientsCharteFR2006.pdf>; consulté en mai 2008).

## CHAPITRE 13

# Prise en charge des patients après l'échec du traitement de la TB-MR

13.1 Objectifs du chapitre	150
13.2 Évaluation des patients présentant un risque d'échec thérapeutique	150
13.3 Indications pour l'arrêt du traitement	152
13.4 Arrêt du traitement	152
13.5 Approche pour l'arrêt du traitement	153
13.6 Soins palliatifs à l'intention des patients chez lesquels toutes les possibilités de traitement de la TB-MR ont échoué	153
13.7 Conclusion	154
Encadré 13.1 Mesures palliatives de fin de vie	153

### 13.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre a pour objectifs :

- De décrire l'approche clinique à adopter en cas de suspicion d'échec du traitement de la TB MR;
- D'examiner les indications de suspension du traitement chez les patients dont la chimiothérapie de catégorie IV a échoué;
- De présenter les options de soins palliatifs pour les patients chez lesquels toutes les possibilités de traitement de la TB-MR sont épuisées.

### 13.2 Évaluation des patients présentant un risque d'échec thérapeutique

Les patients ne manifestant aucun signe d'amélioration après quatre mois de traitement courent un risque d'échec thérapeutique. Il faut considérer tous les patients présentant des indices cliniques, radiographiques ou bactériologiques d'une TB active en progression ou encore une réapparition de la TB après 4 mois de traitement comme à risque d'échec thérapeutique.

Chez ces patients, on préconise les mesures suivantes:

- Examiner les fiches de traitement pour vérifier si le patient a été fidèle à son traitement.

- Réexaminer le schéma thérapeutique en relation avec les antécédents médicaux, les contacts et l'ensemble des rapports de DST. Si le schéma appliqué est jugé inadéquat, il convient de mettre au point un nouveau schéma.
- Réexaminer les données bactériologiques. Les preuves les plus solides d'une absence de réponse au traitement sont souvent les résultats de frottis et de cultures. En présence d'une réponse clinique satisfaisante par ailleurs, l'obtention d'une culture positive peut être attribuable à une contamination ou à une erreur de laboratoire. Dans un tel cas, la négativité des cultures suivantes ou la diminution dans ces cultures du nombre de colonies peuvent contribuer à prouver que le résultat apparemment positif ne traduisait pas l'échec du traitement. Des frottis positifs associés à des cultures négatives peuvent résulter de la présence de bacilles morts et donc ne pas signifier un échec thérapeutique. La répétition de résultats négatifs des frottis et des cultures chez des patients présentant une détérioration clinique et radiographique peut traduire la présence d'une maladie autre qu'une TB-MR.
- Faire confirmer par l'agent de santé assigné au DOT que le patient a bien pris tous les médicaments prescrits. Le patient doit aussi être interrogé en l'absence de l'agent assigné au DOT.
- Interroger également l'agent assigné au DOT seul, en l'absence du patient. Poser des questions visant à éliminer la possibilité d'une manipulation de l'agent par le patient. Si l'on suspecte une manipulation, affecter cet agent de santé à un autre patient et un nouvel agent assigné au DOT au patient chez lequel on suspecte un échec thérapeutique.
- Exclure la possibilité qu'une autre maladie susceptible de réduire l'absorption des médicaments (diarrhée chronique par exemple) ou d'entraîner une suppression de la réponse immunitaire (p. ex., infection à VIH) soit présente chez le patient.
- Envisager une résection chirurgicale si cette option est praticable.

L'application du traitement contre la TB-MR s'effectue souvent de manière cyclique. En l'absence de réponse observée au traitement, il faut réévaluer le schéma thérapeutique et le plan de traitement et élaborer au besoin un nouveau plan d'action. Les patients présentant de manière persistante des cultures ou des frottis positifs après 4<sup>e</sup> mois, mais qui se portent apparemment bien sur le plan clinique et radiographique peuvent ne pas avoir besoin d'une modification du schéma thérapeutique. Dans tous les cas d'échec thérapeutique exigeant un changement de schéma, un nouveau schéma (comportant au moins quatre médicaments efficaces) doit être instauré et des options thérapeutiques



d'appoint, le plus souvent chirurgicales, peuvent être envisagées. Il convient d'éviter l'option consistant à ajouter un ou deux médicaments à un schéma thérapeutique ne réussissant pas chez un patient. En l'absence de conversion associée à une détérioration clinique, on peut procéder à des modifications du schéma thérapeutique après 4 à 6 mois déjà.

### 13.3 Indications pour l'arrêt du traitement

Il faut de trois à quatre mois pour évaluer si un changement apporté au plan de traitement a porté fruits. Si l'état du patient continue de se détériorer malgré les mesures décrites dans la partie précédente, il faut envisager un échec thérapeutique. Il n'existe pas d'indicateur unique permettant de déterminer si un schéma thérapeutique a échoué. Malgré l'absence de définition simple de l'échec thérapeutique, il existe souvent un stade au cours du traitement où il apparaît clairement que l'état du patient ne s'améliorera pas. Parmi les signes indiquant un échec thérapeutique, on peut mentionner :

- Positivité persistante des frottis ou des cultures au-delà de 8 à 10 mois;
- Progression d'une atteinte pulmonaire bilatérale et étendue d'après les clichés radiographiques, sans possibilité d'une solution chirurgicale;
- Forte pharmacorésistance (souvent une TB-UR), sans possibilité d'ajouter deux agents supplémentaires;
- Détérioration générale de l'état clinique comprenant habituellement une perte de poids et une insuffisance respiratoire.

Il n'est pas nécessaire que tous ces signes soient présents pour identifier un échec thérapeutique. Cependant, la guérison est hautement improbable lorsqu'on les relève tous.

La définition épidémiologique de l'échec thérapeutique à des fins d'enregistrement (voir chapitre 4) diffère souvent de celle utilisée dans le processus de suspension du traitement chez un patient n'ayant pas répondu au traitement. Cette définition épidémiologique correspond à une issue du traitement servant à la prise en compte des patients dans une analyse de cohorte sous l'angle du traitement, tandis que la décision clinique de suspendre le traitement est prise lorsque toutes les options cliniques envisageables ont été épuisées et que la guérison du patient est considérée comme hautement improbable.

### 13.4 Arrêt du traitement

On peut considérer que le traitement a échoué et que sa suspension est recommandée dans les cas où le personnel médical participant au traitement est sûr que tous les médicaments ont bien été pris et qu'il n'existe aucune possibilité d'ajouter d'autres médicaments ni d'opérer.

Deux points importants sont à prendre en compte lors de la suspension du traitement ou de son remplacement par un schéma de soins palliatifs. Le pre-

mier est la qualité de vie du patient : les médicaments utilisés pour traiter les TB-MR ont des effets indésirables importants et poursuivre leur administration alors que le traitement échoue peut être une source de souffrances supplémentaires. Le second est une préoccupation de santé publique : poursuivre le traitement sans succès peut renforcer la résistance de la souche infectant le patient et entraîner la constitution d'une résistance à tous les antituberculeux connus. La souche devenue ultrarésistante peut ensuite contaminer d'autres personnes.

### 13.5 Approche pour l'arrêt du traitement

La démarche à suivre pour l'arrêt du traitement doit commencer par une discussion entre les membres de l'équipe clinique, et notamment l'ensemble des médecins, du personnel infirmier et des agents assignés au DOT participant aux soins du patient. Une fois la décision prise par l'équipe clinique de suspendre le traitement, il convient d'élaborer un plan clair pour aborder le sujet avec le patient et sa famille. Ce processus nécessite un certain nombre de visites et prend plusieurs semaines. Les visites à domicile pratiquées pendant ce processus offrent une excellente opportunité de parler aux membres de la famille et au patient dans un environnement familial. Il est déconseillé d'arrêter le traitement avant que le patient ait compris et accepté les motifs de cette interruption, et accepté les soins palliatifs proposés.

### 13.6 Soins palliatifs à l'intention des patients chez lesquels toutes les possibilités de traitement de la TB-MR ont échoué

Une fois le traitement antituberculeux arrêté, un certain nombre de mesures palliatives peuvent être mises en œuvre. Il est très important de poursuivre les visites médicales et que le patient ne soit pas abandonné. Ces mesures palliatives sont présentées en détail dans les directives de prise en charge intégrée des maladies de l'adolescent et de l'adulte, publiées dans une brochure de l'OMS sous le titre *Soins palliatifs : gestion des symptômes et soins de fin de vie* (1). Elles sont récapitulées dans l'encadré 13.1.

#### ENCADRÉ 13.1 MESURES PALLIATIVES DE FIN DE VIE

- **Soulager la douleur et les symptômes.** Le paracétamol, ou la codéine en association avec cet analgésique, peuvent soulager des douleurs d'intensité modérée. La codéine contribue aussi à maîtriser la toux. Il est possible de lui associer d'autres antitussifs. Dans la mesure du possible, les analgésiques forts, y compris la morphine, doivent être administrés de manière judicieuse pour préserver un confort suffisant du patient.
- **Soulager l'insuffisance respiratoire.** Il est possible d'utiliser de l'oxygène pour atténuer les difficultés respiratoires. La morphine permet aussi de soulager notablement l'insuffisance respiratoire et doit être proposée si l'on en dispose.

- **Soutien nutritionnel.** Des repas peu copieux, mais fréquents constituent souvent la meilleure solution pour une personne en fin de vie. Il convient d'accepter que la prise alimentaire diminue à mesure que l'état du patient se dégrade et pendant les soins de fin de vie. Il convient de traiter les nausées et les vomissements ou tout autre trouble s'opposant au soutien nutritionnel.
- **Poursuivre les visites médicales de manière régulière.** Une fois le traitement arrêté, les visites régulières par le médecin traitant et l'équipe de soutien ne doivent pas s'interrompre.
- **Poursuivre l'administration des médicaments d'appoint.** Il faut continuer d'administrer tous les médicaments d'appoint nécessaires en fonction des besoins. La dépression ou l'anxiété éventuelle du patient doivent être prises en charge.
- **Hospitalisation, soins aux patients en phase terminale ou soins infirmiers à domicile.** La mort du patient à son domicile peut être difficile à vivre pour la famille. Des services analogues aux soins hospitaliers dispensés aux patients en phase terminale doivent être proposés aux familles qui désirent conserver leur patient à domicile. Des soins hospitaliers pour patients en phase terminale doivent être à la disposition de ceux qui ne peuvent bénéficier de soins à domicile.
- **Mesures préventives.** Les soins bucco-dentaires, la prévention des escarres, les bains et la prévention des contractures musculaires sont indiqués chez tous les patients. Il est essentiel de prévoir un déplacement régulier des patients grabataires.
- **Mesures de lutte anti-infectieuse.** Un patient soustrait à un traitement antituberculeux pour échec thérapeutique reste longtemps contagieux. Il faut poursuivre l'application des mesures de lutte anti infectieuse (voir chapitre 15).

### 13.7 Conclusion

On ne doit envisager l'arrêt du traitement qu'après avoir exploré toutes les options thérapeutiques. Dans le cas d'un patient dont le traitement de la TB-MR a échoué, cette décision génère une situation délicate et difficile pour les membres de la famille et les prestataires de soins, mais c'est pour le patient qu'elle est tout particulièrement dure à accepter, car il envisage souvent le traitement comme son seul espoir. Un soutien solide, des soins attentionnés et des manifestations d'empathie doivent être prodigués au patient et à sa famille.

### Référence

1. *Soins palliatifs : Prise en charge des symptômes et soins de fin de vie.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/CDS/IMAI/2004.4).

## Prise en charge des contacts des patients atteints de TB-MR

14.1 Objectifs du chapitre	155
14.2 Considérations générales	155
14.3 Prise en charge des contacts adultes symptomatiques de patients atteints de TB-MR	156
14.4 Prise en charge des contacts pédiatriques symptomatiques de patients atteints de TB-MR	156
14.5 Chimio prophylaxie à l'intention des contacts de cas de référence de TB-MR	158

### 14.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit la prise en charge des adultes et des enfants symptomatiques dont on sait qu'ils ont été ou qu'ils sont en contact avec une personne atteinte de TB-MR.

#### Recommandations clés (\* signale une recommandation mise à jour)

- Il faut accorder une priorité élevée à la recherche des contacts de patients atteints de TB pharmacorésistante, et les programmes de lutte antituberculeuse doivent considérer la recherche des contacts des cas de TB-UR comme une situation d'urgence.\*
- Les contacts étroits des patients atteints de TB pharmacorésistante doivent faire l'objet d'un suivi clinique étroit.

### 14.2 Considérations générales

Les possibilités de stopper la transmission des mycobactéries résistantes dans les communautés et de traiter à temps les TB-MR sont souvent gaspillées. Les raisons principales en sont l'insuffisance des recherches pour retrouver les contacts des personnes atteintes de TB-MR, l'absence d'interrogatoire des patients présentant une TB active à propos de leurs antécédents d'exposition à cette forme de la maladie, le manque d'accès à travers les programmes nationaux de lutte antituberculeuse aux schémas thérapeutiques de seconde intention ou aux DST.

Pour un patient atteint de TB-MR, on considère comme contacts étroits les

personnes vivant dans le même foyer ou passant plusieurs heures par jour avec ce patient dans un même espace de vie fermé. D'après les données disponibles, les contacts proches d'un tel patient chez lesquels apparaît une TB active sont le plus souvent atteints d'une TB pharmacorésistante (1–5).

S'il est nécessaire de rechercher tous les contacts des cas de TB, ce sont les cas de TB pharmacorésistante qui nécessitent la plus grande vigilance. En raison du risque considérable de morbidité et de mortalité associé à la TB-UR, il faut accorder à la recherche des contacts des cas de TB-UR la plus grande priorité et la plus grande vigilance. **Les programmes de lutte antituberculeuse doivent considérer la recherche des contacts des cas de TB-UR comme une situation d'urgence.**

### **14.3 Prise en charge des contacts adultes symptomatiques de patients atteints de TB-MR**

Tous les contacts étroits des patients atteints de TB-MR doivent être identifiés au moyen du suivi des contacts et examinés à la recherche d'une TB active par un prestataire de soins. S'il apparaît que le contact présente une TB active, il convient de procéder à une mise en culture et à des DST. Dans l'impossibilité de faire effectuer des DST ou en dans l'attente de leurs résultats, il est possible d'instaurer un schéma thérapeutique empirique reposant sur le profil de résistance du cas de référence ou sur celui le plus courant dans la communauté. Le décalage entre le diagnostic de la TB MR et l'instauration d'un traitement approprié peut conduire à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, ainsi qu'à un renforcement ou à une propagation non contrôlés des souches pharmacorésistantes de TB.

Lorsque l'examen d'un contact adulte symptomatique ne fournit aucun indice de la présence d'une TB, on peut tenter l'administration d'un antibiotique à large spectre, en particulier d'un médicament sans effet contre la TB, tel que l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. Si les symptômes du patient ne disparaissent pas, on peut envisager, si ces technologies sont disponibles, de procéder à une tomographie assistée par ordinateur du thorax ou à une bronchoscopie dirigée, suivie d'un examen des frottis et d'une mise en culture. Lorsque ces outils diagnostiques ne sont pas disponibles ou que leurs résultats ne sont pas concluants, le diagnostic doit reposer sur les données cliniques pouvant être recueillies. Si l'examen initial n'est pas évocateur d'une TB active et si cependant les symptômes persistent, il faut à nouveau examiner la personne, réaliser des frottis et des cultures une fois par mois, ainsi qu'une radiographie pulmonaire si nécessaire.

### **14.4 Prise en charge des contacts pédiatriques symptomatiques de patients atteints de TB-MR**

Il convient de suspecter une TB-MR chez un enfant présentant une TB active dans les situations suivantes :

- L'enfant a été en contact étroit avec une personne atteinte de TB-MR;
- L'enfant a été en contact avec un patient tuberculeux décédé en cours de traitement et qu'il y a des raisons de suspecter l'imputabilité de ce décès à une TB-MR (à savoir que le patient a été en contact avec d'autres cas de TB-MR, n'a pas très bien respecté le traitement ou a reçu plus de deux cures d'antituberculeux);
- L'enfant présente une tuberculose attestée par des examens bactériologiques, qui ne répond pas aux médicaments de première intention administrés sous surveillance directe.

Le diagnostic de la tuberculose est plus difficile chez l'enfant que chez l'adulte. Les symptômes de la TB chez le jeune enfant peuvent être non spécifiques : toux chronique ou respiration sifflante, troubles de la croissance et fièvre récurrente. La confirmation bactériologique peut être difficile à obtenir pour différentes raisons : incapacité des enfants à produire des échantillons d'expectorations, nature paucibacillaire des TB pédiatriques et plus forte probabilité d'apparition d'une TB extrapulmonaire chez ce type de sujet. Même si tout est fait pour établir un diagnostic bactériologique (et obtenir des DST) chez les enfants chez lesquels on suspecte une TB-MR, il est fréquent dans la pratique que les cas pédiatriques de TB-MR ne soient pas confirmés sur le plan bactériologique. L'utilisation de systèmes d'attribution de scores élaborés pour aider au dépistage et au diagnostic de la TB active est fortement recommandée (voir le document *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (6)).

Les enfants constituant des contacts domiciliaires symptomatiques doivent bénéficier :

- d'une évaluation par un médecin, comprenant une anamnèse et un examen physique;
- d'un test cutané tuberculinique par injection d'un dérivé protéique purifié (PPD);
- d'une radiographie pulmonaire (la tomographie assistée par ordinateur est particulièrement utile pour confirmer une adénopathie hilare, mais n'est souvent pas disponible dans les régions à ressources limitées);
- d'un examen des frottis d'expectoration, de cultures et de DST : il faut déployer tous les efforts possibles pour établir un diagnostic bactériologique (et obtenir un DST) chez un enfant chez lequel on suspecte une TB phar-macorésistante. La confirmation bactériologique peut inclure des mesures plus énergiques comme les expectorations provoquées, l'aspiration gastrique, l'aspiration des ganglions lymphatiques ou d'autres échantillons pertinents, ainsi que la culture et les DST. (Il faut noter que l'aspiration ne devrait être entreprise que dans les endroits où l'on peut procéder aux

cultures en raison du faible rendement des examens microscopiques et de la détresse que cela provoque chez l'enfant. Les échantillons de culture doivent être traités dans l'heure qui suit le prélèvement, car les liquides acides détruisent les bactéries relativement rapidement) (6).

- de conseils et du dépistage du VIH (dans les zones de forte prévalence du VIH ou si l'on sait ou suspecte que le ou les parents sont infectés par le VIH). Lorsque la réaction au test cutané tuberculinique (PPD) a une dimension supérieure à 5 mm, alors que la radiographie pulmonaire et les résultats de l'aspiration gastrique sont négatifs, l'enfant symptomatique peut être traité avec un antibiotique à large spectre inactif contre la TB, tel que l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole. Cet enfant doit être suivi de près au moyen d'évaluations reposant, en autres, sur des examens de frottis et des cultures à partir d'échantillons obtenus par expectoration induite ou aspiration gastrique ou à partir d'échantillons d'expectorations dans tous les cas où ces examens sont possibles, ainsi que sur des radiographies pulmonaires. La fréquence optimale de ces évaluations n'a pas encore été déterminée. On ne sait pas véritablement si la fréquence d'évaluation recommandée pour les adultes peut être appliquée aux enfants. Si l'état clinique d'un enfant est fortement évocateur d'une TB ou se détériore progressivement, un schéma empirique conçu d'après le profil de pharmacosensibilité de la souche infectant le cas de référence instauré peut être entamé.

Les enfants atteints de TB-MR et placés par erreur sous chimiothérapie courte peuvent présenter une morbidité importante et prolongée résultant de la TB active présente, avec un risque d'invalidité à vie ou même de décès. Les enfants tuberculeux peuvent ne jamais avoir de frottis positif, il est donc raisonnable d'instaurer un traitement empirique de la TB MR, établi d'après le profil de pharmacosensibilité du contact. Si l'on ne dispose pas de DST pour le contact, le traitement peut reposer sur les profils de pharmacosensibilité courants dans la communauté.

## **14.5 Chimio prophylaxie à l'intention des contacts de cas de référence de TB-MR**

Les seuls schémas chimioprophylactiques étudiés sont à base d'isoniazide et, dans une moindre mesure, de rifampicine. Comme par définition, la TB-MR est résistante à ces deux médicaments, il est peu probable que leur utilisation pour traiter une infection latente due à une souche de TB-MR puisse prévenir l'apparition d'une TB active<sup>12</sup>.

Les contacts de cas de TB-MR chez lesquels on a diagnostiqué une infection latente peuvent ne pas avoir été contaminés par la même souche; certains

<sup>12</sup> Les tests cutanés tuberculins deviennent positifs chez la plupart des personnes contaminées par la TB, que la souche infectante soit sensible ou résistante.

d'entre eux pouvant être infectés par des souches sensibles à l'isoniazide, en particulier dans les régions dans lesquelles la charge de la TB est élevée, où des souches de TB très diverses circulent dans les habitations, les écoles, les lieux de travail, etc. Les études réalisées dans des régions à lourde charge de TB ont révélé qu'une proportion allant approximativement de la moitié aux deux tiers des membres des ménages étaient infectés par la même souche de tuberculose d'après l'analyse génétique (7–9). (Le degré de concordance des souches pouvant être plus élevé chez les contacts ayant des enfants de moins de 5 ans, car ceux-ci sont moins exposés aux souches circulant à l'extérieur du foyer).

Les contacts proches de personnes atteintes de TB-MR doivent bénéficier d'un suivi clinique attentif pendant au moins deux ans. Si une tuberculose active apparaît, il est recommandé d'instaurer rapidement un schéma thérapeutique contre la TB-MR. Sur la base des éléments actuellement disponibles, l'OMS ne recommande pas l'usage systématique d'antituberculeux de deuxième intention pour le traitement prophylactique des contacts de TB-MR.

D'autres documents de l'OMS donnent plus d'information sur la recherche des contacts (10).

## Références

1. Kritski AL *et al.* Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153(1):331–335.
2. Schaaf HS *et al.* Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(8), 695–699.
3. Teixeira L *et al.* Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5(4):321–328.
4. Schaaf HS *et al.* Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109(5):765–571.
5. Bayona J *et al.* Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003;7(12):S501–509.
6. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.* Genève, Organisation mondiale de la Santé 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371; WHO/FCH/CAH/2006.7).
7. Verver S *et al.* Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet* 2004;363(9404):212–214.
8. Schaaf HS *et al.* Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1999;18(6):494–500.
9. Steiner P, Rao M. Drug-resistant tuberculosis in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 1993;4:275–282.



## CHAPITRE 15

# Pharmacorésistance et lutte anti-infectieuse

15.1 Objectifs du chapitre	160
15.2 Priorités de la lutte anti-infectieuse	160
15.2.1 Mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre administratif	161
15.2.2 Mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre environnemental	162
15.2.3 Protection respiratoire individuelle (masques spéciaux)	164
15.3 Rôle des tests rapide dans la lutte anti-infectieuse	165

### 15.1 Objectifs du chapitre

Ce chapitre présente des points particuliers à prendre en compte pour réduire la transmission de la TB pharmacorésistante à travers des mesures de lutte anti-infectieuse. Les pratiques de lutte contre l'infection sont évoquées de manière plus détaillée dans d'autres documents OMS (1). Chaque cas de transmission évité représentant un cas potentiel de TB pharmacorésistante en moins, la lutte anti infectieuse doit faire partie des priorités majeures des programmes. Il est également important de protéger les agents de santé intervenant dans un contexte de propagation de la TB pharmacorésistante.

#### Recommandations clés (\* signale une recommandation mise à jour)

- La lutte anti-infectieuse, y compris les mesures de lutte d'ordre administratif, les contrôles techniques et la protection personnelle, doit constituer une haute priorité pour tous les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante.
- Les patients atteints de TB-UR doivent être isolés jusqu'à ce qu'ils ne soient plus infectieux.\*
- Les patients atteints de TB pharmacorésistante doivent recevoir des soins de routine en dehors du cadre des soins anti-VIH normaux.\*

### 15.2 Priorités de la lutte anti-infectieuse

La TB pharmacorésistante se transmet de la même manière que la TB pharmacosensible. Les flambées bien documentées de TB attribuable à des souches fortement pharmacorésistantes constituent des preuves convaincantes de

la transmissibilité de la TB pharmacorésistante, notamment au sein des populations très vulnérables et dans les établissements de soins. En outre, les personnes atteintes de TB pharmacorésistante pouvant être longues à répondre au traitement et présenter des frottis positifs plus longtemps que les autres tuberculeux, elles peuvent donc contaminer davantage de contacts.

La prise en charge de la TB pharmacorésistante ne modifie pas fondamentalement les stratégies de lutte antituberculeuse de base. Néanmoins, compte tenu de sa gravité, tout programme s'efforçant de traiter les TB pharmacorésistantes doit aussi procéder à une révision systématique de ses pratiques et s'assurer que tous les moyens sont mis en oeuvre, dans la mesure du possible, pour prévenir la transmission parmi les patients et le personnel.

Les recommandations relatives à la lutte anti-infectieuse et destinées à prévenir les TB pharmacorésistantes sont pour l'essentiel identiques à celles visant à prévenir la propagation des TB pharmacosensibles, avec quelques différences mineures de priorité. De plus amples renseignements sont disponibles dans le document de l'OMS/CDC/IUATLD *Guidelines for prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings (1)*. Ce chapitre passe brièvement en revue les recommandations s'appliquant spécifiquement aux TB pharmacorésistantes (des recommandations supplémentaires à l'intention des régions de forte prévalence du VIH sont en préparation). La lutte contre la contamination par le bacille tuberculeux comporte trois composantes qui sont, par ordre d'importance : les contrôles administratifs, les contrôles environnementaux ou techniques et la protection respiratoire individuelle. Les contrôles administratifs sont les plus efficaces et les moins onéreux et c'est à eux que doit être accordée la plus grande priorité dans les pays à ressources limitées.

### 15.2.1 Mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre administratif

Les mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre administratif comprennent des politiques et des procédures d'identification rapide des cas d'infection afin d'être en mesure de prendre des précautions supplémentaires. Elles nécessitent la désignation d'un responsable de la lutte anti infectieuse pour l'établissement et d'un comité de lutte anti-infectieuse comprenant des représentants des principaux services de cet établissement. La mission initiale de ce comité est de formuler un plan complet de lutte anti-infectieuse pour l'établissement, incluant un programme de formation de l'ensemble du personnel aux politiques et aux procédures de lutte anti-infectieuse.

L'un des aspects importants des mesures administratives de lutte anti-infectieuse est la séparation physique des patients dont on sait ou l'on suspecte qu'ils sont atteints de TB ou de TB pharmacorésistante (en particulier les cas à frottis positif) des autres patients, notamment les personnes immunodéprimées. Toutefois, dans nombre de pays à ressources limitées, les établissements de soins ne disposent pas de locaux d'isolement et les patients sont mélangés dans des salles communes ouvertes. Une deuxième solution moins satisfaisant-

te, mais pratique, consiste à séparer plutôt qu'à isoler les patients. Dans cette optique, les patients atteints de TB sont regroupés et installés à part de ceux chez qui on suspecte une TB pharmacorésistante, que l'on regroupe ensemble aussi. Cette séparation peut être difficile, car les salles d'hôpital ne sont généralement pas mixtes, la séparation des sexes augmentant le nombre de zones différentes nécessaires. La présence d'un nombre substantiel de personnes contaminées par le VIH complique encore cette séparation dans la mesure où celles-ci sont non seulement potentiellement contagieuses, mais aussi fortement vulnérables aux infections intercurrentes et aux réinfections provenant d'autres personnes. Il faut éviter de placer des patients contaminés par le VIH et dont on sait ou on suspecte qu'ils sont tuberculeux avec d'autres patients atteints de TB ou de TB-MR.

Les patients infectieux atteints de TB-UR, qu'ils soient infectés par le VIH ou non, ne doivent pas être placés dans les salles communes. Étant donné la forte mortalité associée à la TB-UR, il est recommandé d'isoler le patient jusqu'à ce qu'il ne soit plus infectieux. L'isolement forcé et les droits de l'homme sont traités plus en profondeur au chapitre 19 et à l'annexe 4. Un autre aspect administratif est la durée des séjours à l'hôpital. Dans nombre de pays à ressources limitées, les patients sont traditionnellement traités en milieu hospitalier sur des périodes prolongées, en particulier lorsqu'ils habitent loin. Cependant, cette pratique comporte un risque accru de transmission nosocomiale. Le risque de transmission aux patients et au personnel soignant diminue lorsque l'on met en place un traitement ambulatoire communautaire et que l'on réduit les séjours hospitaliers. Si en majorité, les transmissions se produisent probablement avant le diagnostic et le début du traitement, il est conseillé aux patients pris en charge par un service ambulatoire d'éviter le contact avec la population générale et les personnes particulièrement sensibles, telles que les jeunes enfants ou les individus infectés par le VIH. Les agents de santé qui effectuent des visites au domicile des patients tuberculeux avant que le traitement ne soit bien mis en place doivent porter des masques de protection respiratoire correctement adaptés.

Il faut aussi porter une attention aux établissements de santé qui reçoivent des patients ambulatoires. Étant donné le risque considérable de morbidité et de mortalité attribuables à la TB pharmacorésistante chez les patients infectés par le VIH, les personnes dont on sait qu'elles sont atteintes de TB pharmacorésistante devraient recevoir des soins de routine en dehors des soins anti VIH normaux (2).

### 15.2.2 Mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre environnemental

Les mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre environnemental (ou techniques) supposent que, malgré tous les efforts pour les identifier, des patients tuberculeux sont admis dans les hôpitaux sans que leur tuberculose soit suspectée ou traitée. De plus, il existe certains lieux à haut risque, tels que les salles d'in-

duction de l'expectoration, celles de bronchoscopie et celles servant à l'évaluation des patients nouvellement admis susceptibles de présenter une TB ou une TB pharmacorésistante non traitée, dans lesquels des interventions techniques s'imposent pour réduire le risque. Les mesures techniques de lutte contre les infections s'efforcent de réduire la concentration de gouttelettes contagieuses dans l'air. Elles incluent la ventilation naturelle ou mécanique, l'irradiation germicide aux ultraviolets (IGUV) et la filtration particulaire de l'air à haute efficacité. Les méthodes environnementales ne doivent jamais remplacer les mesures de lutte d'ordre administratif, l'action des unes et des autres étant en fait synergique.

Sous les climats chauds, la lutte anti-infectieuse est souvent dépendante de la ventilation naturelle. L'efficacité de la ventilation naturelle n'a pas été étudiée, mais elle est fréquemment déterminée par les conditions climatiques. Sous ces climats, les patients passent une grande partie de leur temps à l'extérieur où la probabilité de transmission est très faible. Néanmoins, la nuit, pour des raisons de sécurité et de chaleur, les patients restent à l'intérieur, portes et fenêtres généralement fermées de manière hermétique. Ainsi, les patients en Afrique subsaharienne (climat chaud) comme en Sibérie (climat froid) peuvent être soumis à des conditions à haut risque similaires, tout au moins une partie du temps.

La mise en œuvre de ventilateurs d'extraction pour améliorer la ventilation dans les locaux fermés par l'intermédiaire d'évents muraux peut être extrêmement utile. Les systèmes de ventilation mécanique sont rares dans les pays à ressources limitées et, lorsqu'ils existent, souvent mal entretenus. Néanmoins, disposer d'une ventilation faible est déjà mieux qu'une absence totale de ventilation et dans les établissements qui en sont équipés, tout doit être fait pour s'assurer de son bon fonctionnement. Les cliniques dans les climats chauds doivent être conçues sans couloirs intérieurs, qui ont tendance à emprisonner l'air, et avec des salles d'attente qui sont ouvertes d'au moins trois côtés.

La ventilation peut être complétée par une irradiation germicide aux ultraviolets (IGUV) dans la partie supérieure des pièces. On connaît depuis longtemps l'extrême efficacité de cette mesure pour inactiver les particules infectieuses en suspension dans l'air au-dessus des personnes, sans que celles-ci soient exposées à une irritation cutanée ou oculaire, seule préoccupation pratique sur le plan de la sécurité. Les courants de convection normaux ou des ventilateurs de plafond fonctionnant à faible vitesse assurent un bon mélange de l'air des locaux, ce qui permet de décontaminer l'air de la zone de respiration. L'IGUV dans la partie supérieure des pièces est destinée à fonctionner lorsque ces pièces sont occupées, mais pas à stériliser des pièces vides, pratique courante dans certaines parties du monde. Il est bien plus important de décontaminer l'air durant la présence de sources infectieuses et d'occupants, et la technologie IGVU est conçue pour ne pas comporter de risques de radiation notables.

De plus en plus de fabricants d'équipements destinés à fonctionner dans la partie supérieure des pièces s'établissent dans les pays à faible revenu et sont en mesure de fournir des produits à un coût relativement faible. Cependant, il n'existe actuellement aucune norme pour ces produits; l'acheteur doit être conseillé par un ingénieur compétent dans ce domaine.

Outre ces appareils d'IGUV conçus pour fonctionner en hauteur, on utilise aussi parfois l'action germicide des UV dans les conduites de ventilation ou les dispositifs de stérilisation de l'air, entraînés par des ventilateurs et montés au plafond ou sur les murs, ou encore des unités mobiles que l'on peut déplacer d'une pièce à l'autre. Cependant, l'efficacité de ces systèmes est limitée par l'ampleur du brassage convectif qu'ils peuvent produire, en particulier dans les grands espaces. En irradiant en même temps de grands volumes d'air dans la partie supérieure des pièces, les systèmes conçus pour fonctionner en hauteur présentent un avantage quantitatif, notamment lorsqu'ils sont associés à des ventilateurs de plafond fonctionnant à vitesse réduite pour brasser l'air ambiant.

Les laboratoires traitant les échantillons susceptibles de contenir des bacilles résistants exigent des mesures anti-infectieuses d'ordre environnemental particulièrement strictes. Cette question est traitée dans d'autres documents de l'OMS (3) et au chapitre 6 de ces Principes directeurs.

### 15.2.3 Protection respiratoire individuelle (masques spéciaux)

Les mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre administratif et technique ne pouvant fournir une protection totale, la troisième ligne de défense contre la transmission par voie nosocomiale de la TB réside dans le port de respirateurs individuels.

Les respirateurs individuels diffèrent fondamentalement (et notamment par leur prix bien supérieur) des masques chirurgicaux plus familiers auxquels ils ressemblent. Les masques chirurgicaux sont conçus pour protéger le champ opératoire des gouttelettes respiratoires de taille relativement grande générées par les chirurgiens et les infirmières en chirurgie. Ce sont des équipements fixés de manière relativement lâche et constitués de papier ou de tissu. Ils ne sont pas adaptés à la prévention de la contamination tuberculeuse.

Les masques capables de prévenir la transmission de la TB sont connus sous le nom de « respirateurs particuliers » ou simplement de « respirateurs ». Ils sont conçus pour protéger le porteur des minuscules gouttes infectieuses en suspension dans l'air (1 à 5  $\mu\text{m}$ ). Le milieu filtrant que traverse l'air doit retenir ces minuscules particules. Plus important : le respirateur doit être fixé de manière étanche sur le visage, notamment sur le nez. Dans l'idéal, ces respirateurs devraient subir des tests d'adaptation pour chaque porteur. Outre la possibilité qu'elle offre de sélectionner le modèle le plus adapté à chacun des agents de santé, cette opération permet de les éduquer quant à la manière de mettre leur respirateur pour minimiser les fuites au niveau du joint facial. Les hom-

mes barbus ne peuvent être équipés correctement de respirateurs individuels. Il est conseillé aux établissements qui font l'acquisition de ces respirateurs de rechercher des modèles spécifiquement conçus pour protéger contre la TB et répondant aux normes internationales de qualité.

En raison de leur visibilité et de leur prix, on suppose parfois que les respirateurs individuels seuls sont aptes à prévenir la transmission de la TB. Cependant, ils ne peuvent être portés en continu et ne seront probablement pas utilisés face à des cas chez lesquels on ne suspecte pas de TB ou de TB pharmacorésistante. C'est la raison pour laquelle les mesures de lutte anti-infectieuse d'ordre administratif, qui visent à détecter et à isoler les cas, et les mesures d'ordre technique, qui réduisent le risque même lorsque l'on ne suspecte pas un cas de TB, jouent un rôle plus important.

### 15.3 Rôle des tests rapides dans la lutte anti-infectieuse

L'utilisation des méthodes rapides de DST à la rifampicine ou à d'autres médicaments offre un excellent moyen de distinguer les personnes atteintes de TB pharmacorésistante des autres patients. Les patients identifiés par ces tests rapides peuvent être séparés correctement ou isolés immédiatement (en plus de la mesure consistant à instaurer un schéma thérapeutique empirique approprié). Les chapitres 5 et 6 apportent de l'information supplémentaire sur les tests rapides.

### Références

1. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health-care facilities in resource-limited settings*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/TB/99.269).
2. *Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007.
3. *Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/TB/98.258).

## Ressources humaines : formation et dotation

16.1 Objectifs du chapitre	166
16.2 Considérations générales	166
16.3 Plan de développement des ressources humaines destinées aux programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes	167
Tableau 16.1 Contraintes en termes de ressources humaines à prendre en compte dans la mise en œuvre du programme	168

### 16.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre traite du développement des ressources humaines destinées aux programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes dans le cadre des programmes nationaux et examine un grand nombre de questions incluant la gestion générale de la formation et des exigences en matière de dotation.

### 16.2 Considérations générales

Le développement de ressources humaines destinées aux programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes nécessite une planification spéciale s'insérant dans le programme national de lutte antituberculeuse. Il est impossible de se contenter d'ajouter aux responsabilités du personnel actuellement chargé d'appliquer la stratégie DOTS un programme mettant en œuvre et gérant correctement les schémas thérapeutiques de catégorie IV. Tout comme l'organisation de cours de formation spéciaux, la disponibilité d'effectifs suffisants dans toutes les catégories de personnel impliquées dans les différents niveaux du programme (clinique, analytique, pharmaceutique et administratif) doit être assurée pour atteindre un objectif à long terme de compétence professionnelle dans la mise en œuvre du programme.

Garantir la disponibilité de ressources humaines compétentes et suffisantes pour la mise en œuvre d'un programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes de haute qualité suppose une gestion continue. À mesure que la mise en œuvre du programme progresse, la gestion des ressources humaines devient de plus en plus complexe en raison de la permanence et de la diversité des besoins en personnel à tous les niveaux.

### **16.3 Plan de développement des ressources humaines destinées aux programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes**

Nombre de contraintes pèsent sur les performances réelles du personnel de santé, comme le montre le tableau 16.1. Dans bien des cas, il est nécessaire de recruter du personnel supplémentaire disposant de compétences appropriées pour encadrer les activités du programme au niveau central ou autre. C'est au niveau de l'encadrement central que doivent être estimés les besoins en personnel pour mettre en œuvre tous les volets du programme. Des projections réalistes, reposant sur l'analyse des tâches, l'examen des descriptions de poste et l'estimation de la charge de travail du personnel concerné, servent de base pour définir un plan de développement des ressources humaines (plan DRH) destinées à appuyer le programme. Les aspects à prendre en compte incluent le niveau d'effort à fournir et les systèmes de support logistique (p. ex., transport) pour l'application du DOT sur une longue durée, les visites par des agents de santé, le soutien social ainsi que le personnel clinique et de laboratoire.

Le plan DRH pour le programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes doit faire partie intégrante du plan DRH national. Il doit envisager l'ensemble du personnel participant au diagnostic et au traitement des personnes atteintes de TB pharmacorésistante, les autorités nationales responsables de la supervision du programme et les documents réglementaires appropriés.

Les objectifs de la composante DRH du programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes sont doubles :

- s'assurer de la disponibilité d'un personnel en effectif suffisant (clinique et administratif) à tous les niveaux pour mettre en œuvre le plan sans nuire aux autres domaines de travail du programme national de lutte antituberculeuse;
- s'assurer de la compétence (possession des connaissances, des habiletés et de la mentalité nécessaires) et de la motivation en faveur de la mise en œuvre de tout le personnel participant au programme (à tous les niveaux de service et tant public que privé).



TABLEAU 16.1

**Contraintes en termes de ressources humaines à prendre en compte dans la mise en œuvre du programme**

FORMATION/COMPÉTENCES	DOTATION/MOTIVATION
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Compétences insuffisantes du personnel existant : <ul style="list-style-type: none"> <li>– il est fréquent que de nombreux membres du personnel participant à la lutte antituberculeuse ne soient pas formés;</li> <li>– formation sous-optimale (formation « sur le tas ») : manque d'objectifs spécifiques mesurables de l'apprentissage, manque de matériel de formation, durée inadaptée des formations, mauvais usage de méthodologies de formation appropriées, évaluation insuffisante des acquis;</li> <li>– supposition par les formateurs et les cadres que tout ce qui est enseigné est acquis et conduira à des performances optimales</li> <li>– manque d'attention à l'égard d'autres facteurs influant sur le changement de comportement des prestataires de soins</li> <li>– considération de la formation comme une activité limitée dans le temps, qui devient inutile lorsque la couverture atteint 100 % : « tous ont été formés »;</li> <li>– formation préalable à la prise de service insuffisante.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Déséquilibres dans les moyens humains consacrés à la lutte antituberculeuse : <ul style="list-style-type: none"> <li>– déséquilibres des effectifs généraux</li> <li>– déséquilibres de la répartition des effectifs</li> <li>– déséquilibre ville/campagne</li> <li>– déséquilibres dans les compétences ou la combinaison de compétences (inadéquation avec le type ou le niveau de formation et de compétences requis par le système de santé)</li> </ul> </li> <li>■ Pénuries de moyens humains pour la lutte antituberculeuse</li> <li>■ Exigences accrues à l'égard du personnel existant, et pas seulement de la part des programmes nationaux de lutte antituberculeuse : <ul style="list-style-type: none"> <li>– impact du VIH/sida</li> <li>– fidélisation du personnel peu formé</li> <li>– faible motivation du personnel : <ul style="list-style-type: none"> <li>• sous-qualification (formation inadéquate/peu fréquente)</li> <li>• absence de soutien/manque de supervision</li> <li>• mauvais environnement de travail</li> <li>• structure des carrières insatisfaisante</li> <li>• personnel sous-payé</li> <li>• personnel débordé</li> <li>• problèmes d'éthique</li> <li>• absence pour maladie personnelle ou maladie d'un membre de la famille</li> </ul> </li> <li>– nombre de postes insuffisant</li> <li>– amplification de la « fuite des cerveaux »</li> <li>– taux de roulement important parmi le personnel</li> </ul> </li> </ul>

Dans la préparation du plan de DRH pour le programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes, il est recommandé de suivre les 10 étapes suivantes :

1. Désigner un coordonnateur pour le développement des ressources humaines destinées au programme national de lutte antituberculeuse;
2. Évaluer les besoins en ressources humaines du programme de lutte antituberculeuse et leurs implications pour le personnel actuel (sur les plans clinique, administratif, analytique et pharmaceutique) :
  - définir les tâches à effectuer à chaque niveau du système pour mettre en œuvre le programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes;
  - affecter des tâches aux différentes catégories d'agents de santé;
  - évaluer le temps nécessaire pour réaliser ces tâches, notamment au niveau périphérique (niveau auquel les variations du nombre et des types de cas diagnostiqués et traités ont le plus d'impact sur la charge de travail);

- évaluer les effectifs nécessaires dans les différentes catégories de personnel pour préserver le niveau de prestation de service actuel et traiter également les TB pharmacorésistantes.
3. Évaluer la situation actuelle du programme de lutte antituberculeuse/système de santé actuels en matière de ressources humaines et déterminer les effectifs nécessaires dans les catégories concernées à chaque niveau du programme.
  4. Identifier les insuffisances en ressources humaines tant en termes d'effectifs (augmentation du nombre de personnes, rôles et responsabilités supplémentaires, comme la coordination du traitement des TB pharmacorésistantes ou un réseau de laboratoires) que de qualité du personnel (connaissances et compétences supplémentaires requises) pour la mise en oeuvre du programme de lutte contre les TB pharmacorésistantes.
  5. À partir de l'analyse des tâches, élaborer des plans à court et à moyen termes prévoyant notamment les moyens de garantir une préparation et des effectifs suffisants pour les programmes de formation. Il convient d'envisager les options suivantes :
    - Formation sur le terrain (clinique et administrative) :
      - formation initiale aux procédures de base du traitement des TB pharmacorésistantes,
      - recyclage (les problèmes de performance importants nécessitent plus de temps qu'une visite de supervision pour être résolus, par exemple par un cours de formation classique),
      - formation pendant l'exercice des fonctions (mise à niveau pour répondre à des problèmes de performance mineurs pouvant être réglés dans le cadre d'une visite de supervision),
      - formation continue (acquisition de compétences et de connaissances supplémentaires sans reprise de la formation antérieure).
    - coordination avec d'autres programmes de formation sur le terrain/établissements et services de formation (mesures pour fidéliser le personnel formé, interventions pour mettre fin à une rotation inutile du personnel et renforcer les plans de carrière).
    - formation préalable à la prise de service (formation de base aux compétences nécessaires avant de commencer la formation sur le terrain).
  6. Mise au point de programmes de formation permettant de s'assurer que :
    - les descriptions de poste reposent sur l'analyse des tâches;
    - les objectifs d'apprentissage fixés aux programmes/cours de formation reposent sur l'analyse des tâches et les descriptions de poste;
    - les programmes/cours de formation recourent à des méthodes et à une programmation permettant aux participants de remplir leurs objectifs d'apprentissage;

- le rapport participants/animateurs dans chaque cours permet aux participants d'atteindre les objectifs d'apprentissage;
  - les objectifs d'apprentissage ont été remplis.
7. Prendre en compte les points suivants dans l'évaluation de la planification et de la mise en œuvre :
- Évaluation pendant les cours de formation :
    - par les participants pour déterminer si le cours répond à leurs besoins,
    - des compétences des participants pour déterminer si elles répondent à l'objectif ou aux objectifs d'apprentissage.
  - Évaluation sur le terrain sous forme de :
    - supervision (évaluation post-formation) pour identifier les problèmes de performances et déterminer s'ils sont imputables « à un manque de compétence ou à un manque de volonté »;
    - suivi spécifique immédiatement après la formation.
8. Assurer une surveillance et une supervision destinées à :
- détecter une insuffisance des performances chez le personnel nouvellement formé;
  - identifier parmi les nouveaux membres du personnel ceux qui ont besoin d'une formation (besoins supplémentaires en personnel, postes à pourvoir).
9. Procéder à la mise en œuvre du plan de DRH dans les délais prévus en surveillant régulièrement son déroulement.
10. Procéder à des évaluations périodiques de la mise en œuvre du plan de DRH, en y apportant des modifications au besoin.

Note : Le lecteur trouvera de l'information supplémentaire sur le développement des ressources humaines dans le document de l'OMS *Training for better TB control. Human resource development for TB control: a strategic approach within country support* (1) et dans d'autres sources (2–3).

## Références

1. *Training for better TB control. Human resource development for TB control: a strategic approach within country support*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.301).
2. *Human resources development for TB control. Report of a Consultation held on 27 and 28 August 2003*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.
3. Harries AD *et al.* Human resources for control of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(2):128–137.

## CHAPITRE 17

# Gestion des antituberculeux de deuxième intention

17.1	Objectifs du chapitre	171
17.2	Liste modèle OMS des médicaments essentiels : antituberculeux de deuxième intention	171
17.3	Cycle de gestion des antituberculeux de seconde intention	172
17.4	Mécanisme mis en place par le Comité Feu Vert (GLC) de l'OMS	174
Encadré 17.1	Médicaments antituberculeux de seconde intention figurant dans la liste modèle OMS des médicaments essentiels	172
Encadré 17.2	Principaux points à prendre en compte dans la planification des achats d'antituberculeux de seconde intention	174

### 17.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre fournit de l'information sur les procédures d'achat et de gestion des antituberculeux de deuxième intention servant au traitement des TB pharmacorésistantes. Cette information figure sur le manuel d'achat de médicaments par l'intermédiaire du Comité Feu Vert (GLC).

### 17.2 Liste modèle OMS des médicaments essentiels : antituberculeux de seconde intention

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont les besoins en matière de soins de santé de la majorité de la population. La sélection des médicaments repose sur la mise au point de directives de traitement et les éléments ayant permis cette mise au point. La version actuelle de la Liste modèle OMS des médicaments essentiels (14<sup>e</sup> liste) date de mars 2005 et comprend neuf antituberculeux de deuxième intention (voir encadré 17.1). Cette liste modèle n'implique pas qu'aucun autre médicament ne puisse être utile à la prise en charge de la TB pharmacorésistante, mais simplement que ces médicaments de base, lorsqu'ils sont utilisés conformément à des directives de traitement appropriées, répondent aux besoins d'une proportion importante de la population avec un rapport coût/bénéfice satisfaisant.

ENCADRÉ 17.1		
Antituberculeux de seconde intention figurant dans la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS <sup>a</sup>		
kanamycine	lévofloxacine	ofloxacine
cyclosérine	amikacine	capréomycine
	éthionamide	acide p-aminosalicylique

<sup>a</sup> La ciprofloxacine n'a pas encore été retirée de la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS et des antituberculeux de seconde intention, mais elle n'est plus recommandée pour le traitement de la TB, quelle qu'en soit le type (voir chapitre 7).

### 17.3 Cycle de gestion des antituberculeux de seconde intention

Le cycle de gestion des médicaments comprend six étapes : sélection des médicaments, évaluation quantitative des besoins médicamenteux, gestion des achats, distribution, assurance de la qualité des médicaments et utilisation rationnelle des médicaments.

Un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte dans la sélection des antituberculeux de deuxième intention, notamment leur efficacité, la stratégie thérapeutique, les effets indésirables potentiels et le coût du traitement (voir chapitre 7).

L'existence de plan prévisionnel des besoins en termes d'antituberculeux de seconde intention, à savoir une quantification correcte des besoins en médicaments pour une période de temps donnée, constitue l'un des éléments clés garantissant un approvisionnement ininterrompu en médicaments. Les demandes prévisionnelles peuvent s'appuyer sur deux grandes approches :

- La méthode la plus précise repose habituellement sur la consommation et détermine les besoins à venir à partir de relevés de la consommation antérieure de différents médicaments. Cette méthode suppose que les données disponibles sont complètes, exactes et ajustées correctement pour tenir compte des sorties de stock et des évolutions attendues de la demande et de l'utilisation. Cependant, cette méthode n'est préconisée que dans le cas d'un programme bien établi de prise en charge des TB pharmacorésistantes.
- L'approche reposant sur la morbidité est recommandée pour les nouveaux projets. Cette méthode prévoit la prise en compte du schéma thérapeutique (standardisé, individualisé ou empirique) et du nombre de patients à traiter par chaque schéma. Plusieurs autres facteurs clés sont aussi à considérer, incluant les stocks existants, le rythme de recrutement des patients, le délai de la livraison, les stocks de sécurité nécessaires et la durée de conservation des médicaments. Les durées de conservation des antituberculeux de seconde intention sont plus courtes que celles des antituberculeux de première intention, soit 18 à 36 mois. Il est recommandé de disposer de stocks suffisants pour couvrir de 2 à 3 fois le délai de livraison.

Il convient de mettre en place un système d'inventaire afin de garantir un stock de sécurité et un mouvement optimal des stocks et d'avoir à disposition une source d'information précise pour les prévisions relatives à la demande de médicaments.

Une gestion efficace des achats garantit la disponibilité des médicaments sélectionnés, dans les quantités requises, au bon moment, à des prix abordables et selon des normes de qualité acceptables. Pour plus d'information, consulter le manuel *Operational principles for good pharmaceutical procurement (1)*.

La gestion des importations et de la distribution de médicaments impose que tous les documents portuaires et douaniers soient dûment remplis. Les formalités requises dépendent de l'enregistrement ou non des médicaments concernés dans le pays importateur. Dans de nombreux pays, il est possible d'obtenir une exemption sur la base de l'intérêt public du médicament, ce qui permet au programme national de lutte antituberculeuse d'importer des médicaments non enregistrés au plan local.

Pour préserver leur qualité, les médicaments doivent être stockés et transportés par le fournisseur et le programme national de lutte antituberculeuse conformément aux bonnes pratiques d'entreposage et aux recommandations du fabricant relatives à la température et à l'humidité<sup>13</sup>.

L'assurance qualité dans le système d'approvisionnement en médicaments permet de s'assurer de l'innocuité, de l'efficacité et de la bonne qualité de chaque médicament utilisé par un patient. Tous les médicaments entrant dans un schéma thérapeutique destiné à traiter une TB pharmacorésistante doivent répondre aux normes recommandées par l'OMS en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité. Le Projet de pré-qualification de l'OMS<sup>14</sup> vise l'élaboration d'une liste d'antituberculeux de deuxième intention et de fabricants qui répondent aux normes spécifiques approuvées. Les fabricants retenus pour fournir des antituberculeux de deuxième intention doivent (au minimum) se conformer aux normes de bonnes pratiques de fabrication établies par l'OMS<sup>15</sup>.

L'accès aux antituberculeux de deuxième intention doit s'accompagner de mesures pour assurer une utilisation rationnelle des médicaments. L'usage abusif de médicaments entraîner une perte de sensibilité aux antituberculeux de seconde intention, ce qui donnera lieu à la circulation de souches extrêmement difficile à soigner avec les médicaments disponibles actuellement. L'encadré 17.2 énumère les éléments les plus importants à prendre en compte dans l'élaboration d'un plan pour l'acquisition d'antituberculeux de seconde intention pour la prise en charge de la TB-MR.

<sup>13</sup> Pour une discussion plus détaillée, voir le document *Guide to good storage practices for pharmaceuticals* du Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, annexe 9 (2).

<sup>14</sup> <http://mednet3.who.int/prequal/>

<sup>15</sup> Tel que défini dans le document *Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles* du Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, annexe 4 (2).

#### ENCADRÉ 17.2

##### Principaux points à prendre en compte dans la planification des achats d'antituberculeux de seconde intention

- prévisions des besoins en médicaments sur la base des schémas thérapeutiques, de la taille de la cohorte et du rythme de recrutement des patients,
- situation en matière d'homologation des médicaments choisis,
- étiquetage des médicaments,
- réglementations douanières pour l'importation des médicaments,
- durée de conservation des produits,
- délai de livraison d'une demande de médicaments
- volume estimé du stock de réserve (2 à 3 fois le délai de livraison)

### 17.4 Mécanisme mis en place par le Comité Feu Vert (GLC) de l'OMS

Les programmes nationaux de lutte antituberculeuse se sont heurtés à plusieurs obstacles dans l'acquisition des médicaments, notamment le coût élevé des antituberculeux de seconde intention, le manque de moyens pour évaluer rigoureusement sur le plan de la qualité les fabricants de médicaments et leurs produits, la disponibilité irrégulière des médicaments et le manque de directives pour un emploi correct des antituberculeux de seconde intention. Pour contourner ces obstacles, l'OMS et ses partenaires ont mis en place en 2000, dans le cadre du Groupe de travail sur la stratégie DOTS-Plus du Département Halte à la tuberculose, le mécanisme Comité Feu Vert (GLC, pour Green Light Committee). Les projets approuvés par le GLC font directement appel à une organisation sous contrat avec l'OMS pour se procurer les antituberculeux. Grâce au mécanisme GLC, les programmes de lutte contre les TB pharmacorésistants peuvent accéder à des antituberculeux de qualité garantie et à un prix préférentiel et assurer ainsi un approvisionnement continu aux cohortes de patients approuvées par le Comité. Pour plus d'information, notamment sur l'assistance technique proposée par le GLC, consulter le chapitre 1 et l'annexe 1. On peut trouver l'information la plus à jour sur le site Internet de l'OMS<sup>16</sup>. En ce qui concerne les projets approuvés, le lecteur trouvera de l'information supplémentaire sur les achats de médicaments dans le document *Procurement manual for DOTS-Plus projects approved by the Green Light Committee* (3).

<sup>16</sup> <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/index.html>

## Références

1. *Operational principles for good pharmaceutical procurement*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/EDM/PAR/99.5).
2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-seventh report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (Technical Report Series No. 908).
3. *Procurement manual for DOTS-Plus projects approved by the Green Light Committee*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2003.328 Rev.2).



## CHAPITRE 18

# Système d'enregistrement et de notification pour la catégorie IV

---

18.1 Objectifs du chapitre	176
18.2 Objectifs du système d'information et indicateurs de performance	178
18.3 Portée du système d'information	178
18.4 Principaux formulaires/registres et flux d'information	178
18.4.1 Fiche de traitement pour la catégorie IV (formulaire 01)	179
18.4.2 Registre de la catégorie IV (formulaire 02)	181
18.4.3 Demande d'examen de frottis d'expectoration (formulaire 03)	183
18.4.4 Registre de laboratoire pour les cultures et les DST (formulaire 04)	184
18.4.5 Rapport trimestriel sur l'enregistrement des cas de TB-MR et de l'instauration du traitement de catégorie IV (formulaire 05)	184
18.4.6 Évaluation provisoire de l'issue du traitement des cas confirmés de TB-MR après six mois (formulaire 06)	185
18.4.7 Rapport annuel sur les résultats des traitements de catégorie IV chez les cas confirmés de TB-MR (formulaire 07)	185
18.5 Prise en compte des patients en attente de traitement qui n'ont pas répondu à un traitement de catégorie IV par le passé	186
18.6 Assurance-qualité du système d'enregistrement de notification	186
18.7 Systèmes informatisés	187
18.8 Règlement sanitaire international (RSI)	187
Encadré 18.1 Composantes optionnelles de l'enregistrement de la notification	197

---

### 18.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit le système d'information s'appliquant aux patients de catégorie IV et destiné à enregistrer les données nécessaires pour la surveillance des performances du programme et des résultats du traitement. Il définit les instruments et les paramètres minimaux nécessaires à ce système pour appliquer et suivre les traitements de catégorie IV. Il présente aussi des outils servant à suivre les efforts de dépistage et d'inscription des patients. Finalement, ce chapitre présente des composantes optionnelles supplémentaires

(voir encadré 18.1) que les programmes devraient utiliser lorsque c'est faisable et pertinent.

#### Recommandations clés (\* signale une recommandation mise à jour)

- Nécessité de mettre en place une méthode standardisée d'enregistrement et de notification dans le cadre des programmes de lutte contre les TB pharmacorésistantes.
- Nécessité d'inclure une section étendue sur les fiches de traitement de la TB pharmacorésistante pour l'information sur les patients infectés par le VIH.\*
- Nécessité d'appliquer le Règlement sanitaire international.\*

#### ENCADRÉ 18.1 COMPOSANTES OPTIONNELLES DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION

Certains programmes pourraient vouloir ajouter des composantes supplémentaires au système d'enregistrement et de notification en plus de ceux décrits au chapitre 18. Ces Principes directeurs recommandent d'aller au-delà de l'enregistrement et de la notification de base lorsque c'est faisable et pertinent. Parmi les indicateurs et analyses optionnelles, on retrouve :

- **Couverture du traitement de la TB-MR.** Proportion de patients qui commencent un traitement de catégorie IV parmi le nombre total de patients chez qui on a décelé une TB-MR au cours d'une période définie. Cet indicateur peut être calculé à partir du Rapport trimestriel sur l'enregistrement des cas de TB-MR et de l'instauration du traitement de catégorie IV (formulaire 05). La même analyse peut aussi être effectuée pour la TB-UR.
- **Délai entre la détection de la TB-MR et l'instauration du traitement de catégorie IV.** Cet indicateur peut être analysé séparément pour chaque groupe d'antécédents de traitement et pour la TB-UR. Cet indicateur peut être calculé à partir du Registre de laboratoire pour les cultures et les DST (formulaire 03) et du Registre de la catégorie IV (formulaire 02).
- **Couverture des DST dans les groupes de patients ciblés pour les DST.** Cette évaluation exige de comparer le nombre de patients dans les groupes cibles pour les DST. Par exemple, un programme pourrait viser que tous les patients qui commencent un traitement de catégorie II subissent des DST et, en comparant les noms des patients qui ont commencé un traitement de catégorie II avec les noms du registre de laboratoire pour les DST, déterminer la couverture en obtenant les DST dans ce groupe de patients.
- **Nombre d'échecs du traitement de catégorie I.** Information de routine des rapports trimestriels de la plupart des systèmes des programmes nationaux de lutte antituberculeuse.
- **Nombre d'échecs du traitement de catégorie II.** Information de routine des rapports trimestriels de la plupart des systèmes des programmes nationaux de lutte antituberculeuse.
- **Pourcentage de TB-MR dans différents groupes de patients.** Cette information peut être recueillie à partir des Registres de la TB de district (si les données des DST y sont consignées), du Registre de laboratoire pour les cultures et les DST (formulaire 03) ou par le biais des enquêtes. Par exemple, le pourcentage de TB-MR dans les cas d'échec du traitement de catégorie I par rapport aux échecs du traitement de catégorie II par rapport aux abandons de traitement et par rapport aux rechutes.

## 18.2 Objectifs du système d'information et indicateurs de performance

Le système d'information a deux grands objectifs :

- Permettre aux responsables à différents niveaux des programmes nationaux de lutte antituberculeuse de suivre les performances globales des programmes (comme les patients qui commencent un traitement et les résultats thérapeutiques) afin de suivre les tendances du nombre de cas notifiés, prévoir l'approvisionnement en médicaments et servir de base au développement d'autres programmes et politiques.
- Aider le personnel des unités de traitement à prendre correctement en charge les différents patients.

Les indicateurs de performance comprennent :

- Nombre de patients chez lesquels on détecte une TB-MR au laboratoire (formulaire 05);
- Nombre de patients atteints de TB-MR qui commencent un traitement (formulaire 05);
- Résultats intermédiaires du traitement de la TB-MR après 6 mois (formulaire 06);
- Résultat final du traitement de la TB-MR (formulaire 07).

## 18.3 Portée du système d'information

Le système d'information utilisé pour le traitement des TB pharmacorésistantes repose sur le système d'information de base DOTS, dont il constitue un prolongement (1–5). Les formulaires ont donc été conçus pour être aussi similaires que possible aux formulaires standards utilisés par les programmes DOTS.

Le cœur du système d'information doit être uniforme dans les différents contextes pour permettre les comparaisons. Les formulaires peuvent être modifiés au besoin pour s'ajuster au contexte local. Par exemple, des variables supplémentaires sont considérées comme utiles dans des situations spécifiques.

Ce système n'intègre pas toute l'information détaillée dont les unités de traitement peuvent avoir besoin pour prendre en charge les différents patients. Ces données plus détaillées sont enregistrées dans les dossiers cliniques et autres documents types particuliers utilisés dans les hôpitaux ou les dispensaires et dépendent des exigences et des pratiques locales.

## 18.4 Principaux formulaires/registres et flux d'information

Les principaux formulaires et registres sont les suivants :

- Fiche de traitement pour la catégorie IV (formulaire 01);
- Registre de la catégorie IV (formulaire 02);
- Demande d'examen de frottis d'expectoration (formulaire 03);
- Registre de laboratoire pour les cultures et les DST (formulaire 04).

Les rapports comprennent :

- Rapport trimestriel sur l'enregistrement des cas de TB-MR et de l'instauration du traitement de catégorie IV (formulaire 05);
- Évaluation provisoire de l'issue du traitement des cas confirmés de TB-MR après six mois (formulaire 06);
- Rapport annuel sur les résultats des traitements de catégorie IV chez les cas confirmés de TB MR (formulaire 07).

Le chapitre 4 spécifie les groupes d'enregistrement des cas et les définitions des différentes issues possibles du traitement utiles pour remplir ces formulaires.

#### 18.4.1 Fiche de traitement pour la catégorie IV (formulaire 01)

Lorsque l'autorité sanitaire pertinente (comme un comité d'examen) décide qu'un patient doit commencer un traitement de catégorie IV, l'équipe soignante dans l'unité de traitement doit inscrire le patient dans le Registre de la catégorie IV (voir section 18.4.2). Le personnel doit remplir la fiche de traitement de catégorie IV lorsque le patient commence effectivement le traitement.

Cette fiche est un instrument clé pour les agents chargés du DOT qui administrent les médicaments aux patients chaque jour. La fiche doit être mise à jour quotidiennement en cochant l'administration supervisée de médicaments. Elle représente la principale source d'information pour remplir et mettre périodiquement à jour le Registre de la catégorie IV. La fiche, ou une copie, doit toujours accompagner le patient (p. ex., d'un hôpital spécialisé à une clinique ambulatoire). Une copie de la fiche peut être utilisée comme formulaire de notification et, par la suite, comme rapport de l'issue finale du traitement.

La fiche de traitement de catégorie IV contient les parties suivantes :

*Page 1*

- **Données cliniques et démographiques de base.** Contient le nom, l'adresse, le sexe, l'âge, le poids et le siège de la maladie.
- **Numéro d'enregistrement à la catégorie IV.** Il s'agit d'un nouveau numéro unique d'identification pour chaque patient inscrit au Registre de la catégorie IV.
- **Date d'enregistrement à la catégorie IV.** Indique la date d'enregistrement au Registre de la catégorie IV.
- **Numéro et date d'enregistrement antérieurs à un registre de la tuberculose de district.**
- **Groupe d'enregistrement en fonction des antécédents de traitement antituberculeux.** Voir définitions au chapitre 4, section 4.5.
- **Épisodes de traitement antituberculeux antérieurs.** Recense et décrit tous les traitements antituberculeux antérieurs et leurs issues. Commencer avec le traitement le plus ancien et l'inscrire sous le numéro 1. Utiliser les désignations abrégées des médicaments se trouvant sur le devant de la fiche de traitement. Noter aussi l'issue de tout traitement antérieur.
- **Utilisation antérieure d'antituberculeux de deuxième intention.** Recense l'utilisation pendant plus d'un mois de l'un quelconque des anti-

tuberculeux de seconde intention énumérés sur le côté face de la fiche de traitement de la tuberculose.

- **Réunions du comité d'évaluation (commission médicale, comité de sélection, conseil).** Les présents Principes directeurs sont en faveur de réunions périodiques avec les prestataires de soins intervenant dans la prise en charge des patients de catégorie IV. Cette partie comporte un espace pour signaler toutes les décisions importantes prises par ce comité.

*Page 2*

- **Information sur les tests de dépistage du VIH.** Cette section est remplie pour tous les patients. Si le patient a subi des tests de dépistage du VIH, inclure la date des tests et les résultats. Si le patient est infecté par le VIH, indiquer s'il reçoit un TARV ou une prophylaxie par le cotrimoxazole.
- **Organigramme du VIH.** Cette section n'est remplie que pour les patients infectés par le VIH.
- **Suivi du poids.** Le poids doit être noté au moins une fois par mois.
- **Suivi des données de laboratoire,** y compris la créatinine, le potassium, les tests de la fonction hépatique et les tests de la thyroïde. Le chapitre 11 donne des recommandations concernant l'intervalle de suivi de ces indicateurs.

*Page 3*

- **Diagnostics médicaux autres que la TB.** Tous les autres diagnostics médicaux importants sont relevés ici, notamment le diabète, l'hypertension, la cardiomyopathie, l'infection à VIH, les infections opportunistes, etc.
- **Surveillance et enregistrement des effets indésirables.** Permet de relever la date, les effets indésirables et le ou les médicaments suspectés.

*Page 4*

- **Résultats des DST.** Pour consigner la date de collecte des expectorations et les résultats de tous les DST pratiqués.
- **Surveillance des radiographies thoraciques.**
- **Surveillance des frottis et des cultures.** Permet d'indiquer la date de collecte des expectorations, le numéro d'échantillon dans le registre du laboratoire et le résultat des frottis et des cultures. « Antérieur » fait référence à l'échantillon utilisé pour indiquer l'enregistrement au Registre de la catégorie IV; indiquer la date et le résultat pour cet échantillon. Le mois « 0 » désigne le mois où a été collecté l'échantillon au début du schéma thérapeutique de catégorie IV. Les exigences en matière de surveillance des frottis et des cultures sont exposées au chapitre 11.

*Pages 5 et 6*

- **Schéma thérapeutique.** Sert à indiquer le schéma de catégorie IV initial et les changements ultérieurs. Utiliser une ligne pour chaque date à laquelle un ou plusieurs médicaments ont été modifiés. Si l'on augmente

progressivement la posologie (p. ex., à partir de 250 mg/jour d'éthionamide et en procédant à trois augmentations de 250 mg/jour jusqu'à atteindre la dose totale), enregistrer cette information dans le dossier médical du patient (et non sur la fiche de traitement).

- **Enregistrement de la prise quotidienne observée de médicaments.** Une ligne par mois permet d'évaluer facilement l'observance. Une case est prévue pour chaque jour d'administration du traitement. De plus, si la posologie est biquotidienne, une barre oblique peut être ajoutée pour la dose du matin et une deuxième, croisant la première peut être faite pour la dose de l'après-midi; si le patient a reçu les deux doses, la case contiendra alors un « x ». On peut aussi avoir un système plus détaillé contenant une case pour chaque médicament prescrit quotidiennement puisqu'il pourrait y avoir certains décalages dans l'administration des différents médicaments.
- **Issue du traitement.** Les définitions des différentes issues possibles du traitement figurent au chapitre 4, section 4.6. Noter l'issue du traitement lorsque les résultats finaux des tests bactériologiques sont obtenus.

#### 18.4.2 Registre de la catégorie IV (formulaire 02)

Le programme national de lutte antituberculeuse devrait avoir deux registres : le Registre de district de la tuberculose et le Registre de la catégorie IV. Le Registre de la catégorie IV sert à relever tous les patients qui commencent un traitement de catégorie IV (voir chapitre 4, section 4.1 pour une définition générale des patients de la catégorie IV). Ce registre permet d'évaluer rapidement la mise en place du traitement de catégorie IV, facilite les rapports trimestriels et l'analyse de l'instauration et de l'issue du traitement.

Le Registre de district de la tuberculose est le registre habituellement employé par les programmes DOTS, dans lequel les patients sont enregistrés en premier. Pour intégrer les traitements de catégories I, II, III et IV, ce registre devra subir les trois modifications suivantes :

1. Si une mise en culture est pratiquée en plus de l'examen des frottis dans un nombre important de cas, il faut prévoir un espace supplémentaire pour saisir les dates de recueil et les résultats de cet examen doivent être consignés à la fois dans les examens initiaux et dans les zones d'enregistrement du suivi.
2. Il convient de prévoir une zone supplémentaire pour enregistrer les DST en prévoyant un espace pour la date de collecte des échantillons destinés aux DST et les médicaments soumis à ces tests.
3. Tout patient passé au traitement de catégorie IV en raison d'une pharmacorésistance (sans que le critère d'échec formel du traitement soit rempli) doit avoir la catégorie d'issue du traitement « Passage à la catégorie IV » dans le Registre de district de la tuberculose.

Lorsqu'un patient commence un traitement de catégorie IV, le personnel médical de l'unité de traitement doit inscrire ce patient au Registre de la catégorie IV et indiquer dans le Registre de district de la tuberculose que ce patient relève de la catégorie IV. La date d'enregistrement doit être le jour où le personnel inscrit le patient au Registre de la catégorie IV. Dans certains pays, ce peut être la date de l'examen par le comité d'examen. Le Registre de catégorie IV doit être mis à jour régulièrement à partir de la fiche de traitement de catégorie IV et des registres de laboratoire. Les patients doivent être inscrits à la suite de leur date d'enregistrement. Il doit y avoir une séparation nette (ligne différente) au début de chaque trimestre.

Ces Principes directeurs recommandent que les patients infectés par des souches affichant des schémas relativement simples de résistance (H, HS, HE et HZ) restent dans le Registre de district de la tuberculose, où il convient de noter les ajustements effectués à leur schéma thérapeutique, y compris tout agent de deuxième intention utilisé (voir chapitre 8). Les patients infectés par des souches plus compliquées monorésistantes et polyrésistantes (avec une résistance à R ou à HEZ) ou par toute souche monorésistante ou polyrésistante et qui pourrait présenter une TB-MR doivent être inscrits au Registre de la catégorie IV.

Certains patients enregistrés en catégorie IV peuvent s'avérer ultérieurement atteints d'une TB pharmacosensible. Ces patients peuvent arrêter le traitement de catégorie IV et commencer un traitement de première intention approprié. Il convient de rayer le nom de ces personnes du Registre de la catégorie IV (en les laissant cependant lisibles) et de noter dans la dernière colonne que leur tuberculose est de nature pharmacosensible. *Tous les patients qui changent de traitement doivent être inscrits au Registre de district de la tuberculose (si c'est déjà fait, l'issue finale doit être consignée à la ligne d'enregistrement d'origine [ne pas créer de nouvel enregistrement]). Ces patients n'ont pas à apparaître sur les formulaires de notification de la TB pharmacorésistante 05, 06 et 07 puisque ce ne sont pas des cas de TB-MR.*

Tout patient présentant une monorésistance ou une polyrésistance dont on a déterminé qu'il devait rester dans le programme de lutte contre la TB pharmacorésistante ne doit pas être rayé du Registre de la catégorie IV. Que le patient continue à suivre le même schéma de catégorie IV (ce que font souvent les programmes utilisant des schémas standardisés) ou qu'il commence un schéma individualisé en fonction des résultats des DST peut être consigné sur la fiche de traitement et l'issue finale doit être indiquée dans le registre de catégorie IV. *Ces patients n'ont pas à apparaître sur les formulaires de notification de la TB pharmacorésistante 05, 06 et 07 puisque ce ne sont pas des cas de TB-MR.*

L'information suivante est consignée dans le Registre de la catégorie IV (pour une explication, voir section 18.4.1) :

- **Numéro d'enregistrement en catégorie IV.**
- **Date de l'enregistrement en catégorie IV.**

- **Nom, sexe, date de naissance et adresse (tiré de la fiche de traitement, page 1).**
- **Numéro d'enregistrement au Registre de district de la tuberculose.** Tous les patients doivent avoir été enregistrés dans le Registre de district de la tuberculose. Un patient qui, pour une raison ou une autre, n'a jamais été enregistré dans ce registre doit y être entré sous un numéro qui sera ensuite transféré dans le Registre de la catégorie IV.
- **Siège de la tuberculose (tiré de la fiche de traitement, page 1).** Pulmonaire, extrapulmonaire ou les deux. Les patients présentant une atteinte à la fois pulmonaire et extrapulmonaire doivent être enregistrés comme cas de tuberculose pulmonaire.
- **Groupe d'enregistrement (tiré de la fiche de traitement, page 1).** Décrit au chapitre 4, section 4.5.
- **Antituberculeux de seconde intention reçus pendant plus d'un mois avant l'enregistrement (tiré de la fiche de traitement, page 1).**
- **DST (tiré de la fiche de traitement, page 4).** Date de prélèvement des échantillons, date d'obtention des résultats des DST et résultats. Saisir le résultat de DST qui a conduit à enregistrer le patient à la catégorie IV. Les DST de suivi ne sont pas consignés dans le registre. Si le patient a subi plusieurs DST, les résultats sont consignés sur la fiche de traitement. Si les DST sont effectués par étapes (p. ex., tout d'abord à la rifampicine et à l'isoniazide puis à d'autres médicaments de première intention et enfin aux antituberculeux de deuxième intention), tous les résultats d'un même échantillon doivent être consignés dans le registre.
- **Schéma de catégorie IV (tiré de la fiche de traitement, page 5).** Consigner le schéma de catégorie IV initial en utilisant la désignation abrégée des médicaments. Indiquer les doses en milligrammes et le nombre de comprimés.
- **Date d'instauration du traitement de catégorie IV (tiré de la fiche de traitement, page 5).**
- **Résultats de la surveillance des frottis et des cultures (tiré de la fiche de traitement, page 4).** Noter tous les résultats de frottis et de cultures, même s'ils sont effectués plus souvent que ce qui est recommandé.
- **Issue finale (tiré de la fiche de traitement, page 6).** Voir définitions au chapitre 4, section 4.6.
- **Statut VIH (tiré de la fiche de traitement, page 2).** Résultats des tests de dépistage, renseignements sur la prophylaxie au cotrimoxazole et le TARV.
- **Observations.**

### 18.4.3 Demande d'examen de frottis d'expectoration (formulaire 03)

Le formulaire 03 est le même que le formulaire recommandé pour les programmes DOTS dans le *Formulaires et registres d'enregistrement et de notification des*



*cas de tuberculose - version 2006 (5)*; la partie supérieure sert à demander un examen de frottis d'expectoration, la partie intermédiaire, à formuler la demande de culture, la partie inférieure, aux demandes de DST et la dernière partie, à la consignation des résultats. Lorsque des DST sont demandés, le groupe d'enregistrement doit être ajouté. Les résultats doivent être envoyés progressivement, à mesure qu'ils sont obtenus.

#### 18.4.4 Registre de laboratoire pour les cultures et les DST (formulaire 04)

Les laboratoires ont des registres distincts pour les examens microscopiques des frottis et les cultures (5), tandis que les laboratoires de référence effectuant les DST doivent avoir un espace supplémentaire dans le registre des cultures pour les résultats des DST (voir formulaire 04). Le Registre de laboratoire pour les cultures et les DST doit contenir les échantillons des cas suspectés de TB-MR et indiquer le groupe d'enregistrement (y compris si le frottis est positif après 3 ou 4 mois) et doit être rempli à partir du formulaire de demande.

Le Registre de laboratoire doit être comparé régulièrement avec le Registre de la catégorie IV pour s'assurer que tous les cas confirmés de TB-MR sont inscrits dans le Registre de la catégorie IV.

#### 18.4.5 Rapport trimestriel d'enregistrement des cas de TB-MR et d'instauration du traitement de catégorie IV (formulaire 05)

Ce rapport sert à évaluer le nombre de cas de TB-MR décelés (répartition et tendances) et le nombre de cas de TB-MR ayant commencé un traitement. Le rapport doit être généré sur une base trimestrielle, conformément aux routines du programme national de lutte antituberculeuse. Le rapport doit être préparé par l'unité s'occupant des cas de TB-MR. Ce rapport trimestriel comprend :

- Le nombre de patients, avec la date du résultat montrant une TB-MR au cours du trimestre pertinent tirée du registre de laboratoire (formulaire 04). Optionnellement, les patients peuvent être répartis par groupe d'enregistrement (voir encadré 18.1).
- Le nombre de patients atteints de TB-MR ayant commencé un traitement de catégorie IV au cours du trimestre, le chiffre étant tiré du Registre de la catégorie IV (formulaire 02).

Le cas échéant, le nombre de cas de TB-UR enregistrés (après une contre-vérification des résultats des DST et du type de résistance) et le nombre de cas de TB-UR ayant commencé un traitement contre la TB-UR doivent être ajoutés.

Étant donné qu'il peut y avoir un délai considérable entre l'enregistrement à la catégorie IV et l'instauration du traitement de catégorie IV, les patients qui commencent un traitement au cours du trimestre pourraient ne pas être les mêmes que ceux chez lesquels on a dépisté une TB pharmacorésistante.

L'information donne une approximation de la couverture du traitement. Ces Principes directeurs encouragent les programmes à calculer le délai moyen entre la détection de la TB pharmacorésistante et l'instauration du traitement (voir encadré 18.1).

#### 18.4.6 Évaluation provisoire de l'issue du traitement des cas confirmés de TB-MR après six mois (formulaire 06)

Étant donné qu'il faut en moyenne deux ans de traitement avant de connaître les résultats finaux, le programme de lutte antituberculeuse a besoin d'information plus à jour sur l'issue du traitement. Le formulaire 06 peut être utilisé pour signaler le statut bactériologique (négatif, positif ou absence d'information) des patients qui continuent à recevoir un traitement après 6 mois. Dans le cas des patients qui ont déjà abandonné le traitement, qui sont décédés ou qui ont changé de centre, cette information peut être indiquée comme issue finale. Les résultats bactériologiques s'appuient sur les données des frottis et des cultures pendant les mois 5 et 6 de traitement. Il faut considérer l'issue évaluée après 6 mois comme inconnue si les résultats des frottis et des cultures d'un patient donné sont manquants au mois 5 ou 6.

Tous les cas du Registre de la catégorie IV doivent être inclus dans ce rapport. Le formulaire doit être rempli au bout de 9 mois après le jour de clôture de la cohorte. Cela permet d'inclure les données de culture à 6 mois pour tous les patients de cette cohorte. Par exemple, il convient de remplir le *Formulaire d'évaluation provisoire à six mois de l'issue du traitement* pour les patients tuberculeux ayant commencé leur traitement au 1<sup>er</sup> trimestre d'une année (du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars), à partir du 1<sup>er</sup> janvier de l'année suivante.

#### 18.4.7 Rapport annuel sur les résultats des traitements de catégorie IV chez les cas confirmés de TB-MR (formulaire 07)

Ce rapport est préparé par l'unité centrale et fait apparaître le résultat final du traitement par année depuis le début du traitement. Tous les patients sont classés en fonction de l'utilisation antérieure d'antituberculeux (aucun, uniquement des agents de première intention, aussi des agents de seconde intention). Le cas échéant, les résultats des patients atteints de TB-UR peuvent être ajoutés. Toutes les données peuvent être tirées des fiches de traitement et du Registre de la catégorie IV. Le formulaire 07 est le premier formulaire rempli 24 mois après que le dernier patient de la cohorte ait commencé son traitement. La plupart des patients auront achevé leur traitement au bout de 24 mois, ce qui permet une évaluation préliminaire des taux de guérison. Quelques patients pouvant encore être traités au-delà de 24 mois, il faut remplir encore une fois le formulaire après 36 mois. Cette évaluation à 36 mois est considérée comme le résultat final.

## **18.5 Prise en compte des patients en attente de traitement qui n'ont pas répondu à un traitement de catégorie II par le passé**

Lorsque le traitement de catégorie IV est instauré, il peut y avoir un important groupe de patients qui continue d'avoir des frottis positifs après un traitement de catégorie II supervisé au cours des années précédentes. Il peut aussi y avoir des patients qui ont reçu plusieurs traitements qui se sont soldés par des échecs, qui sont considérés comme incurables par le personnel médical ou qui vivent avec une TB active sans traitement ou avec un traitement inadéquat pendant une certaine période. Quand ils préparent le traitement de catégorie IV, les programmes de lutte antituberculeuse doivent établir une liste de ces patients. Lorsque le traitement de catégorie IV devient disponible, les cas chroniques pour lesquels il existe des preuves d'une TB active doivent suivre le protocole pour l'instauration du traitement de IV, et idéalement subir des DST initialement pour confirmer la TB-MR.

Le nombre de patients en attente de traitement de catégorie IV doit être estimé dans tous les programmes puisque cela facilitera la planification des besoins de médicaments et d'autres ressources. À mesure que progresse le programme de traitement de catégorie IV, la liste de cas chronique devrait diminuer et finir par ne comprendre que des patients qui n'ont pas répondu au traitement de catégorie IV.

## **18.6 Assurance-qualité du système d'enregistrement et de notification**

Pour que le système d'information sur la TB pharmacorésistante fonctionne bien, une formation et une supervision adéquates sont nécessaires. Le personnel doit avoir les connaissances de base du système d'information DOTS et recevoir une formation supplémentaire sur les formulaires de la catégorie IV.

Des visites régulières de supervision par une unité centrale aux unités utilisant le système d'information sont fondamentales pour maintenir la bonne qualité de l'information. Des rencontres régulières avec le personnel de différents niveaux peuvent aussi être très utiles pour mettre à jour l'information.

La personne responsable de la gestion de la catégorie IV doit comparer régulièrement (au moins une fois par semaine) le Registre de la catégorie IV avec le registre des résultats des DST dans tous les laboratoires effectuant des DST pour s'assurer que tous les patients chez lesquels on a diagnostiqué une TB-MR commencent un traitement de catégorie IV. L'inclusion des patients atteints de TB-MR du registre de laboratoire doit tenir compte de la qualité des DST effectués dans le laboratoire. Les patients ayant reçu un diagnostic de TB-MR dans les laboratoires n'ayant pas d'assurance-qualité adéquate (dans de nombreux laboratoires privés, la qualité des DST est totalement inconnue) ne doivent pas être inscrits au registre de laboratoire pour les cultures et les

DST (formulaire 04) tant que les résultats de leurs DST n'ont pas été confirmés par un laboratoire qualifié.

### 18.7 Systèmes informatisés

Tous les formulaires peuvent être remplis à la main. Toutefois, un système électronique est hautement souhaitable, car cela favorise une meilleure qualité des données et facilite l'analyse de celles-ci. Cela élimine aussi la nécessité de transcrire et de répéter la saisie dans différents formulaires. Les données des patients peuvent être saisies dans un format semblable à celui de la fiche de traitement de catégorie IV, et les listes semblables à celles du Registre de la catégorie IV peuvent ensuite être générées. Des impressions de la liste peuvent être comparées avec le Registre de la catégorie IV rempli à la main pour s'assurer de l'exhaustivité du système. La base de données corrigée peut être ensuite utilisée pour générer les rapports trimestriels et annuels.

Même si un système informatisé est en place, un Registre de la catégorie IV doit être rempli à la main puisque c'est la seule façon de voir les corrections.

### 18.8 Règlement sanitaire international (RSI)

Le RSI (2005) est entré en vigueur le 15 juin 2007 et lie légalement tous les états membres de l'OMS. L'objet et la portée du RSI « consistent à prévenir la propagation internationale des maladies, à s'en protéger, à la maîtriser et à y réagir par une action de santé publique proportionnée et limitée aux risques qu'elle présente pour la santé publique, en évitant de créer des entraves inutiles au trafic et au commerce internationaux ». La portée des maladies couvertes est extrêmement large, mais elle peut inclure la TB pharmacorésistante. Pour plus d'information sur le RSI (2005), voir le site Web de l'OMS : <http://www.who.int/csr/ihr/fr/index.html>.

### Références

1. *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, troisième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313) (avec révision en 2005).
2. *Management of tuberculosis: training for district TB coordinators*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.347a-n).
3. *Management of tuberculosis: training for district TB coordinators. How to organize training for district TB coordinators*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.353).
4. Enarson DA *et al.* *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*, 5th ed. Paris, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 2000.
5. *Formulaires et registres d'enregistrement et de notification des cas de tuberculose - version 2006*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.373).

## CHAPITRE 19

# Prise en charge des TB pharmacorésistantes au moyen de soins axés sur le patient

19.1 Objectifs du chapitre	188
19.2 Considérations générales	188
19.3 Comprendre les soins axés sur le patient	189
19.4 Respect de la dignité dès le premier jour	189
19.5 Rôle d'intervenants du personnel, pairs appuyant les patients	190
19.6 Communiquer la « guérison »	191
19.7 Isolement forcé et respect des droits de l'homme	192
19.8 Société civile	192
19.9 Conclusion	193

### 19.1 Objectifs du chapitre

Tout patient chez lequel on suspecte ou diagnostique une TB pharmacorésistante doit recevoir des soins de haute qualité axés sur le patient, tel que souligné dans les normes internationales pour le traitement de la tuberculose (*International standards for tuberculosis care (1)*) et la Charte des patients pour les soins de la tuberculose (2). Cette nouvelle approche identifie certains droits et responsabilités tant pour les prestataires de soins que pour les patients, et favorise une collaboration mutuelle pour parvenir à une guérison en toute dignité. Ce chapitre donne des conseils pour l'établissement de ce « partenariat » envers une cause commune.

### 19.2 Considérations générales

La prise en charge programmatique de la TB-MR est extrêmement difficile, même dans les meilleures circonstances, et exige des efforts considérables d'une équipe de prestataires de soins et du patient en vue d'obtenir un résultat positif. Le traitement long et compliqué et les effets indésirables souvent difficiles nécessitent un engagement mutuel pour aller au bout du processus, ce que favorise un environnement de respect et de considération mutuels. Certaines étapes essentielles doivent être suivies pour s'assurer de créer un tel environnement, et quelques-unes d'entre elles nécessitent de changer les attitudes, les perceptions et les comportements tandis que d'autres peuvent exiger d'améliorer les pratiques de prise en charge et les systèmes de prestation des services.

### 19.3 Comprendre les soins axés sur le patient

Tous les agents de santé participant à la prise en charge de la TB pharmacorésistante doivent connaître les normes internationales et la Charte des patients. Ces documents doivent être disponibles dans la langue locale, et le personnel doit prendre connaissance de leur contenu dans le cadre de leur formation continue. Des documents de formation peuvent être obtenus sur demande auprès de l'OMS, de la Tuberculosis Coalition for Technical Assistance et du World Care Council, et une aide technique peut aussi être offerte. Une compréhension des soins axés sur le patient établit la base nécessaire pour bâtir de meilleures relations entre le patient et le prestataire de soins et peut contribuer à améliorer l'observance du traitement, à réduire le stigmate et à améliorer l'issue du traitement. Elle montre aussi à la communauté efficace plus large que la TB pharmacorésistante peut être soignée dans un cadre de travail digne caractérisé par un respect mutuel, ce qui facilite le dépistage des cas et la participation de la communauté.

### 19.4 Respect de la dignité dès le premier jour

Les personnes chez lesquelles on suspecte une TB pharmacorésistante doivent amorcer un parcours potentiellement long vers la guérison d'une façon qui favorise leur participation volontaire. Dès la première consultation ou le premier examen, le patient doit comprendre qu'il est innocent et qu'il n'est pas responsable de la résistance des bactéries à certains médicaments. Faire preuve dès le début de solidarité et de compassion plutôt que de formuler des reproches initiera le processus de façon « saine », dont le patient se souviendra au cours des nombreux mois de traitement qui suivront.

Pour faire évoluer cette expression initiale de respect en un outil de gestion programmatique durable, il faut remettre au patient dès la première consultation un exemplaire de la version courte de la Charte des patients dans sa langue maternelle. Cette charte souligne les droits et les responsabilités des patients, et sa distribution aidera le prestataire de soins à éduquer le patient sur la maladie et le traitement comme base pour atteindre les résultats finaux. C'est un élément essentiel de la Stratégie Halte à la tuberculose (composante cinq : donner aux tuberculeux et aux communautés la capacité d'agir).

L'impact socio-économique des aspects physiques de la TB et de son traitement à long terme peut être extrêmement difficile pour les patients et leur famille. À l'instauration du traitement, il convient d'évaluer les moyens et les ressources financières du patient dans le but d'aider ceux qui sont dans le besoin. Si les colis de nourriture et les bons de transport peuvent être utiles pour soulager certaines des difficultés, offrir un revenu minimal à tous les patients peut être un investissement valable pour assurer l'observance et la participation volontaire.

Dans les situations où le gouvernement ou le programme exige de nombreux mois d'isolement, l'aide financière au patient et à sa famille par le biais

d'une « allocation de subsistance » minimale serait non seulement une étape proactive dans le cadre d'une approche des soins axés sur le patient et un incitatif efficace, mais aussi un signe clair de respect de la dignité humaine.

## **19.5 Rôle d'intervenants du personnel, pairs appuyant les patients**

Les programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante doivent désigner un membre du personnel qui servira de coordonnateur pour l'établissement des soins axés sur le patient et l'identification de plusieurs patients à qui l'on pourrait montrer des façons d'encourager leurs pairs à adopter cette nouvelle approche. Cela constitue le travail préparatoire pour la création au sein de l'établissement clinique d'un réseau social qui pourrait jouer un rôle essentiel pour favoriser l'observance et réduire les abandons du traitement. Par un travail d'équipe, le prestataire de soins et le patient peuvent favoriser une plus grande participation et un esprit de collaboration et agir de façon innovatrice en vue de réduire le stigmate. Cette relation dynamique encourage l'obtention du soutien de la communauté et des autorités pour rehausser les normes de soins.

La composante des ressources humaines, en particulier celle des agents de santé, constitue un aspect important de l'approche axée sur le patient et un facteur essentiel pour l'obtention d'une réponse favorable au traitement. Il convient de former adéquatement les agents de santé communautaires sur la communication et les interactions « positives » avec les patients et leur famille. Les attitudes et les compétences interpersonnelles des agents de santé sont des outils permettant d'obtenir de meilleurs résultats, puisque les patients mécontents de la façon dont ils sont traités sur le plan humain abandonnent leur traitement et que cela se répercute sur la communauté concernée plus large. De plus, chez les patients de nombreux pays, il est généralement admis que le stigmate, au même titre que l'eau, s'écoule vers le bas et non vers le haut. Les agents de santé peuvent donc jouer un rôle prépondérant pour réduire le stigmate s'ils tiennent compte dans la façon dont ils envisagent la relation patient–praticien des défis auxquels chacun est confronté et qu'ils considèrent le processus de guérison de la TB pharmacorésistante comme un effort commun.

Offrir un soutien social sur le terrain aux patients et à leur famille par le biais de conseils dispensés par des pairs s'est avéré très efficace dans la maîtrise de la TB dans plusieurs communautés, et c'est un élément essentiel de l'augmentation de la réponse au VIH. Les programmes de lutte contre la TB MR doivent établir une composante étendue qui identifie un patient guéri (« champion communautaire ») et lui fournit une formation et un emploi comme défenseur de ses pairs. Celui-ci offre un soutien, explique le traitement et communique avec ses pairs recevant un traitement. Ces « conseillers-champions » suivent chaque patient depuis le diagnostic jusqu'à la guérison et agissent à la fois comme « amis » et éducateur. Du point de vue du patient, avoir accès à ce

compagnon réduit considérablement le fardeau psychologique du traitement de longue durée. Le rôle de « champions locaux de la TB-MR » étant professionnalisé, il permet aussi de lutter contre le stigmatisme systématique associé à la TB que perçoivent de nombreux patients. Des modules et des documents de formation pour le développement et la mise en place des services de conseillers auprès des pairs sont offerts par le World Care Council et le groupe de travail sur la TB-MR du partenariat Halte à la tuberculose.

### **19.6 Communiquer la « guérison »**

Bien que la mise en place de soins de haute qualité axés sur le patient, tel que souligné dans les normes internationales, nécessite souvent des ressources afin d'accroître l'infrastructure et les services programmatiques, une partie du processus requiert uniquement des ajustements dans les attitudes et le langage des prestataires de soins. Les programmes qui cherchent à lutter contre la TB pharmacorésistante doivent prendre conscience de la résistance humaine fondamentale au contrôle. Bien que le terme de « maîtrise/contrôle de la tuberculose » soit toujours utilisé par de nombreux prestataires de soins, les personnes atteintes de cette maladie sont plus réceptives et acceptent mieux leurs responsabilités si l'on utilise le terme « soins de la TB ». Ce changement terminologique, qui semble de faible envergure, a un effet considérable chez les personnes qui luttent pour « remporter » le défi d'un traitement long et difficile. Le terme « prévention » est aussi considéré comme plus convivial pour les familles et les communautés, et encourage leur participation au soutien des patients et du programme.

Les programmes doivent adopter des méthodes par lesquelles ils « communiquent avec » les patients et leur famille, plutôt que de « s'adresser » à eux, de façon à établir un partenariat positif en vue du succès du traitement. Chez les patients ayant un niveau d'éducation limité, il faut faire l'effort d'offrir des soutiens auditifs ou visuels (p. ex., de l'information présentée sous forme de cassettes ou des illustrations graphiques). Le personnel agissant à titre de coordonnateur des soins axés sur les patients et les défenseurs des pairs peuvent aussi jouer un rôle important en tant que « communicateurs ».

Pendant toutes les phases des soins, les patients doivent recevoir de l'information appropriée et compréhensible sur la maladie et son traitement. Un patient informé peut mieux aider les agents de santé à administrer le traitement. Des groupes d'entraide, des champions et des agents de santé formés peuvent offrir des séances d'information pour éduquer les patients et favoriser la détection des facteurs de risque d'abandon du traitement (p. ex., comprendre les effets indésirables) et d'autres signaux d'alarme qui peuvent influencer l'issue du traitement. Ces séances de discussion doivent être des communications dans les deux sens, avec des décisions mutuelles sur les interventions en cas de problème, par exemple sur la façon de gérer les effets médicamenteux indésirables.



## 19.7 Isolement forcé et respect des droits de l'homme

La prise en charge des TB pharmacorésistantes, qui peuvent être une menace pour la santé publique, doit être équilibrée en termes de droits de l'homme et de dignité du patient. Se basant sur les principes de Syracuse (3), l'OMS stipule que l'isolement forcé des personnes atteintes de TB pharmacorésistante doit être utilisé uniquement en dernier ressort, lorsque tous les autres moyens ont échoué, et ce, à titre de mesure temporaire.

Les autorités sanitaires et les prestataires de soins qui choisissent la mesure extrême du traitement involontaire ne devraient le faire que s'ils sont en mesure d'assurer que cela se fait de façon transparente et responsable. Si l'on peut prouver, au moyen d'une analyse basée sur des données probantes, que l'isolement forcé est temporairement nécessaire, les patients doivent recevoir des soins de haute qualité comprennent, notamment, l'accès libre aux antituberculeux de deuxième intention, au soutien de laboratoire (y compris des DST efficaces) et un soutien social, et doivent être traités avec respect et dignité. Ils doivent être clairement informés, dans leur propre langue, des décisions et de leurs implications ainsi que de leurs droits et responsabilités, tel que souligné dans la Charte des patients, en présence d'un défenseur des pairs ou d'un membre de leur famille.

La peur de l'isolement forcé sans considération pour la dignité du patient crée une perception négative de la lutte antituberculeuse au sein de la communauté touchée, décourage les gens de subir des tests de dépistage de la tuberculose et fait naître un stigmate lié à la maladie. Si les conditions d'isolement sont associées à une punition, les efforts pour arrêter la transmission de la maladie seront plus difficiles.

Il peut être déterminé que certaines restrictions des libertés sont nécessaires, en fonction de chaque cas, mais ces restrictions ne doivent être prescrites que si la situation clinique ne l'impose, et l'information doit être communiquée de façon claire et compréhensible au patient, en présence d'un défenseur des pairs ou d'un membre de la famille. Le programme doit accepter que soit effectuée une surveillance indépendante à titre de moyen de rassurer les familles et la communauté du respect des droits de l'homme. Dans le cas extrême de la TB-UR, lorsque la guérison n'est plus possible, les programmes doivent prendre des mesures supplémentaires pour s'assurer que les soins palliatifs sont particulièrement axés sur les patients et que des mesures supplémentaires de soutien social sont offertes aux patients et à leur famille. Même si la lutte anti-infectieuse reste essentielle et que l'isolement pourrait être nécessaire, favoriser un contact humain compassionnel supplémentaire donne au patient et à sa famille la dignité nécessaire pour mieux faire face à la réalité. Pour plus d'information sur les droits de l'homme et des patients, voir annexe 4.

## 19.8 Société civile

La participation de la société civile (à savoir les groupes d'entraide, les organisa-

tions non gouvernementales, les organisations communautaires ou religieuses) à différents aspects de la prise en charge programmatique de la TB pharmacorésistante est fortement recommandée. Ces organismes peuvent aider le programme par diverses actions importantes, notamment des services de soutien social, le dépistage des cas, les campagnes de prévention et la recherche de ressources pour les services locaux. La TB pharmacorésistante étant un problème qui touche la communauté, accepter la participation des organismes civils et établir des relations de travail avec ces organismes peuvent non seulement apporter de nouvelles ressources pour affronter le problème, mais aussi établir un lien entre le patient et le prestataire de soins (voir aussi au chapitre 12).

### 19.9 Conclusion

Le succès de la prise en charge des TB pharmacorésistantes exige de mettre le patient au centre d'un programme de soins complet lui permettant d'exercer ses droits. Il peut ainsi prendre ses responsabilités et jouer un rôle actif dans le succès de son traitement. Le processus d'adoption d'une approche thérapeutique axée sur le patient est essentiel aux bonnes pratiques de gestion programmatique et à l'augmentation de la réponse à la menace croissance que représente la TB pharmacorésistante.

### Références

1. *International standards for tuberculosis care*. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006 (disponible à l'adresse <http://www.worldcarecouncil.org/pdf/PatientsCharteFR2006.pdf>; consulté en mai 2008).
2. *Charte des patients pour les soins de la tuberculose*. Genève, Conseil mondial de soins, 2006 (disponible à l'adresse <http://www.worldcarecouncil.org/pdf/PatientsCharteFR2006.pdf>; consulté en mai 2008).
3. *Principes de Syracuse concernant les dispositions du Pacte international relatif aux droits civils et politiques qui autorisent des restrictions ou des dérogations*. New York, Conseil économique et social des Nations Unies, 1985; disponible à l'adresse <http://www1.umn.edu/humanrts/instrree/siracusaprinciples.html>; consulté en mai 2008).



# Annexes



## ANNEXE 1

# Fiches d'information sur les médicaments

Adapté de *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*. San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

L'annexe 1 liste les formes galéniques les plus courantes des antituberculeux, les préparations effectivement utilisées pouvant dépendre du fabricant.

AMIKACINE (AM)	
CLASSE DE MÉDICAMENT : AMINOGLYCOSIDES	
<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<b>Bactéricide</b> : les aminoglycosides inhibent la synthèse protéique par perturbation de la fonction ribosomale; ils sont moins efficaces dans les environnements intracellulaires acides; il semble que les polypeptides inhibent la translocation du peptidyle-ARNt et l'amorçage de la synthèse protéique; les aminoglycosides ne sont pas métabolisés au niveau du foie et sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.
<b>Préparation et posologie</b>	Sulfate d'amikacine, solution incolore à 250 mg/ml (ampoules de 2 ou 4 ml) et à 50 mg/ml (ampoules de 2 ml). La dose optimale est de 15 à 20 mg/kg de poids corporel, soit habituellement 750 mg à 1 g administrés quotidiennement ou 5 à 6 jours par semaine, sous forme d'injection intramusculaire profonde. La rotation des sites d'injection permet d'éviter une gêne locale. En cas de nécessité, il est possible d'administrer la même dose totale de ce médicament 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien, en surveillant de près l'apparition d'éventuels effets indésirables.
<b>Entreposage</b>	La solution est stable à la température ambiante (15–25 °C); les solutions diluées sont stables à la température ambiante pendant 3 jours au moins ou au réfrigérateur pendant 60 jours au moins.
<b>Absorption par voie orale</b>	L'absorption par voie orale est quasi-inexistante. L'absorption par voie intramusculaire peut être différée si l'on utilise régulièrement le même site d'injection.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Pénètre uniquement dans les méninges en présence d'inflammation.

## AMIKACINE (AM)

### CLASSE DE MÉDICAMENT : AMINOGLYCOSIDES

**Situations particulières** **Grossesse/allaitement** : classe de sécurité D. Aucun lien signalé entre l'utilisation d'A et des anomalies congénitales. Aucun effet ototoxique signalé résultant d'une exposition in utero à l'amikacine. Néanmoins, il est bien connu qu'une exposition du fœtus à d'autres aminoglycosides (kanamycine et streptomycine) peut être toxique pour le huitième nerf crânien et cet effet pourrait éventuellement aussi être associé à l'amikacine. L'amikacine n'a été retrouvée qu'à l'état de traces chez certains nourrissons nourris au sein. Compte tenu de la faible absorption des aminoglycosides, on ne devrait pas observer de toxicité systémique, mais une modification de la flore intestinale normale peut se produire chez les enfants nourris au sein.

**Affection rénale** : utiliser ce médicament avec précaution. Chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, il convient de surveiller la concentration du produit. Un ajustement de l'intervalle d'administration (12 à 15 mg/kg 2 ou 3 fois par semaine) est recommandé lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min ou que le patient est sous hémodialyse.

**Affection hépatique** : la concentration de médicament n'est pas modifiée par la présence d'une affection hépatique (sauf dans les cas de cirrhose alcoolique avec ascite où le volume de distribution est plus important). L'amikacine est présumée sans risque chez les patients atteints d'une pathologie hépatique sévère. À utiliser néanmoins avec précautions dans cette situation, les atteintes hépatiques de certains patients pouvant rapidement évoluer vers un syndrome hépatorénal

### Effets indésirables

**Fréquents** : douleurs au point d'injection, protéinurie, troubles hydro électrolytiques (notamment hypokaliémie et hypomagnésémie).

**Occasionnels** : ototoxicité cochléaire (perte auditive, relation dose/effet avec les concentrations cumulées et les pics de concentration, risque accru en cas d'insuffisance rénale, potentiellement irréversible), néphrotoxicité (relation dose/effet avec les concentrations cumulées et les pics de concentration, risque accru en cas d'insuffisance rénale, souvent irréversible), neuropathie périphérique, éruption cutanée, toxicité vestibulaire (nausées, vomissements, vertiges, ataxie, nystagmus, éosinophilie).

Ototoxicité potentialisée par certains diurétiques (en particulier les diurétiques de l'anse), l'âge avancé et l'utilisation prolongée. Amplification potentielle de l'effet non dépolarisant des myorelaxants. Antagonisme *in vitro* avec les pénicillines.

<b>AMIKACINE (AM)</b>	
<b>CLASSE DE MÉDICAMENT : AMINOGLYCOSIDES</b>	
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p><b>Diurétiques de l'anse</b> (bumétanide, furosémide, acide étacrynique, torasémide). La coadministration d'aminoglycosides et de diurétiques de l'anse est susceptible d'avoir un effet toxique additif ou synergique sur l'audition. Il semble que l'ototoxicité soit dose-dépendante et augmente en présence d'un dysfonctionnement rénal. Des cas d'ototoxicité irréversible ont été rapportés. L'administration concomitante de ces médicaments est donc à éviter, faute de quoi il faut ajuster avec précautions la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale et surveiller de près l'ototoxicité.</p> <p><b>Myorelaxants non-dépolarisants</b> (atracurium, pancuronium, tubocurarine, triéthiodure de gallamine); risque d'amplification de l'action des myorelaxants non-dépolarisants pouvant entraîner une dépression respiratoire. Agents néphrotoxiques (amphotéricine B, foscarnet, cidofovir); néphrotoxicité additive.</p> <p><b>Pénicillines</b> : inactivation <i>in vitro</i> (possible). Ne pas mélanger les médicaments avant l'administration.</p>
<b>Contre-indications</b>	Grossesse (surdités congénitales observées suite à la coadministration de streptomycine et de kanamycine pendant la grossesse). Hypersensibilité aux aminoglycosides. Prudence en cas d'affection rénale ou hépatique, de troubles vestibulaires ou de déficit auditif.
<b>Surveillance</b>	Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (jeunes sans comorbidité), plus fréquemment chez ceux à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH-positives ou atteintes d'insuffisance rénale). Si le taux de potassium est bas, contrôler les taux de magnésium et de calcium. Procéder à un examen audiométrique de référence et à une surveillance mensuelle de ces paramètres chez les patients à haut risque. En cas de déséquilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– problèmes d'audition, vertiges ou troubles de l'équilibre</li> <li>– éruption cutanée ou enflure du visage</li> <li>– difficultés respiratoires</li> <li>– diminution de la quantité des urines</li> <li>– enflure, douleur ou rougeur au niveau du site d'injection</li> <li>– contractions fasciculaires des muscles ou faiblesse musculaire.</li> </ul>



## CAPRÉOMYCINE (CM)

### CLASSE DE MÉDICAMENT : POLYPEPTIDE CYCLIQUE

<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<p><b>Bactéricide</b> : la capréomycine possède une structure chimique différente de celle des aminoglycosides, mais le mécanisme métabolique antibactérien est semblable. Il semble que les polypeptides inhibent la translocation du peptidyle-ARNt et l'amorçage de la synthèse protéique. Pas de résistance croisée avec les aminoglycosides. La capréomycine est excrétée à raison de 50 à 60 % par filtration glomérulaire et en faible quantité par voie biliaire.</p>
<b>Préparation et posologie</b>	<p>Pour les injections intramusculaires, le sulfate de capréomycine est fourni sous forme de poudre blanche stérile dans des ampoules scellées contenant chacune 1000 unités, soit approximativement 1 g de capréomycine base. Le contenu de cette ampoule doit être dissous dans 2 ml de solution aqueuse à 0,9 % de chlorure de sodium. Prévoir 2 à 3 minutes pour obtenir une dissolution complète.</p> <p>Posologie : 15 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. La posologie habituelle est une dose quotidienne unique de 1 g. En cas de nécessité, il est possible d'administrer la même dose totale de ce médicament 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien, en surveillant de près l'apparition d'éventuels effets indésirables.</p>
<b>Entreposage</b>	La solution de capréomycine reconstituée peut être entreposée au réfrigérateur pendant 24 h au plus avant usage.
<b>Absorption par voie orale</b>	L'absorption par voie orale est quasi-inexistante. L'absorption par voie intramusculaire peut être différée si l'on utilise régulièrement le même site d'injection.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Pénètre uniquement les méninges en présence d'inflammation.
<b>Situations particulières</b>	<p><b>Grossesse/allaitement</b> : l'ototoxicité signalée chez l'adulte serait plus faible pour la capréomycine que pour les aminoglycosides; on ne sait pas si ces données peuvent être transposées à l'oreille fœtale en développement. Les études chez l'animal de catégorie C font apparaître un effet tératogène (« côtes ondulées » lorsque la capréomycine est administrée à raison de 3,5 fois la dose humaine). Ce médicament à éviter pendant la grossesse. La concentration qu'il peut atteindre dans le lait humain n'est pas connue.</p> <p><b>Affection rénale</b> : utiliser ce médicament avec prudence. Les concentrations de capréomycine sont à surveiller en cas de troubles de la fonction rénale. Un ajustement de l'intervalle posologique est recommandé (12–15 mg/kg 2 à 3 fois par semaine) lorsque la clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min ou que le patient est sous hémodialyse.</p>

**CAPRÉOMYCINE (CM)****CLASSE DE MÉDICAMENT : POLYPEPTIDE CYCLIQUE**

<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Fréquents</b> : néphrotoxicité (20 à 25 % des cas), dysfonctionnement tubulaire rénal, azotémie, protéinurie, urticaire ou éruption macro-papuleuse.</p> <p><b>Occasionnels</b> : ototoxicité (vestibulaire &gt; auditive), anomalies électrolytiques (baisse du taux de calcium, de magnésium ou de potassium dans le sang), douleurs, induration ou abcès stérile au point d'injection.</p>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p>Éviter l'administration en concomitance avec des myorelaxants non dépolarisants. Si l'administration concomitante d'un tel agent est vraiment nécessaire, ajuster très progressivement la posologie de l'agent myorelaxant non dépolarisant et surveiller étroitement la fonction neuromusculaire. Bien qu'on ne dispose d'aucun signalement de ce type pour la capréomycine, des blocages neuromusculaires ont été rapportés pour d'autres antibiotiques de type polypeptidique administrés en même temps que des myorelaxants non dépolarisants. Éviter la coadministration d'autres agents néphrotoxiques ou ototoxiques en raison du risque d'effet additif.</p>
<b>Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité à la capréomycine. Très grande prudence en cas d'insuffisance rénale ou de déficit auditif préexistant.</p>
<b>Surveillance</b>	<p>Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (jeunes sans comorbidité), plus fréquemment chez ceux à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH-positives ou atteintes d'insuffisance rénale). Si le taux de potassium est bas, contrôler également les taux de magnésium et de calcium. Les troubles électrolytiques sont plus fréquents chez les patients sous capréomycine qu'avec les autres agents injectables. Procéder à un examen audiométrique de référence et à une surveillance mensuelle chez les patients à haut risque. En cas de troubles de l'équilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.</p>
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– éruption cutanée</li> <li>– diminution de la quantité des urines</li> <li>– fièvre ou tremblements</li> <li>– difficultés respiratoires</li> <li>– saignements ou hématomes</li> <li>– faiblesse musculaire</li> <li>– problèmes d'audition, vertiges ou troubles de l'équilibre</li> <li>– douleur ou tuméfaction au niveau du site d'injection intramusculaire</li> </ul>

CIPROFLOXACINE (CFX)	
CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES	
<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<p><b>Bactéricide</b> : la ciprofloxacine agit par inhibition de la sous-unité A de l'ADN gyrase (topoisomérase), indispensable à la reproduction de l'ADN bactérien. Ce médicament ne présente aucune résistance croisée avec d'autres antituberculeux, mais on observe une résistance croisée presque totale entre l'ofloxacine et la ciprofloxacine et une forte résistance croisée <i>in vitro</i> avec la moxifloxacine et la gatifloxacine. La ciprofloxacine est éliminée principalement par excrétion urinaire, mais la clairance non rénale peut représenter environ un tiers de l'élimination et fait intervenir le métabolisme hépatique, l'excrétion par voie biliaire et éventuellement la sécrétion transminale à travers la muqueuse intestinale.</p>
<b>Préparation et posologie</b>	<p>Comprimés (250, 500 et 1000 mg). Ampoules (20 et 40 ml) ou contenants souples (200 et 400 ml) contenant des solutions aqueuses ou à 5 % de dextrose pour traitement de catégorie IV, équivalentes respectivement à 200 ou 400 g du produit. Posologie habituelle : 1000 à 1500 mg/jour.</p>
<b>Entreposage</b>	<p>Température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.</p>
<b>Absorption par voie orale</b>	<p>Médicament bien absorbé par voie orale (70 à 85 %) au niveau du tractus gastro-intestinal et pouvant être pris pendant un repas ou à jeun. Ne pas l'administrer dans les 2 heures suivant l'ingestion de produits laitiers, d'antiacides ou d'autres médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, zinc, vitamines, didanosine, sucralfate).</p>
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	<p>Abondante distribution dans la plupart des fluides corporels et des tissus : les concentrations de ciprofloxacine atteignent des niveaux élevés dans les reins, la vésicule biliaire, les voies gynécologiques, le foie, les poumons, le tissu prostatique, les phagocytes, l'urine, les expectorations, la bile, la peau, les graisses, les muscles, les os et le cartilage. La pénétration dans le LCR est de 5 à 10 % et atteint 50 à 90 % dans les méninges en présence d'inflammation.</p>
<b>Situations particulières</b>	<p><b>Grossesse/allaitement</b> : classe de sécurité C. Les concentrations de ciprofloxacine dans le fluide amniotique et dans le lait maternel sont presque aussi élevées que dans le sérum. L'administration de fluoroquinolones n'est pas recommandée pendant l'allaitement compte tenu du risque d'arthropathie. Les données obtenues chez l'animal mettent en évidence l'apparition d'une arthropathie chez les jeunes, accompagnée d'une érosion du cartilage articulaire.</p> <p><b>Affection rénale</b> : Les doses de ciprofloxacine doivent être diminuées chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est &lt; 30 ml/min, la posologie recommandée est de 1000 à 1500 mg 3 fois par semaine.</p>

**CIPROFLOXACINE (CFX)****CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

<b>Effets indésirables</b>	<p>La ciprofloxacine est généralement bien tolérée.</p> <p><b>Occasionnels</b> : intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation et vertiges.</p> <p><b>Rares</b> : réactions allergiques; diarrhée; photosensibilité; augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique (TFH); rupture tendineuse, neuropathie périphérique.</p>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p><b>Sucralfate</b> : diminution de l'absorption des fluoroquinolones du fait de la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.</p> <p><b>Antiacides</b> (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine); leur liaison aux antibiotiques de type fluoroquinolone est responsable d'une moindre absorption de ces médicaments et d'une perte d'efficacité thérapeutique.</p> <p><b>Probénécide</b> : interfère avec la sécrétion tubulaire rénale de la ciprofloxacine. Cette interaction peut provoquer une augmentation de 50 % de la concentration sérique de cet antituberculeux.</p> <p><b>Lait ou produits laitiers</b> : baisse de 36 à 47 % de l'absorption gastro intestinale de la ciprofloxacine.</p> <p><b>Vitamines et minéraux</b> contenant des cations divalents et trivalents (p. ex., fer ou zinc) : formation de complexes fluoroquinolone-ion, d'où une moindre absorption des fluoroquinolones.</p> <p><b>Mexilétine</b> : les fluoroquinolones sont susceptibles d'inhiber l'activité de l'enzyme cytochrome P450 1A2, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de mexilétine.</p> <p><b>Warfarine</b> : cas signalés de renforcement de l'effet anticoagulant de la warfarine par la ciprofloxacine.</p>
<b>Contre-indications</b>	Grossesse, intolérance aux fluoroquinolones.
<b>Surveillance</b>	Aucune exigence spécifique de surveillance par des examens biologiques.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– douleur, enflure ou déchirement d'un tendon, ou encore douleur musculaire ou articulaire</li> <li>– éruption cutanée, urticaire, hématomes ou apparition de vésicules, difficultés respiratoires</li> <li>– diarrhée</li> <li>– jaunissement de la peau ou des yeux</li> <li>– anxiété, confusion ou vertiges</li> </ul>

<b>CLOFAZIMINE (CFZ)</b>	
<b>CLASSE DE MÉDICAMENT : DÉRIVÉ DE LA PHÉNAZINE</b>	
<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<p><b>Bactéricide</b> :contre <i>M. Leprae</i>, actif <i>in vitro</i> contre <i>M. tuberculosis</i>. L'efficacité clinique contre <i>M. tuberculosis</i> n'est pas bien établie.</p> <p>Il semble que la clofazimine se lie préférentiellement à l'ADN mycobactérien (principalement aux séquences de base contenant la guanine) et inhibe la réplication et le développement des mycobactéries. Ce médicament est excrété sous forme non absorbée dans les fèces ou éliminé par voie biliaire. L'excrétion urinaire est faible.</p>
<b>Préparation et posologie</b>	Gélules (50 et 100 mg)
<b>Entreposage</b>	Température < 30 °C, dans des contenants étanches à l'air.
<b>Absorption par voie orale</b>	De 20 à 70 % au niveau du tractus gastro-intestinal.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Large distribution dans les tissus adipeux, le système réticulo-endothélial et les macrophages. Fortes concentrations de clofazimine dans les ganglions lymphatiques mésentériques, le tissu adipeux, les glandes surrénales, le foie, les poumons, la vésicule biliaire, la bile et la rate.
<b>Situations particulières</b>	<p><b>Grossesse/allaitement</b> : classe de sécurité C. Des études chez l'animal ont mis en évidence une tératogénicité de ce produit (retard de l'ossification du crâne fœtal). La clofazimine traverse le placenta. Elle est excrétée dans le lait. Son utilisation n'est donc pas recommandée pendant la grossesse.</p> <p><b>Affection rénale</b> : dose habituelle.</p> <p>Affection hépatique : il convient d'envisager un ajustement de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave.</p>
<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquents</b> : ichtyose et sécheresse cutanée; coloration rose à brun-noir de la peau, de la cornée, de la rétine et des urines; anorexie et douleurs abdominales.
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p>Susceptible de diminuer le taux d'absorption de la rifampicine.</p> <p>La prise concomitante d'isoniazide fait augmenter la concentration de clofazimine dans le sérum et les urines et baisser la concentration de ce médicament dans la peau.</p> <p>L'ingestion de clofazimine avec du jus d'orange fait légèrement baisser la biodisponibilité de ce médicament.</p>
<b>Contre-indications</b>	Grossesse, insuffisance hépatique grave, hypersensibilité à la Cfz.
<b>Surveillance</b>	Aucune exigence spécifique de surveillance par des examens biologiques.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nausée et vomissements</li> <li>– douleurs ou sensations pénible au niveau de l'abdomen (provoquées par des dépôts cristallins et susceptibles de se manifester par un abdomen aigu)</li> </ul>

**CYCLOSÉRINE (CS) [ET TÉRIZIDONE (TRD)]****CLASSE DE MÉDICAMENT : ANALOGUES DE LA D-ALANINE**

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

**CYCLOSÉRINE (CS) [ET TÉRIZIDONE (TRD)]**

**CLASSE DE MÉDICAMENT : ANALOGUES DE LA D-ALANINE**

<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité à la cyclosérine Épilepsie Dépression, anxiété ou psychose sévère Insuffisance rénale sévère Consommation concomitante excessive d'alcool
<b>Surveillance</b>	Lorsque c'est possible, surveiller la concentration sérique du médicament pour déterminer une posologie optimale (ne pas administrer plus de 30 µg/ml).
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– crises épileptiques</li><li>– agitation ou trouble de la parole</li><li>– dépression ou pensées autodestructrices</li><li>– anxiété, confusion ou perte de mémoire</li><li>– modifications de la personnalité telles qu'apparition de comportements agressifs</li><li>– éruption cutanée ou urticaire</li><li>– céphalées</li></ul>

**ÉTHIONAMIDE (ETO)  
PROTIONAMIDE (PTO)**
**CLASSE DE MÉDICAMENT : GROUPE DES CARBOTHIONAMIDES, DÉRIVÉS DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE**

<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<p><b>Bactériostatique</b> : le mécanisme d'action des thionamides n'a pas été totalement élucidé, mais il semble que ces composés inhibent la synthèse de l'acide mycolique. Une résistance apparaît rapidement si ces médicaments sont utilisés seuls, et il existe une résistance croisée totale entre l'éthionamide et le protionamide (résistance croisée partielle avec la thioacétazone). L'éthionamide est en grande partie métabolisé, probablement au niveau du foie en sulfoxyde actif et en d'autres métabolites inactifs et moins de 1 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans les urines.</p>
<b>Préparation et posologie</b>	<p>L'éthionamide et le protionamide sont normalement administrés sous forme de comprimés contenant 125 mg ou 250 mg d'ingrédient actif. La dose quotidienne optimale maximum est de 15 à 20 mg/kg/j (1 g/j max.), ce qui représente habituellement de 500 à 750 mg.</p>
<b>Entreposage</b>	<p>Température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air.</p>
<b>Absorption par voie orale</b>	<p>L'absorption est de 100 %, néanmoins elle peut parfois varier de façon erratique sous l'effet de troubles gastro-intestinaux associés à ce type de médicament.</p>
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	<p>Large distribution dans les fluides et les tissus corporels, les concentrations atteintes dans le plasma et divers organes étant approximativement égales. Ce type de médicament est également présent dans le LCR à des concentrations notables.</p>
<b>Situations particulières</b>	<p><b>Grossesse/allaitement</b> : classe de sécurité C. Des études sur l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'éthionamide. Les nouveau-nés allaités par des mères sous éthionamide doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables.</p> <p><b>Affection rénale</b> : Les doses de thionamide doivent être légèrement modifiées chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est &lt; 30 ml/min, la posologie recommandée est de 250 à 500 mg/j.</p> <p><b>Affection hépatique</b> : les thionamides ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'une affection hépatique grave.</p> <p><b>Porphyrisme</b> : les éthionamides sont considérés comme dangereux pour les patients atteints de porphyrie, car il a été montré chez l'animal et dans des systèmes <i>in vitro</i> que ces médicaments pouvaient être porphyrinogènes.</p>



## ÉTHIONAMIDE (ETO) PROTIONAMIDE (PTO)

### CLASSE DE MÉDICAMENT : GROUPE DES CARBOTHIONAMIDES, DÉRIVÉS DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE

<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Fréquents</b> : intolérance gastro-intestinale sévère (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hypersalivation, goût métallique dans la bouche, stomatite, anorexie et perte de poids). Les effets indésirables gastro intestinaux semblent corrélés à la dose, 50 % environ des patients ne pouvant tolérer 1 g de médicament sous forme de dose unique. Ils peuvent être minimisés par une réduction de la posologie, une modification du moment de l'administration ou l'administration concomitante d'un antiémétique.</p> <p><b>Occasionnels</b> : réactions allergiques, troubles psychotiques (dépression notamment), somnolence, vertiges, agitation, céphalées et hypotension posturale. Neurotoxicité (il a été recommandé d'administrer de la pyridoxine pour prévenir ou soulager les effets neurotoxiques); augmentation transitoire de la bilirubine sérique; hépatite réversible (2 %), accompagnée d'un ictère; gynécomastie; irrégularité du rythme menstruel; arthralgies; leucopénie; hypothyroïdie, notamment en association avec le PAS.</p> <p><b>Rares</b> : cas rapportés de névrite périphérique, névrite optique, diplopie, vision brouillée et syndrome de type pellagre, réactions telles qu'éruption cutanée, photosensibilité, thrombopénie et purpura.</p>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p><b>Cyclosérine</b> : risque d'augmentation de l'incidence des effets médicamenteux neurotoxiques.</p> <p><b>Éthionamide</b> : il a été constaté que sa prise pouvait faire augmenter temporairement les concentrations sériques d'isoniazide. Les thionamides sont susceptibles de potentialiser les effets indésirables des autres antituberculeux administrés en même temps. Dans des cas de coadministration d'éthionamide et de cyclosérine, on a signalé en particulier l'apparition de convulsions. Il faut éviter une ingestion excessive d'éthanol en raison du risque d'effets psychotiques.</p> <p><b>PAS</b> : possibilité d'augmentation de l'hépatotoxicité, surveiller les enzymes hépatiques, risque d'hypothyroïdie en cas de coadministration.</p>
<b>Contre-indications</b>	<p>Les thionamides sont contre-indiqués en cas d'atteinte hépatique sévère et d'hypersensibilité à ces médicaments.</p>
<b>Surveillance</b>	<p>Il convient de procéder à des examens ophtalmologiques avant et régulièrement pendant le traitement. Il est également souhaitable de doser le glucose sanguin et d'évaluer la fonction thyroïdienne périodiquement. Les patients diabétiques doivent être tout particulièrement avertis du risque d'épisodes hypoglycémiques. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant et pendant le traitement par l'éthionamide.</p>
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– tout problème concernant les yeux : douleurs oculaires, vision brouillée, troubles de la vision ou de la vision des couleurs</li> <li>– engourdissement, picotements ou douleurs au niveau des mains ou des pieds</li> <li>– hématomes ou saignements inhabituels</li> <li>– modifications de la personnalité telles que dépression, confusion ou agressivité</li> <li>– jaunissement de la peau</li> <li>– coloration plus sombre des urines</li> <li>– nausées et vomissements</li> <li>– vertiges</li> </ul>

**GATIFLOXACINE (GFX)****CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<b>Bactéricide</b> : la gatifloxacin agit par inhibition de la sous-unité A de l'ADN gyrase (topoisomérase), essentielle à la reproduction de l'ADN bactérien. Son métabolisme est limité, et elle est excrétée pour une grande part sous forme inchangée dans les urines, la fraction sous forme de métabolites ne dépassant pas 1 %. Une faible quantité (5 %) est aussi excrétée sans modification avec les fèces.
<b>Préparation et posologie</b>	Comprimés (200 ou 400 mg), ampoules (20 ou 40 ml) ou contenants souples (200 ou 400 ml), renfermant des solutions aqueuses ou à 5 % de dextrose pour traitement de catégorie IV, équivalentes à 200 ou 400 mg. Posologie habituelle : 400 mg/j.
<b>Entreposage</b>	Température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.
<b>Absorption par voie orale</b>	La gatifloxacin est absorbée directement à partir du tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue de 96 %. Elle ne doit pas être administrée dans les 4 h suivant celle d'autres médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, zinc, vitamines, didanosine, sucralfate). Aucune interaction avec le lait ou le calcium.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Large distribution dans les fluides corporels, y compris le LCR. La pénétration dans les tissus est bonne et il semble qu'environ 20 % de la quantité ingérée soit liée aux protéines plasmatiques. La gatifloxacin traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel. Elle est également présente dans la bile. Les concentrations dans les tissus rénaux et pulmonaires dépassent celles atteintes dans le sérum.
<b>Situations particulières</b>	<b>Grossesse/allaitement</b> : classe de sécurité C. Les fluoroquinolones ne sont pas recommandées pendant l'allaitement en raison du risque d'arthropathie. Des études sur l'animal ont mis en évidence l'apparition d'une arthropathie chez des jeunes, avec érosion du cartilage articulaire. <b>Affection rénale</b> : Les doses de gatifloxacin doivent être réduites chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la posologie recommandée est de 400 mg 3 fois par semaine.
<b>Effets indésirables</b>	Généralement bien tolérée. <b>Occasionnels</b> : intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité, augmentation des tests de la fonction hépatique (TFH), rupture tendineuse (observation d'une incidence accrue de ce phénomène chez des hommes âgés recevant en même temps des corticostéroïdes).

## GATIFLOXACINE (GFX)

### CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES

<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p>La gatifloxacine étant susceptible d'allonger le temps de systole ventriculaire (intervalle QT), elle ne doit pas être administrée à des patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol). En outre, la prudence est conseillée lorsqu'on utilise la gatifloxacine en concomitance avec d'autres médicaments connus pour exercer un effet de ce type (p. ex., les antihistaminiques astémizole et terfénadine, le cisapride, l'érythromycine, la pentamidine, les phénothiazines ou les antidépresseurs tricycliques).</p> <p><b>Sucralfate</b> : diminution de l'absorption des fluoroquinolones du fait de la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.</p> <p><b>Antiacides</b> (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine) : l'antiacide se lie aux antituberculeux de type fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique.</p> <p><b>Probenélide</b> : ce médicament interfère avec la sécrétion tubulaire rénale de la gatifloxacine, ce qui peut entraîner une augmentation de 50 % de la concentration sérique de ce médicament.</p> <p><b>Vitamines et minéraux</b> contenant des cations divalents ou trivalents tels que les ions du fer ou du zinc; la formation de complexes fluoroquinolone-ion provoque une diminution de l'absorption des fluoroquinolones.</p> <p><b>Mexilétine</b> : les fluoroquinolones peuvent inhiber le cytochrome P450 1A2, d'où une augmentation de la concentration de mexilétine.</p> <p><b>Warfarine</b> : cas signalés d'amplification de l'effet anticoagulant de la warfarine par la gatifloxacine.</p>
<b>Contre-indications</b>	Grossesse, intolérance aux fluoroquinolones.
<b>Surveillance</b>	Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.</li> <li>– éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires</li> <li>– diarrhée</li> <li>– jaunissement de la peau ou des yeux</li> <li>– anxiété, confusion ou vertiges</li> </ul>

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

## KANAMYCINE (Km)

### CLASSE DE MÉDICAMENT : AMINOGLYCOSIDES

<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Fréquents</b> : douleur au point d'injection, insuffisance rénale (habituellement réversible).</p> <p><b>Occasionnels</b> : dommages vestibulaires et auditifs, habituellement irréversibles; prédisposition génétique possible (vérifier la présence d'antécédents familiaux d'ototoxicité liée aux aminoglycosides), néphrotoxicité (corrélation entre la dose et les concentrations cumulées ou de pointe, augmentation du risque d'insuffisance rénale, souvent irréversible), neuropathie périphérique, éruption cutanée. L'ototoxicité est potentialisée par certains diurétiques (en particulier les diurétiques de l'anse), un âge avancé et un usage prolongé. L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être accru.</p> <p>Pénicillines : antagonisme <i>in vitro</i>.</p>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p><b>Diurétiques de l'anse</b> (bumétanide, furosémide, acide étacrynique, torasémide). L'administration concomitante d'aminoglycosides et de diurétiques de l'anse peut entraîner une ototoxicité additive ou synergique. L'effet ototoxique semble dose-dépendant et peut être majoré par un trouble de la fonction rénale. Des effets ototoxiques irréversibles ont été rapportés. L'administration concomitante de ces médicaments est à éviter. S'ils sont utilisés simultanément, un ajustement prudent de la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale et une surveillance étroite de l'ototoxicité s'impose.</p> <p><b>Myorelaxants non-dépolarisants</b> (atracurium, pancuronium, tubocurarine, triéthiodure de gallamine) : possibilité d'une amplification de l'effet de ces agents susceptible de déboucher sur une dépression respiratoire. Éviter la coadministration; si une administration concomitante est vraiment nécessaire, augmenter légèrement la posologie de l'agent myorelaxant non dépolarisant et suivre de près la fonction neuromusculaire.</p> <p><b>Agents néphrotoxiques</b> (amphotéricine B, foscarnet, cidofovir): néphrotoxicité additive. Éviter une coadministration; en cas d'utilisation concomitante, suivre étroitement la fonction rénale et poursuivre le traitement si celle-ci est correcte.</p> <p><b>Pénicillines</b> : possibilité d'inactivation <i>in vitro</i>. Ne pas mélanger avant l'administration.</p>
<b>Contre-indications</b>	<p>Grossesse (observation de cas de surdité congénitale chez l'enfant après une grossesse sous streptomycine et kanamycine de la mère). Hypersensibilité aux aminoglycosides. À utiliser avec prudence en cas de lésion rénale, hépatique, vestibulaire ou auditive.</p>
<b>Surveillance</b>	<p>Dosage une fois par mois de la créatinine et du potassium sérique chez les patients à faible risque (sans comorbidité), plus fréquemment chez les patients à haut risque (personnes âgées, diabétiques, VIH-positives ou atteintes d'une insuffisance rénale). Si le taux de potassium est bas, contrôler les taux de magnésium et de calcium. Procéder à un examen audiométrique de référence et à un suivi mensuel chez les patients à haut risque. En cas de troubles de l'équilibre, envisager d'augmenter l'intervalle d'administration.</p>
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– problèmes auditifs; vertiges</li> <li>– éruption cutanée</li> <li>– difficultés respiratoires</li> <li>– diminution de la quantité d'urines</li> <li>– enflure, douleur ou rougeur au niveau du site d'injection</li> <li>– contraction fasciculaire ou faiblesse des muscles</li> </ul>

**LÉVOFLOXACINE (LFX)****CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<p><b>Bactéricide</b> : la lévofloxacin agit par inhibition de la sous-unité <math>\beta</math> de l'ADN gyrase (topoisomérase), essentielle à la reproduction métabolisme de l'ADN bactérien.</p> <p>On considère généralement la lévofloxacin comme deux fois plus active que son isomère, l'ofloxacin.</p> <p>Métabolisme hépatique minimal : 87 % de la dose excrétée sans modification dans les urines en l'espace de 48 h par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.</p>
<b>Préparation et posologie</b>	<p>Comprimés (200, 500 et 750 mg),</p> <p>Solution aqueuse ou solution à 5 % de dextrose pour l'administration d'un traitement de catégorie IV – ampoules (20 ou 30 ml) pour administrer 500 ou 750 mg et contenants souples (50, 100, 150 ml) pour administrer 250, 500 ou 750 mg.</p> <p>Posologie habituelle : 750 mg/j.</p>
<b>Entreposage</b>	Comprimés : température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.
<b>Absorption par voie orale</b>	La lévofloxacin est absorbée rapidement et de manière pratiquement complète après administration orale. Si l'on utilise cette voie d'administration, la lévofloxacin ne doit pas être ingérée dans les 4 h suivant la prise d'autres médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, zinc, vitamines, didanosine, sucralfate). Aucune interaction avec le lait ou le calcium.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Bonne distribution dans les fluides vésiculaires et pulmonaires et également large distribution dans les reins, la vésicule biliaire, les tissus gynécologiques, le foie, les poumons, le tissu prostatique, les phagocytes, l'urine, les expectorations et la bile; une concentration sérique de 30 à 50 % est obtenue dans le LCR en présence d'inflammation des méninges.
<b>Situations particulières</b>	<p><b>Grossesse/allaitement</b> : classe de sécurité C. Pour ce médicament, on ne dispose d'aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte. La lévofloxacin ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel de son emploi justifie le risque qu'il peut comporter pour le fœtus. Des études sur l'animal ont mis en évidence l'apparition d'une arthropathie chez des jeunes, avec érosion du cartilage articulaire. En raison du risque de déclenchement d'effets indésirables graves par la lévofloxacin chez les enfants nourris au sein, il faut choisir entre interrompre l'allaitement ou suspendre la prise de ce médicament par la mère, en fonction de son importance pour elle.</p> <p><b>Affection rénale</b> : les doses de lévofloxacin doivent être réduites chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est &lt; 30 ml/min, la posologie recommandée est de 750 à 1000 mg 3 fois par semaine.</p>
<b>Effets indésirables</b>	<p>Généralement bien tolérée.</p> <p><b>Occasionnels</b> : intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation, vertiges, réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité.</p> <p><b>Rares</b> : allongement de l'intervalle QT; rupture tendineuse; neuropathie périphérique.</p>

## LÉVOFLOXACINE (LFX)

### CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES

<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p>La lévofloxacine ne doit pas être administrée à des patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol).</p> <p><b>Sucralfate</b> : diminution de l'absorption des fluoroquinolones due à la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.</p> <p><b>Antiacides</b> (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine) : l'antiacide se lie aux antituberculeux de type fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique.</p> <p><b>Probenécide</b> : ce médicament interfère avec la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine, ce qui peut entraîner une augmentation de 50 % de la concentration sérique de lévofloxacine.</p> <p><b>Vitamines et minéraux</b> contenant des cations divalents ou trivalents (p. ex., fer ou zinc) : la formation de complexes fluoroquinolone-ion entraîne une diminution de l'absorption des fluoroquinolones.</p> <p><b>Mexilétine</b> : les fluoroquinolones peuvent inhiber le cytochrome P450 1A2, d'où une baisse des concentrations de mexilétine.</p> <p><b>Warfarine</b> : cas rapportés d'amplification par la gatifloxacine de l'effet anticoagulant de la warfarine.</p>
<b>Contre-indications</b>	Grossesse, hypersensibilité aux fluoroquinolones, prolongation de l'intervalle QT
<b>Surveillance</b>	Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.</li> <li>– éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires</li> <li>– diarrhée</li> <li>– jaunissement de la peau ou des yeux</li> <li>– anxiété, confusion ou vertiges</li> </ul>

**MOXIFLOXACINE (Mfx)****CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

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



**MOXIFLOXACINE (Mfx)**

**CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p>La moxifloxacin ne doit pas être administrée à des patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (tels que la quinidine ou la procainamide) ou de classe III (tels que l'amiodarone et le sotalol).</p> <p><b>Sucralfate</b> : diminution de l'absorption des fluoroquinolones du fait de la chélation par les ions aluminium contenus dans le sucralfate.</p> <p><b>Antiacides</b> (magnésium, aluminium, calcium, tampon Al-Mg présent dans la didanosine) : l'antiacide se lie aux antituberculeux de type fluoroquinolones, d'où une moindre absorption et une perte d'efficacité thérapeutique.</p> <p><b>Vitamines et minéraux</b> contenant des cations divalents ou trivalents tels que les ions du fer ou du zinc : la formation de complexes fluoroquinolone-ion provoque une diminution de l'absorption des fluoroquinolones.</p>
<b>Contre-indications</b>	Grossesse, hypersensibilité aux fluoroquinolones, prolongation de l'intervalle QT
<b>Surveillance</b>	Pas d'exigences en matière d'examen biologiques.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.</li><li>– éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires</li><li>– diarrhée</li><li>– jaunissement de la peau ou des yeux</li><li>– anxiété, confusion ou vertiges</li></ul>

**OFLOXACINE (Ofx)****CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<p><b>Bactéricide</b> : l'ofloxacin agit par inhibition de la sous-unité A de mécanisme d'action et l'ADN gyrase (topoisomérase), essentielle à la reproduction de métabolisme l'ADN bactérien. Il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres agents antituberculeux, mais il y a résistance croisée totale entre la l'ofloxacin et la ciprofloxacine. L'ofloxacin subit un métabolisme limité en composés desméthylé et N-oxyde, la desméthyllofloxacine possédant une activité antibactérienne modérée. L'élimination de l'ofloxacin s'effectue principalement au niveau rénal, par sécrétion tubulaire ou filtration glomérulaire, et de 65 à 80 % d'une dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines sur plus de 24–48 h, ce qui entraîne de fortes concentrations urinaires de ce médicament.</p>
<b>Préparation et posologie</b>	<p>Comprimés (200, 300 ou 400 mg), ampoules (10 ml) ou contenants souples (50 ou 100 ml), contenant une solution aqueuse à 5 % de dextrose pour traitement de catégorie IV, équivalente à 200 ou 400 mg de produit respectivement.</p> <p>Posologie habituelle : 400 mg/ 2 f/j.</p>
<b>Entreposage</b>	Température ambiante (15–25 °C), dans des contenants étanches à l'air et à l'abri de la lumière.
<b>Absorption par voie orale</b>	Absorption orale de 90 à 98 %.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	<p>Environ 25 % de la dose sont liés aux protéines plasmatiques. L'ofloxacin se distribue largement dans les fluides corporels, y compris le LCR, et pénètre bien dans les tissus. Elle traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel, ainsi que dans la bile.</p>
<b>Situations particulières</b>	<p><b>Grossesse/allaitement</b> : habituellement compatible avec l'allaitement.</p> <p><b>Affection rénale</b> : il convient de réduire les doses d'ofloxacin chez les patients présentant des troubles graves de la fonction rénale. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la posologie recommandée est de 600 à 800 mg 3 fois par semaine.</p>
<b>Effets indésirables</b>	<p>Généralement bien tolérée.</p> <p><b>Occasionnels</b> : intolérance gastro-intestinale; migraines céphalées, malaises, insomnie, agitation et vertiges.</p> <p><b>Rares</b> : réactions allergiques, diarrhée, photosensibilité, augmentation des résultats des TFH, rupture tendineuse, neuropathie périphérique.</p>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<p>Il est connu que les fluoroquinolones inhibent le métabolisme hépatique de certains médicaments et peuvent interférer avec la clairance de médicaments comme la théophylline ou la caféine, métabolisés par le foie. Des cations tels que ceux de l'aluminium, du magnésium ou du fer réduisent l'absorption de l'ofloxacin et des médicaments apparentés lorsqu'ils sont ingérés de manière concomitante. Des modifications de la pharmacocinétique des fluoroquinolones ont été signalées dans des situations d'administration concomitante avec des antagonistes du récepteur de l'histamine (bloquants H2) et peuvent éventuellement être imputées à des variations du pH gastrique, mais il ne semble pas qu'elles soient très significatives sur le plan clinique.</p> <p>L'excrétion urinaire de l'ofloxacin et de certaines autres fluoroquinolones est réduite par la prise de probénécide, qui n'implique pas forcément une augmentation des concentrations plasmatiques.</p>

**OFLOXACINE (Ofx)**

**CLASSE DE MÉDICAMENT : FLUOROQUINOLONES**

<b>Contre-indications</b>	Grossesse, intolérance aux fluoroquinolones.
<b>Surveillance</b>	Pas d'exigences en matière d'examens biologiques.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– douleurs, enflure ou déchirure tendineuses ou encore douleur musculaire ou articulaire.</li><li>– éruption cutanée, urticaire, apparition d'hématomes ou d'ampoules, difficultés respiratoires</li><li>– diarrhée</li><li>– jaunissement de la peau ou des yeux</li><li>– anxiété, confusion ou vertiges</li></ul>

**ACIDE p-AMINOSALICYLIQUE (PAS)****CLASSE DE MÉDICAMENT : ACIDE SALICYLIQUE, ANTIFOLIQUE**

<b>Activité contre la TB, mode d'action et métabolisme</b>	<b>Bactériostatique</b> : perturbe le métabolisme de l'acide folique. Acétylé en acide N-acétyl-p-aminosalicylique et en acide p-aminosalicylique, qui sont excrétés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.
<b>Préparation et posologie</b>	Comprimés à enrobage sucré et contenant le sel de sodium du composé : p aminosalicylate de sodium, 0,5 g de PAS. Granules de PAS à enrobage gastro-résistant capable de se dissoudre rapidement dans un milieu neutre, 4 g par emballage. 150 mg/kg ou 10 à 12 g par jour, sous forme fractionnée en 2 doses. Enfant : 200 à 300 mg/kg/j, sous forme fractionnée en 2 à 4 doses.
<b>Entreposage</b>	Les emballages doivent être conservés au réfrigérateur ou au congélateur. D'autres formes galéniques peuvent ne pas exiger de réfrigération (voir recommandations du fabricant).
<b>Absorption par voie orale</b>	Absorption orale incomplète (habituellement 60 à 65 %); une augmentation de la posologie est parfois nécessaire pour obtenir des concentrations thérapeutiques.
<b>Distribution, pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)</b>	Distribution dans les liquides péritonéal, pleural et synovial. Le PAS se retrouve en faible quantité dans le LCR (10 à 15 %) et dans la bile.
<b>Situations particulières</b>	<b>Grossesse/allaitement</b> : classe de sécurité C. Des malformations congénitales ont été rapportées chez des nourrissons ayant subi une exposition au PAS pendant le premier trimestre de grossesse. Le PAS est sécrété dans le lait humain (1/70e de la concentration plasmatique maternelle). <b>Affection rénale</b> : aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. Cependant, le PAS peut aggraver l'acidose associée à une insuffisance rénale et son administration doit être si possible évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave due à une cristallurie. Il faut également éviter d'utiliser le PAS sous forme de sel de sodium chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.
<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquents</b> : intolérance gastro-intestinale (anorexie et diarrhée); hypothyroïdie (risque accru en cas d'utilisation concomitante d'éthionamide). <b>Occasionnels</b> : hépatite (0,3 à 0,5 %), réactions allergiques, dilatation de la thyroïde, syndrome de malabsorption, augmentation du temps de prothrombine; fièvre. À utiliser avec prudence chez les patients présentant un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase)
<b>Interactions médicamenteuses</b>	<b>Digoxine</b> : éventuelle diminution de l'absorption de ce produit. Suivre la concentration de digoxine, dont la posologie peut devoir être augmentée. <b>Éthionamide</b> : augmentation potentielle de la toxicité hépatique, surveiller les enzymes hépatiques; hypothyroïdie en cas de coadministration. <b>Isoniazide</b> : diminution de l'acétylation de l'isoniazide entraînant une augmentation des concentrations de ce médicament. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie.

**ACIDE p-AMINOSALICYLIQUE (PAS)**

**CLASSE DE MÉDICAMENT : ACIDE SALICYLIQUE, ANTIFOLIQUE**

<b>Contre-indications</b>	Allergie à l'aspirine, insuffisance rénale grave, hypersensibilité au médicament.
<b>Surveillance</b>	Surveillance de la TSH, des électrolytes, de la numération sanguine et des TFH.
<b>Symptômes d'alerte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– éruption cutanée, fortes démangeaisons ou urticaire</li><li>– fortes douleurs abdominales, nausées ou vomissements</li><li>– fatigue inhabituelle ou perte d'appétit</li><li>– selles noires dues à des saignements intestinaux</li></ul>

## ANNEXE 2

# Posologie en fonction du poids des antituberculeux destinés aux adultes

Le tableau ci-après montre la posologie proposée pour les antituberculeux destinés aux adultes, définie en fonction du poids. Pour les cas pédiatriques, se référer à la section 9.5 du chapitre 9. Bien que les antituberculeux soient habituellement classés en deux catégories : médicaments de première ou de deuxième intention, le présent tableau les répartit en cinq groupes (ou classes de médicament) d'après leur niveau d'efficacité et leurs propriétés. L'annexe 1 donne de l'information détaillée sur les groupes 1 à 4.

### Posologie en fonction du poids des antituberculeux destinés au traitement des TB pharmacorésistantes

MÉDICAMENT (APPELLATION ABRÉGÉE): (FORME GALÉNIQUE COURANTE)	CLASSE DE POIDS			
	< 33 KG	33–50 KG	51–70 KG	> 70 KG (ÉGALEMENT DOSE MAXIMALE)
<b>GROUPE 1 : ANTITUBERCULEUX ORAUX DE PREMIÈRE INTENTION</b>				
Isoniazide (H) (100, 300 mg)	4–6 mg/kg/j ou 8–12 mg 3 fois par semaine	200–300 mg/j ou 450 à 600 mg 3 fois par semaine	300 mg/j ou 600 mg 3 fois par semaine	300 mg/j ou 600 mg 3 fois par semaine
Rifampicine (R) (100, 300 mg)	10–20 mg/kg/j	450–600 mg	600 mg	600 mg
Éthambutol (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg/j	800–1200 mg	1200–1600 mg	1600–2000 mg
Pyrazinamide (Z) (500 mg)	30–40 mg/kg/j	1000–1750 mg	1750–2000 mg	2000–2500 mg
<b>GROUPE 2 : ANTITUBERCULEUX INJECTABLES</b>				
Streptomycine (S) (1 g/ampoule)	15–20 mg/kg/j	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamycine (Km) (1 g/ampoule)	15–20 mg/kg/j	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacine (Am) (1 g/ampoule)	15–20 mg/kg/j	500–750 mg	1000 mg	1000 mg
Capréomycine (Cm) (1 g/ampoule)	15–20 mg/kg/j	500–750 mg	1000 mg	1000 mg

**PRINCIPES DIRECTEURS À L'INTENTION DES PROGRAMMES ANTITUBERCULEUX POUR LA PRISE EN CHARGE DES TUBERCULOSES PHARMACORÉSISTANTES**

MÉDICAMENT (APPELLATION ABRÉGÉE); (FORME GALÉNIQUE COURANTE)	CLASSE DE POIDS			
	< 33 KG	33–50 KG	51–70 KG	> 70 KG (ÉGALEMENT DOSE MAXIMALE)
GROUPE 3 : FLUOROQUINOLONES				
Ofloxacin (Ofx) (200, 300, 400 mg)	12-20 mg/kg/j	800 mg	800 mg	800–1000 mg
Lévofloxacin (Lfx) (250, 500 mg)	7,5-10 mg/kg/j	750 mg	750 mg	750–1000 mg
Moxifloxacin (Mfx) (400 mg)	7,5-10 mg/kg/j	400 mg	400 mg	400 mg
GROUPE 4 : ANTITUBERCULEUX BACTÉRIOSTATIQUES DE SECONDE INTENTION				
Éthionamide (Eto) (250 mg)	15–20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750–1000 mg
Protionamide (Pto) (250 mg)	15–20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750–1000 mg
Cyclosérine (Cs) (250 mg)	15–20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750–1000 mg
Térizidone (Trd) (300 mg)	15–20 mg/kg/j	600 mg	600 mg	900 mg
Acide p-aminosali- cylque (PAS) (sachets de 4 g)	150 mg/kg/j	8 g	8 g	8 g
PAS sous forme de sel de sodium :	Posologie pouvant varier en fonction du mode de fabrication et de prépara- tion, vérifier la dose recommandée par le fabricant.			
Thioacétazone (Thz) : Posologie habituelle de 150 mg pour les adultes				
GROUPE 5 : AGENTS DONT L'EFFICACITÉ N'EST PAS CERTAINE (NON RECOMMANDÉS PAR L'OMS POUR LE TRAITEMENT SYSTÉMATIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE TB-MR). DOSES OPTIMALES POUR LA TB PHARMACORÉSISTANTE NON ÉTABLIES				
Clofazimine (Cfz)	Dose habituelle chez les adultes de 100 à 300 mg/j. Certains cliniciens commencent à 300 mg/j et réduisent la dose à 100 mg après 4 à 6 se- maines.			
Linézolide (Lzd)	Dose habituelle chez les adultes de 600 mg 2 f.p.j. La plupart réduisent la dose à 600 mg 1 f.p.j. après 4 à 6 semaines pour réduire les effets indé- sirables.			
Amoxicilline/Clavu- lanate (Amx/Clv)	La posologie pour la TB pharmacorésistante n'est pas bien définie. Dose ha- bituelle chez les adultes de 875/125 mg 2 f.p.j. ou de 500/125 mg 3 f.p.j. Des doses de 1000/250 mg ont été utilisées, mais les effets indésirables pourraient limiter ces doses.			
Thioacétazone (Thz)	Dose habituelle chez les adultes de 150 mg			
Imipénème/cilasta- tine (Ipm/Cln)	Dose habituelle chez les adultes de 500–1000 mg par voie IV toutes les 6 heures			
Clarithromycine (Clr)	Dose habituelle chez les adultes de 500 mg 2 f.p.j.			
Isoniazide à forte dose (H à forte dose)	16–20 mg/kg/j			

## Suggestions de lecture

### Aspects politiques

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1999–2002.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
2. Espinal M *et al.* Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in six countries. *Journal of the American Medical Association* 2000;283(19) :2537–2545.
3. Program in Infectious Disease and Social Change/Open Society Institute. *Global impact of drug resistant tuberculosis.* Boston, Harvard Medical School, 1999.
4. Kim JY *et al.* From multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift. *Tuberculosis* 2003;83:59–65.

### Services de laboratoire

1. *Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/TB/98.258).
2. *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).
3. *Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for DOTS-Plus.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.288).
4. Laszlo A *et al.* Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: first round of proficiency testing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1997;1:231–238.
5. *The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, roles, and operation in low-income countries.* Paris, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 1998.
6. Hong Kong TB Treatment Services/British Medical Research Council Investigation. A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment sus-



ceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1972;106(1):1–22.

## Diagnostic et traitement

1. *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, troisième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *Tuberculosis: a manual for medical students*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/99.272).
3. *The PIH guide to medical management of multidrug-resistant tuberculosis*. Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
4. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;167(4):603–662.
5. Nathanson E *et al.* Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004;8(11):1382–1384.
6. Bastian I, Portaels F, éd. *Multidrug-resistant tuberculosis*. London, Kluwer Academic Publishers, 2000.
7. *Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control*, troisième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.399).

## VIH et TB-MR

1. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2003, 52(RR11):1–77.
2. *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.
3. *The PIH guide to the community-based treatment of HIV in resource-poor settings*. Boston, Partners In Health, 2004.
4. Bartlett JG. *The Johns Hopkins Hospital 2003 guide to medical care of patients with HIV infection*, 11<sup>e</sup> éd. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
5. *Politique actuelle de collaboration pour activités de lutte contre la tuberculose et le VIH*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/ 2004.1).
6. *Cadre stratégique pour réduire la charge de la co-infection tuberculose/*

- HIV*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296, WHO/HIV\_AIDS/2002.2).
7. *Guidelines for implementing collaborative TB and HIV programme activities*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003.01).
  8. *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.
  9. *TB/HIV: a clinical manual*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/HTM/TB/2004.329).

### Ressources humaines

1. *Training for better TB control. Human resource development for TB control: a strategic approach within country support*. Genève, Organisation mondiale de la Santé (WHO/CDS/TB/2002.301).
2. *Human resources development for TB control. Report of a Consultation held on 27 and 28 August 2003*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003.
3. Harries AD *et al.* Human resources for control of tuberculosis and HIV-associated tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(2):128–137.

### Achat de médicaments

1. *Operational principles for good pharmaceutical procurement*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/EDM/PAR/99.5).
2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908).
3. *Procurement manual for DOTS-Plus projects approved by the Green Light Committee*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/HTM/TB/2003.328Rev1).

### Enregistrement et notification

1. *Management of tuberculosis: training for health facility staff* [modules a–k]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/2003.314a–314k).
2. *Management of tuberculosis: training for health facility staff. How to organize training for health facility staff on TB control*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/CDS/2004.332).
3. Laserson KF *et al.* Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(6):640–645.

# Législation, droits de l'homme et droits des patients dans la prévention de la TB et la lutte antituberculeuse

## Objectifs

Cette annexe apporte de l'information sur la législation, les droits de l'homme et les droits des patients dans la prévention de la TB et la lutte antituberculeuse. La législation doit être placée dans le contexte d'une action stratégique globale – politique, sanitaire et sociale – nécessaire pour renforcer la prévention de la TB et la lutte antituberculeuse.

## Législation sur les maladies transmissibles

La législation est une expression de l'engagement politique national à prévenir la TB et à lutter contre cette maladie. L'engagement gouvernemental envers une lutte antituberculeuse soutenue est une des composantes clés de la stratégie nationale de prévention de la TB et de lutte antituberculeuse. Cela devrait être manifeste dans la législation et les règlements nationaux ayant trait à tous les aspects d'une stratégie nationale de lutte antituberculeuse ainsi que dans le soutien financier et technique aux programmes nationaux de lutte contre la TB. L'initiative Halte à la tuberculose se penche sur différentes façons de renforcer la législation et les règlements sanitaires afin de mieux soutenir les efforts vitaux en vue de développer et d'étendre la prévention de la TB et de la lutte antituberculeuse, en particulier la TB à bacilles ultrarésistants (TB-UR).

- **Rôle de la législation et des règlements dans la lutte antituberculeuse.**

La législation exprime et formule la politique en matière de santé, appuie la mise en place des objectifs de santé publique et établit la base des mesures exécutives. La législation formule aussi les droits et les devoirs des patients, les aidant à concrétiser leur droit à la santé en termes de protection de la santé et d'accès aux soins.

- **Portée et but de la législation sur les maladies transmissibles.** La portée des lois et des règlements sur les maladies transmissibles doit couvrir toutes les maladies transmissibles. Il faut établir une distinction entre les maladies transmissibles présentant un danger pour la santé publique et les autres infections non dangereuses. Le but de la législation devrait être le suivant :

- protéger la population contre les maladies transmissibles en empêchant leur survenue et leur propagation;

- s'assurer que les autorités, sanitaires ou autres, mettent en place les mesures nécessaires pour lutter contre les maladies transmissibles et coordonnent leurs efforts;
- protéger les droits des personnes concernées par les mesures de lutte contre les maladies transmissibles conformément à la législation.
- La législation doit apporter la base légale pour la mise en place de différentes mesures ayant prouvé leur efficacité dans la lutte contre les maladies transmissibles et la prévention continue et systématique des flambées et la lutte contre celles-ci. Ces mesures doivent :
  - être nécessaires pour prévenir la transmission d'une maladie;
  - être justifiables du point de vue médical;
  - ne pas provoquer de dommages inutiles ou déraisonnables aux personnes touchées.

### **Droits de l'homme et droits des patients relativement à la TB**

Il y a lieu de toujours rechercher la participation volontaire à la législation relative aux maladies transmissibles des citoyens touchés. Au besoin, la participation peut être rendue obligatoire pour éviter la propagation d'une maladie transmissible qui constitue un danger pour la santé publique. Dans des situations extrêmes, les mesures peuvent aussi être rendues obligatoires. De telles mesures obligatoires devraient être énumérées de façon limitative dans la loi, et des clauses permettant de porter appel de telles décisions en cour doivent être prévues.

- **Nécessité d'une législation à jour en appui à une prévention nationale de la TB et d'une stratégie de lutte antituberculeuse efficaces.** Les clauses en vigueur depuis de nombreuses années pourraient devoir être mises à jour pour refléter l'approche actuelle de santé publique, plusieurs des lois anciennes sur les maladies transmissibles étant antérieures aux méthodes modernes de prévention et de lutte. La législation s'est souvent développée d'une manière complexe, et les mesures de lutte antituberculeuse peuvent ainsi apparaître dans différentes législations, mais leur relation peut ne pas être claire ni efficace. Une législation et des règlements appropriés aident à s'assurer que les politiques et les stratégies sont efficaces et durables. Elles doivent fournir un solide soutien aux programmes qui donnent des résultats au moyen d'une définition claire des devoirs et des responsabilités aux niveaux local, régional et national. Les clauses doivent sérieusement tenir compte des ressources humaines, techniques et financières nécessaires aux programmes de prévention de la TB et de lutte antituberculeuse.
- **Des valeurs essentielles à la base de l'action publique.** Les décisions politiques relatives à la santé sont aussi envisagées relativement aux valeurs humaines de base qui motivent et restreignent nos actions. Il y a lieu de te-

nir soigneusement compte des valeurs suivantes, qui constituent les pierres angulaires des systèmes de santé, avant d'appliquer la législation relative à la prévention de la TB et la lutte antituberculeuse.

- *Respect de la personne.* Le respect de la personne est la valeur la plus essentielle dans une société qui prétend adhérer aux principes des droits de l'homme. Il exige de reconnaître et de protéger la dignité et l'autonomie de chaque personne. Les intérêts et les aspirations de chacun doivent être considérés comme dignes de protection, dans la mesure où ils ne violent pas les droits des autres. Le droit à l'autodétermination et à la protection de la vie privée et le droit au consentement éclairé au traitement médical découlent de ce principe.
- *Justice.* La justice exige qu'en tant que personnes respectueuses, toutes les personnes soient toutes traitées avec le même respect. L'équité dans toutes les actions est une composante obligatoire de la valeur de justice.
- *Équité.* L'équité fait référence à l'impartialité et à la justice. L'équité dans la santé signifie que chacun peut atteindre son plein potentiel de santé et que personne ne devrait être désavantagé dans l'atteinte de ce potentiel en raison de toute circonstance sociale. L'équité exige la reconnaissance des différents besoins, nécessitant que des droits égaux soient reconnus et qu'on réponde à des besoins égaux. Les ressources étaient limitées, il faut comprendre ces paramètres de façon relative; cela devient une question de priorités dans le choix des activités qui seraient les plus efficaces pour réduire les inégalités dans la santé. L'équité fait appel à la distribution juste des ressources nécessaires à la santé, l'accès juste aux occasions offertes et l'impartialité dans le soutien offert aux personnes malades. Une variation ou une différence dans la santé devient une inégalité sociale lorsqu'elle est systématiquement produite au niveau de la société et est par conséquent modifiable et injuste.
- *Bienfaisance.* La bienfaisance est la valeur consistant à faire le bien et à répondre aux besoins et aux intérêts des autres. Nos efforts constants en vue de soulager les souffrances, de répondre aux besoins humains et d'améliorer la condition humaine sont ancrés dans cette valeur.
- *Non-malfaisance.* De la même façon, nous cherchons à faire avancer la cause de l'humanité sans faire le mal en cours de route. La valeur de non-malfaisance est un aspect du respect d'autrui. Elle permet de limiter la liberté des individus à atteindre leurs objectifs et faire leurs choix personnels lorsque d'autres sont lésés par ces activités.
- *Responsabilité et obligation de rendre compte.* Les personnes étant des agents autonomes dignes de respect, elles ont aussi la responsabilité de leurs actions, en plus de bénéficier des droits humains fondamentaux.

Cette série de droits, de principes et de valeurs justifie l'obligation qu'ont les individus d'agir dans l'intérêt d'autrui dans la lutte contre les maladies transmissibles.

- **Principes normatifs qui gouvernent l'action publique.** Pour être valable, la législation sur la prévention de la TB et la lutte antituberculeuse doit être basée sur des données scientifiques et épidémiologiques solides, mais aussi sur les principes normatifs suivants :
  - *Égalité de traitement (devant la loi et les règlements publics).* Les prescriptions ne peuvent être imposées arbitrairement à certaines personnes et pas à d'autres. Si l'on attend des devoirs d'un groupe et pas d'un autre, cela doit reposer sur des raisons solides et incontestables.
  - *Pertinence.* L'action publique doit être directement pertinente relativement aux objectifs politiques et à la gestion du problème que la politique règle.
  - *Proportionnalité et violation minimale.* Le devoir qui peut être imposé doit être proportionné avec le bienfait qu'il apporte. Lorsque l'on envisage une mesure de santé publique obligatoire, il est nécessaire de pondérer attentivement les droits de l'homme et les limites des libertés qu'elle entraînerait comparativement aux avantages qu'elle devrait apporter et au préjudice indirect de la négligence ou de l'inaction.
  - *Efficacité.* Il doit y avoir une attente raisonnable que les dispositions entraîneront une action efficace. Il n'est pas suffisant qu'une disposition semble logique ou qu'elle ait une base scientifique pour être utile dans la réalité.
  - *Faisabilité.* Il s'en suit que toutes les actions envisagées doivent être faisables et capables d'être mises en place dans la réalité en tenant compte des circonstances et contraintes culturelles, sociales, politiques et matérielles réelles.
  - *Acceptabilité sociale.* La défense de la moralité n'est pas un des principaux rôles de l'État, qui généralement n'arrête que ce qui viole clairement la moralité. En ce qui a trait aux maladies transmissibles, les autorités doivent tenir compte de ce qui est socialement acceptable dans la communauté donnée.

### **Droits de l'homme dans la législation et les règlements relatifs à la prévention de la TB et la lutte antituberculeuse**

La promotion de la santé exige la protection des droits des personnes et des populations vulnérables. En effet, la protection des droits de l'homme autonomise les individus et leur permet de prendre les mesures nécessaires pour améliorer leur propre santé. C'est particulièrement important en ce qui a trait

aux maladies transmissibles et, plus particulièrement, la TB, par exemple pour encourager l'auto signalement aux services sanitaires et l'observance du traitement.

- **Droit à la norme de santé la plus haute qu'il soit possible d'atteindre.**

Le droit à la norme de santé la plus haute qu'il soit possible d'atteindre est une revendication relative à une série d'arrangements sociaux – normes, institutions, lois et environnement favorable – qui peuvent le mieux favoriser l'exercice de ce droit. Parmi les autres droits essentiels liés à la santé, on retrouve l'absence de discrimination et le droit à la participation, à l'éducation et à l'information. Les droits de l'homme sont encrés dans des obligations gouvernementales concrètes et confèrent des droits aux individus et aux groupes, avec une emphase particulière sur ceux qui sont considérés comme les plus vulnérables.

- **Tension entre santé publique et droits civils dans la législation sur les maladies transmissibles et les règlements relatifs à la TB.**

Deux domaines distincts des droits de l'homme sont protégés par la loi internationale : les droits civils et politiques d'une part; et les droits sociaux, culturels et économiques d'autre part. Les droits civils et politiques visent à protéger tant la sphère individuelle que les libertés individuelles. Ils protègent les individus contre la contrainte, la perte de liberté et la discrimination; tandis que les droits sociaux visent à protéger une juste participation des personnes dans les biens sociaux. Si les droits individuels sont inhérents à l'individu en tant qu'être humain, les droits sociaux, et notamment le droit aux soins de santé, sont en réalité conditionnés par les ressources d'un pays. Dans le domaine de la lutte antituberculeuse, l'équilibre entre les droits civils et les obligations sociétales est crucial dans l'élaboration de la législation spécifiant les circonstances dans lesquelles il est permis d'appliquer des mesures involontaires. La législation sur les maladies transmissibles et les règlements relatifs à la TB sont intervenus pour médier les tensions entre la santé publique et les droits civils individuels. À cet effet, le rôle de la législation sur les maladies transmissibles consiste à la fois à définir et à limiter l'autorité gouvernementale pour contraindre, au nom de la santé publique, les droits civils des individus. Elle autorise les autorités de santé publique à :

- tester et dépister;
- exiger la notification et le signalement des cas;
- exiger des examens médicaux, des vaccins et le traitement;
- isoler les patients atteints de maladies infectieuses;
- suivre et mettre en quarantaine les contacts.

Par exemple, la législation sur les maladies transmissibles peut :

- limiter le droit à la liberté de mouvement (en cas d'isolement d'un patient infectieux ou de mise en quarantaine des contacts);

- limiter le droit à l'autonomie et à l'autodétermination (en cas de tests, d'examen et de traitement obligatoires);
- limiter le droit à la protection de la vie privée (en cas de suivi obligatoire des contacts ou d'évacuation du patient).

Il s'agit là d'exemples de restrictions des droits qui pourraient être nécessaires pour le bien public et qui, par conséquent, peuvent être considérées comme légitimes selon la loi internationale sur les droits de l'homme.

- **Limitation des droits de l'homme pour des raisons de santé publique.**

Pour remplir son devoir de protéger le public contre une maladie transmissible représentant un danger pour la santé publique, comme la TB, le gouvernement peut imposer des limites aux libertés individuelles. Lorsque les mesures volontaires ne portent pas fruits, les autorités de santé publique doivent être en mesure de s'assurer le respect des mesures. La législation doit prévoir des situations pouvant aller du respect volontaire au respect obligatoire. L'obligation doit toujours être considérée comme un dernier recours et respecter les droits des personnes touchées. Avant d'appliquer la contrainte, par conséquent, les gouvernements doivent s'assurer que les mesures de santé publique correspondent à des données scientifiques solides et ne comprennent que les mesures les moins restrictives nécessaires pour prévenir la TB et lutter contre cette maladie. Les circonstances qui limitent les droits de l'homme à des fins de santé publique doivent être :

- strictement prévues par la loi (d'où l'importance d'une législation adéquate);
- ni arbitraires ni discriminatoires;
- basées sur des considérations objectives;
- nécessaires pour répondre à un besoin de santé publique urgent (comme la prévention de la transmission de la TB et le développement de la maladie à la suite d'une infection);
- proportionnelles à la visée sociale;
- pas plus restrictives que nécessaire pour atteindre le but visé.

Même lorsque de telles limites sont autorisées afin de protéger la santé publique, elles doivent être de durée limitée et être soumises à une révision. À cet effet, il est important que les pays établissent des normes légales locales pour l'application régulière de la loi et la protection égale.

### **Droits des patients dans la législation et les règlements relatifs à la prévention de la TB et à la lutte antituberculeuse**

Les droits des patients sont essentiels au bon fonctionnement d'un système de santé. Les patients malades sont vulnérables et, par conséquent, facilement su-



jets à la violation de leurs droits. La reconnaissance des droits des patients rend ensuite les gens plus conscients de leurs responsabilités lorsqu'ils cherchent et qu'ils obtiennent des soins de santé.

- **Valeurs et objectifs communs dans les droits des patients.** Les valeurs et les objectifs sous-jacents qui ont favorisé l'évolution des droits des patients peuvent être résumés de la façon suivante :
  - Réaffirmer les droits fondamentaux de l'homme et les valeurs des soins de santé, plus particulièrement pour protéger l'intégrité physique et mentale, la dignité et l'autonomie du patient.
  - Aider les patients à retirer le plus de bienfaits de leur utilisation des services sanitaires.
  - Promouvoir et soutenir une relation patient-médecin bénéfique basée sur la confiance et marquée par un soutien et un respect mutuels.
  - Assurer des soins de grande qualité et une équité dans l'accès aux ressources de santé rares et coûteuses.
  - Promouvoir l'humanisation des soins aux plus vulnérables et, en particulier, aux patients atteints de TB pharmacorésistante.

Le coût des soins de santé impose un fardeau croissant aux ressources nationales et fait de la distribution équitable des rares infrastructures de santé un problème majeur. La justice sociale et le droit aux soins de santé sont essentiels pour assurer cette distribution équitable. Les décisions prises relativement à cette distribution ont un effet direct sur l'accessibilité des soins de santé pour les patients. Cela comprend des enjeux tels que l'établissement d'un programme d'assurance équitable ou d'un autre système de financement pour les coûts des soins de santé, la planification des services de santé, l'établissement de priorités, la gestion des listes d'attente et la vérification de la qualité des soins.

- **Droits des patients les plus souvent reconnus dans la législation.** Les droits des patients les plus souvent reconnus dans la législation sont ceux qui ont trait aux paramètres suivants :
  - respect de la personne;
  - information;
  - consentement éclairé (y compris le droit de refuser ou d'arrêter une intervention médicale);
  - confidentialité et protection de la vie privée;
  - autonomie et auto-détermination;
  - liberté de choix dans le fonctionnement du système de santé;
  - protection de la santé dans la mesure où elle est permise par des mesures appropriées relativement à prévention des maladies et aux soins de santé;

- soins et traitement;
- être traité avec dignité relativement au diagnostic, au traitement et aux soins, qui devrait être interprété avec le respect de la personne, de la culture et des valeurs;
- soins de qualité caractérisés par des normes professionnelles strictes, une relation humaine entre le patient et les fournisseurs de soins et une continuité des soins;
- soutien de la famille et soutien spirituel;
- soulagement de la souffrance;
- soins terminaux humains et décès dans la dignité;
- non-discrimination;
- droit et occasion de se plaindre.

La jouissance de ces droits doit être assurée sans discrimination, et les patients doivent connaître ces droits et être en mesure de s'en faire valoir.

- **Nature complémentaire des droits et des responsabilités.** Il est important de se souvenir de la nature complémentaire des droits et des responsabilités et de garder à l'esprit les perspectives des prestataires de soins et des patients. On espère que la reconnaissance des droits des patients conscienciera à son tour le public quant à ses responsabilités quand il demande et reçoit des soins de santé et que cela permettra que les relations entre le patient et les médecins soient basées sur le soutien et le respect mutuel. Les patients ont des responsabilités tant envers leurs propres soins qu'envers les fournisseurs de soins. Les fournisseurs de soins bénéficient de la même protection de leurs droits civils que les autres personnes. Les patients doivent connaître les contributions pratiques qu'ils peuvent apporter au fonctionnement optimal de leur système de santé. Leur participation active au processus diagnostique et thérapeutique est toujours désirable et souvent indispensable. Le patient a un rôle essentiel à jouer, la réciproque de celui du médecin, pour s'assurer que le dialogue entre eux se déroule en toute bonne foi. En effet, l'utilisation économique et équitable des ressources allouées aux soins de santé est un objectif qui peut être partagé par les prestataires de soins et les patients.
- **Responsabilités des patients.** Les droits et les responsabilités vont de pair. En accordant des droits aux patients, les lois modernes rendent le patient plus autonome et, par conséquent, plus responsable. Certaines des lois sur les droits des patients définissent les responsabilités des patients. Celles-ci peuvent être exprimées selon la formulation « Un patient doit :
  - prendre soins de sa propre santé;
  - n'entreprendre aucune action qui nuise à sa santé ou à celle des autres;

- en cas de maladie transmissible représentant un danger pour la santé publique, observer des précautions au cours du contact avec des prestataires de soins et d'autres citoyens;
- prendre des mesures préventives obligatoires comme la vaccination;
- donner de l'information complète au médecin au sujet de maladies qu'il pourrait présenter ou avoir présenté;
- suivre le traitement prescrit par le médecin;
- s'abstenir d'utiliser d'autres remèdes médicaux ou médicaments que ceux qui lui ont été prescrits ou qui ont été approuvés par le médecin traitant;
- respecter les droits et la dignité des autres patients et prestataires de soins;
- respecter les règles de l'établissement de santé. »

### Résumé et application au patient atteint de TB pharmacorésistante

Le droit d'un patient de refuser un traitement ne dispense pas ce patient de son devoir ou de sa responsabilité de ne rien faire qui puisse léser une ou plusieurs autres personnes. Par conséquent, les patients qui refusent d'accepter la responsabilité doivent s'attendre à une limitation de leur liberté d'action de façon à protéger efficacement les autres. Les limites imposées pour protéger les autres ne doivent pas être plus grandes que nécessaire, et un patient pourrait avoir droit à des réparations si des restrictions inutiles sont imposées. Un patient qui refuse d'accepter une limitation volontaire doit s'attendre à une réponse coercitive des autorités responsables. Toutefois, la coercition doit toujours être utilisée en dernier recours et uniquement lorsque toutes les tentatives de persuasion et les offres appropriées de soutien et les autres mesures pour encourager et favoriser l'observance n'ont pas réussi à donner lieu à une réponse positive.

L'isolement coercitif ne doit jamais être un substitut au traitement et aux soins médicaux. Toutes les politiques publiques relatives au bien-être des patients doivent être compatibles et se renforcer mutuellement pour donner au patient toutes les raisons de rechercher un traitement et d'y être fidèle. Aucune politique gouvernementale ne devrait nier ni limiter l'accès au traitement ou choisir l'isolement comme solution pour réduire la transmission plutôt que le traitement.

Aucun patient ne doit subir un désavantage, d'ordre économique ou autre, en conséquence directe de l'acceptation du traitement ou des limitations en vue de protéger les autres. Sinon, ce patient pourrait considérer qu'il a plus avantage à refuser le traitement ou à éviter de se plier au traitement ou aux limitations.

Il se pose un problème particulier lorsque la TB pharmacorésistante a échoué et qu'il n'existe aucune autre option de traitement. La seule option peut être l'isolement du patient pour éviter la transmission de l'infection à d'autres, et on ignore la durée de l'isolement. Il n'a pas été déterminé au niveau international ce que l'on considère comme des mesures raisonnables pour s'assurer que le patient a une qualité de vie acceptable, étant donné que la raison de l'isolement est uniquement la protection des autres. De tels soins de fin de vie doivent être offerts avec humanité et dignité. La visite de la famille et des amis est entièrement possible à condition d'appliquer des mesures de lutte anti-infectieuse.

Le manque de ressources, économiques ou autres, peut faire douter de la faisabilité des politiques proposées ou impliquées pour les dispositions précédentes. Les descriptions et l'information fournies plus haut visent à servir de guide pour protéger tant la santé de la population générale que les droits civils de chaque individu. Tous les pays doivent s'efforcer d'offrir un accès complet au traitement de la TB pharmacorésistante et une législation relative aux maladies transmissibles qui offre une protection complète des droits de l'homme et des droits des patients.

## Bibliographie

*Good practice in legislation and regulations for TB control: an indicator of political will.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.290).

*Declaration on the promotion of patients' rights in Europe.* Copenhagen, Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Europe, 1994 (ICP/HLE 121, 1994).

Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Europe et University of Amsterdam, Health Law Section. *Promotion of the rights of patients in Europe. Proceedings of a WHO Consultation.* The Hague, University of Amsterdam, London and Boston, Kluwer Law International, 1995.

World Medical Association Declaration on the Rights of the Patient. Adopted by the 34th World Medical Assembly, Lisbon, Portugal, September/October 1981, and amended by the 47th WMA General Assembly, Bali, Indonesia, September 1995, and editorially revised at the 171st Council Session, Santiago, Chile, October 2005.

Pinet G. Legislation on the rights of patients in Europe. An Overview. In: Molven, O, éd. *Health Legislation in Norway.* University of Oslo, Centre for Medical Studies, Moscow, 2002.

United Nations Committee on Economic, Social and Cultural Rights, General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health. Geneva, 22nd session, 2000.

*International Digest of Health Legislation/Recueil international de législation sanitaire* : <http://www.who.int/legislation>

## Utilisation de médicaments expérimentaux en dehors du cadre d'études cliniques (« utilisation à des fins humanitaires »)

### Objectifs

Cette annexe souligne les meilleures pratiques actuelles relativement à l'utilisation des médicaments expérimentaux en dehors du cadre d'études cliniques, aussi appelé souvent « utilisation à des fins humanitaires ». Elle vise à encourager les autorités sanitaires nationales des pays à forte charge de TB à établir ou à mettre à jour le cadre nécessaire (règlements, pharmacovigilance et mécanismes de protection des patients) pour favoriser l'accès au bienfait potentiel des programmes humanitaires pour les patients dans le besoin et s'assurer que des mesures de précaution adéquates sont en place pour protéger ces patients de tout risque inutile.

### Définitions

Les termes programmes d'« utilisation à des fins humanitaires », d'« accès étendu » ou d'« accès spécial » ont essentiellement la même signification. Ils font référence à des programmes qui ont pour but d'offrir des traitements expérimentaux ayant le potentiel de sauver des vies aux patients atteints d'une maladie contre laquelle il n'existe pas de traitement approuvé satisfaisant ou qui ne peuvent participer à une étude clinique. Pour de nombreux patients, ces programmes représentent le dernier espoir.

### Considérations générales

La TB-MR comme la TB-UR sont des maladies potentiellement mortelles contre lesquelles les médicaments approuvés seuls pourraient être inefficaces. Dans certains cas, des antituberculeux expérimentaux<sup>17</sup>, utilisés en association avec des médicaments approuvés, pourraient être efficaces ou sauver des vies.

L'utilisation à des fins humanitaires est un mécanisme bien connu pour les maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer et le sida et pourrait aussi être utilisée pour la TB lorsque toutes les autres options thérapeutiques ont été épuisées.

---

<sup>17</sup> Nouveaux médicaments actuellement en phase de tests cliniques : diamine (SQ-109), diarylquinoline (TMC-207), nitrodihydroimidazooxazole (OPC-67683), nitroimidazole (PA-284), pyrrole (LL3858).

Pour favoriser l'accès aux médicaments expérimentaux, les pays peuvent s'assurer qu'un cadre approprié est en place. Les structures qui gouvernent les programmes d'utilisation à titre humanitaire comprennent généralement les éléments suivants :

### Mécanismes réglementaires

Dans la plupart des pays, seuls les médicaments pour lesquels une autorisation de mise en marché a été accordée par l'agence de réglementation nationale peuvent être utilisés chez l'humain.

Les règlements permettent normalement d'utiliser des nouveaux médicaments expérimentaux (IND) dans des circonstances bien définies : un IND ne peut être utilisé que dans le cadre d'une étude clinique approuvée conformément au protocole et aux critères d'inclusion ou par le biais d'un programme d'utilisation à titre humanitaire. En général, le médicament doit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise en marché ou être à l'étude dans le cadre d'essais cliniques en cours. L'indication pour l'utilisation proposée du médicament doit être dans la portée d'une demande d'IND ou l'indication visée.

Certains organismes de réglementation nationaux ont établi des mécanismes supplémentaires pour favoriser l'accès aux nouveaux médicaments à différents stades du développement antérieurs à l'approbation de mise en marché (p. ex., accès de patients individuels ou de petits groupes de patients, ou prolongation de l'accès à un IND à la fin d'une étude clinique pour les patients inscrits à cette étude).

La plupart des réglementations en place s'appuient sur un *modus operandi* semblable :

- Le patient doit être bien renseigné sur le médicament, ses actions prévues et ses effets indésirables potentiels ainsi que son impact possible sur d'autres affections ou traitements. Les patients doivent aussi consentir par écrit au traitement par ce médicament. Il est recommandé qu'un comité d'éthique<sup>18</sup> approuve l'utilisation proposée du médicament.
- Le praticien (en général un médecin) :
  - est responsable de l'initiation de la demande aux organismes de réglementation au nom du patient ou du groupe de patients. La demande doit comprendre les éléments suivants : description des affections et circonstances nécessitant un traitement, argumentation sur les raisons pour lesquelles les traitements existants ne sont pas satisfaisants (avec des données de laboratoire et cliniques pertinentes) et explication des raisons pour lesquelles le risque probable associé à l'utilisation de l'IND l'emporte sur le risque probable associé à la maladie ou à l'affection;

<sup>18</sup> C'est-à-dire les institutions pertinentes dans chaque cadre qui supervisent la protection des sujets humains.

- doit consentir à fournir à l'organisme de réglementation un rapport sur les résultats de l'utilisation du médicament, y compris les réactions indésirables.
- Le commanditaire<sup>19</sup> :
  - consent à fournir le produit et a le dernier mot quant à savoir si le médicament sera fourni et dans quelles conditions;
  - est responsable de fournir l'information exigée par les organismes de réglementation pertinents sur la qualité pharmaceutique ou des exigences telles que : certificat de BPF pour le site de fabrication, certificat d'analyse, paramètres chimiques et microbiens, données sur la stabilité, numéro de lot et date d'expiration;
  - est aussi responsable de fournir toute l'information sur le médicament aux médecins ou aux patients qui en font la demande.
- De telles demandes d'accès sont étudiées par le comité médical de l'organisme de réglementation au cas par cas, en tenant compte de la nature de l'affection médicale, de la disponibilité d'autres médicaments déjà commercialisés et de l'information fournie en appui à la demande relativement à l'utilisation, à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.
- L'autorisation de l'organisme de réglementation d'utiliser un médicament expérimental en dehors du cadre d'une étude clinique ne constitue pas une opinion ni une déclaration que le médicament est sûr et efficace.

**Remarques :** Dans certains pays, des mécanismes semblables sont en place pour donner accès aux patients à des médicaments qui ne sont pas homologués par les autorités nationales, mais que l'on ne peut considérer comme des IND puisqu'ils sont déjà homologués dans d'autres pays et reconnus comme sûrs et efficaces par la communauté scientifique internationale.

L'utilisation d'un produit médical approuvé dans la pratique de la médecine pour une indication différente de celle pour laquelle le produit a été approuvé (à savoir utilisation non autorisée) n'est pas considérée comme une utilisation à des fins humanitaires et ne nécessite généralement pas l'approbation des organismes de réglementation. C'est le cas de l'utilisation dans le traitement de la TB-MR de médicaments tels que les fluoroquinolones, le linéolid, la clofazimine, la clarithromycine et l'imipénème. Toutefois, l'établissement dans lequel le produit sera utilisé pourrait devoir demander l'approbation du comité d'éthique de cet établissement.

---

<sup>19</sup> Une personne, une société, un établissement ou une organisation qui prend la responsabilité de l'instauration, de la gestion ou du financement d'une étude clinique.



## Surveillance des patients et pharmacovigilance

L'utilisation à des fins humanitaires ne doit être envisagée que si une surveillance clinique, biologique et bactériologique adéquate est en place, y compris des mécanismes de collecte et de notification des données des patients par le biais de fiches d'observations spécifiques. Il est particulièrement important que les effets indésirables soient signalés avec diligence par le praticien dans les délais requis. Il est recommandé que les patients reçoivent un soutien de pairs ou un soutien social lors de l'utilisation d'un médicament expérimental pour aider à surveiller leur état psycho social et les effets indésirables.

## Protection des patients

Bien que le traitement d'un patient dans un état grave dans le cadre d'une utilisation à des fins humanitaire soit motivé par l'humanité et la compassion, il y a plusieurs questions éthiques à prendre en compte dans l'utilisation des médicaments expérimentaux.

- *Efficacité non établie.* L'absence d'approbation signifie généralement que l'innocuité ou l'efficacité n'ont pas été scientifiquement établies. Les bienfaits possibles mais non prouvés du traitement expérimental doivent être pondérés en fonction de ses risques. Les risques et les bienfaits de l'utilisation d'un traitement expérimental doivent aussi être évalués par rapport aux bienfaits et aux risques possibles d'autres solutions.
- *Consentement éclairé.* Le médecin doit reconnaître le défi unique associé à l'obtention d'un consentement éclairé valide en dehors du cadre des études cliniques. Il est essentiel que le patient soit informé des risques, des bienfaits potentiels et des autres solutions, et qu'il comprenne qu'il n'existe aucune garantie que le médicament expérimental lui procurera un bienfait.
- *Approbation du comité d'éthique.* Certains systèmes de réglementation exigent l'approbation préalable d'un comité d'éthique avant de fournir les médicaments en dehors du cadre d'une étude clinique. Même dans les circonstances où les règlements gouvernementaux de comportent pas une telle exigence, il est recommandé que les établissements exigent l'approbation d'un comité d'éthique ou d'un autre organisme de surveillance à titre de bonne pratique clinique.

## Sociétés développant des médicaments

Lorsque c'est possible, des programmes d'utilisation à des fins humanitaires doivent être incorporés aux plans de développement de médicament pour répondre aux besoins des patients qui ont épuisé toutes leurs options thérapeutiques et qui ne sont pas admissibles aux études cliniques. Une telle planification favorisera le processus d'approbation et l'accès aux médicaments en cas de besoin.

Lorsque les demandes d'accès aux médicaments expérimentaux sont faites, une première analyse de la demande doit être effectuée soit par le chef médical

de l'équipe de développement du composé ou le service des affaires médicales, en fonction du statut du composé dans le processus de développement des médicaments. Si les critères médicaux pour l'utilisation du composé sont remplis, une équipe opérationnelle doit passer en revue les aspects réglementaires et logistiques.

### Indications

Dans le cas de la TB-MR et de la TB-UR, l'utilisation à des fins humanitaires peut être envisagée pour les patients présentant une affection potentiellement mortelle (p. ex., état clinique se détériorant en raison de la TB ou d'une immunodépression sévère) lorsque les traitements disponibles se sont soldés par un échec ou qu'aucun médicament approuvé ayant une activité bactéricide n'est disponible et qu'aucune autre option médicale ou chirurgicale n'est appropriée; les résultats des tests de pharmacosensibilité par des méthodes validées jouent un rôle essentiel dans une telle décision. Le médicament expérimental ne doit jamais être utilisé en monothérapie, mais plutôt en concomitance avec d'autres médicaments ayant une efficacité établie ou probable afin de prévenir l'émergence d'une résistance au médicament expérimental.

### Coût

Le médicament expérimental doit être fourni gratuitement au patient.

### Bienfait scientifique

D'un point de vue méthodologique, les études cliniques contrôlées constituent le seul moyen d'obtenir des données fiables et interprétables sur l'efficacité et l'innocuité d'un produit médical. Les programmes d'utilisation à des fins humanitaires ne sont pas un substitut aux études en bonne et due forme.

Néanmoins, l'expérience avec les antirétroviraux a montré qu'en plus du bienfait pour les différents patients, ces programmes peuvent aussi permettre d'obtenir de l'information utile sur l'innocuité et l'efficacité dans des populations différentes de celles des études cliniques.

## Bibliographie

Class T. Expanded access to unapproved medical products: compassionate use *Regulatory Affairs Focus Magazine*, Mai 2006.

Thompson L. Experimental treatments? Unapproved but not always unavailable. FDA Consumer magazine. Janvier-février 2000 (disponible à l'adresse [http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100\\_exp.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100_exp.html); consulté en juin 2008).

Committee for Medicinal Products for Human Use. *Draft guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004*. London, European Medicines Agency, 2006 (EMEA/27170/2006/Draft; disponible à l'adresse <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf>; consulté en juin 2008).

U.S. Food and Drug Administration. Early/expanded access. <http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/ide/print/early.html>

Santé Canada. *Programme d'accès spécial - médicaments*. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-droques/sapfs\\_pasfd\\_2002-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-droques/sapfs_pasfd_2002-fra.php)

Partenariat Halte à la tuberculose. *Working Group on New TB Drugs: strategic plan*. [http://www.stoptb.org/wg/new\\_drugs/documents.asp](http://www.stoptb.org/wg/new_drugs/documents.asp)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

*Emergency and compassionate use of experimental drugs and devices*. San Francisco, University of California, 2004, rev. August 2005.

Brook I. Approval of zidovudine (AZT) for acquired immunodeficiency syndrome: a challenge to the medical and pharmaceutical communities. *Journal of the American Medical Association* 1987;258(11):1517.

Marwick C. AZT (zidovudine) just a step away from FDA approval for AIDS-Therapy. *Journal of the American Medical Association* 1987;257(10):1281-1282.

*Policy on the compassionate/emergency use of experimental TB Alliance drugs*. New York, Global Alliance for TB Drug Development, 2006 (disponible à l'adresse [http://www.tballiance.org/downloads/publications/Compassionate\\_Policy\\_12.6.06.pdf](http://www.tballiance.org/downloads/publications/Compassionate_Policy_12.6.06.pdf); consulté en juin 2008).

## Méthodologie

### Établissement de la portée

En 2000, l'OMS a publié les premiers principes directeurs portant spécifiquement sur la TB pharmacorésistante avec les *Lignes directrices relatives à la mise en place des projets pilotes «DOTS-Plus» pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants*. De nouvelles données ayant été collectées, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes* a été publié en 2006. Cette publication avait une portée et une visée plus larges et appuyait la mise en place de la nouvelle stratégie Halte à la tuberculose pour 2006–2015.

La réalisation que des souches de TB étaient devenues résistantes à certains des antituberculeux de deuxième intention a mené à la définition de la TB à bacilles ultrarésistants (TB-UR) en 2006, et l'OMS a rapidement organisé la première réunion du groupe de travail mondial sur la TB-UR en octobre 2006. Cette réunion a mené à la recommandation que les départements de la tuberculose et du VIH de l'OMS devraient préparer une mise à jour d'urgence de plusieurs chapitres des principes directeurs de 2006 en réponse à l'émergence de la TB-UR.

Une réunion du Groupe directeur de l'OMS pour les principes directeurs et de plusieurs conseillers de l'OMS ayant contribué à l'édition de 2006 a eu lieu en avril 2006. Il a été convenu qu'il y avait un besoin urgent de directives relatives à la meilleure réponse en cas de TB-UR basées sur les données émergentes. Le groupe a identifié les chapitres devant être modifiés et les écarts à combler dans cette mise à jour d'urgence.

Sur les 18 chapitres, huit ont été révisés et considérablement modifiés en réponse aux données émergentes sur la TB-MR et la TB-UR (chapitres 1, 4, 5, 6, 7, 10, 12 et 18). Un chapitre a été ajouté (chapitre 19). Les autres chapitres ont fait l'objet de révisions mineures pour assurer l'uniformité du tout, mais n'ont pas été réécrits et ne contiennent pas de nouvelle information.

On a aussi décidé d'initier une révision complète des Principes directeurs après la mise à jour d'urgence.

Le Comité de révision des principes directeurs de l'OMS a été mis sur pied en janvier 2008 et a déjà préparé une ébauche de Directives pour les principes

directeurs qui a été utilisée pour optimiser la finalisation de cette mise à jour d'urgence.

### Auditoire cible

Ce document vise à aider à l'élaboration de politiques nationales en vue d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de la TB pharmacorésistante. Les principes directeurs s'adressent principalement aux personnes suivantes :

- (i) responsables de programmes nationaux et régionaux de lutte antituberculeuse, responsables d'organisations non gouvernementales et autres responsables de programmes qui participent au développement des programmes intégrés de lutte antituberculeuse dans les régions aux ressources limitées à utiliser en conjonction avec des programmes de lutte contre le VIH/sida.
- (ii) cliniciens dans ce cadre, pour permettre l'accès à de l'information clinique et technique complète et à jour relativement à la prévention et à la prise en charge de la TB pharmacorésistante et encourager la mise en place des pratiques exemplaires connues.

### Groupe de référence pour les Principes directeurs

Les membres du Groupe de référence pour les Principes directeurs sont listés aux pages vi–vii. Tous ont apporté une contribution importante à la rédaction et à la révision de certains chapitres mis à jour, plusieurs d'entre eux ayant contribué à plusieurs chapitres, bien que seuls les membres du groupe directeur aient passé en revue l'ensemble du document.

Le groupe directeur comprenait deux membres du secrétariat de l'OMS et trois experts-conseils d'organisations partenaires et d'états membres.

Les principaux éditeurs et auteurs du groupe directeur étaient les docteurs Ernesto Jaramillo, Salmaan Keshavjee, Kitty Lambregts, Michael Rich et Karin Weyer.

La première ébauche des principes directeurs a été révisée par le groupe directeur lors d'une réunion ayant eu lieu en février 2008. Les autres conseillers présents lors de cette réunion étaient les docteurs Malgosia Grzemska (OMS), Suzanne Hill (OMS), Tim Holtz (CDC, É.-U) et Kathrin Thomas (OMS). Toute question en suspens a été ensuite résolue par courriel afin de convenir de la version définitive. On a demandé à d'autres membres du groupe de fournir des révisions à des stades ultérieurs pour des questions particulières.

### Récupération et synthèse des données

L'auteur principal nommé pour chaque chapitre a utilisé un système de récupération de données limitées comprenant :

- collection personnelle de publications et de rapports de cas;
- recherches bibliographiques à partir de PubMed et d'autres bases de données et moteurs de recherche;

- principes directeurs en place, tant de l'OMS que d'autres organisations de renommée internationale;
- consensus d'experts au cours de plusieurs réunions de groupe sur différents sujets;
- données non publiées, par exemple les données fournies au Comité Feu Vert (GLC) par ses projets approuvés de prise en charge de la TB-MR.

Ces données ont été synthétisées par chaque auteur principal, mais il n'y a pas eu d'évaluation formelle de leur qualité. Étant donné le champ relativement limité d'experts dans la prise en charge de la TB pharmacorésistante, l'opinion d'experts a été demandée à plusieurs des chercheurs d'origine sur le terrain. Les données n'ont pas fait l'objet d'une évaluation ou d'une gradation formelle et il n'y existe pas de résumé formel des données.

### **Contrôle par des pairs**

Les chapitres révisés ont été revus chacun par au moins un, et généralement plusieurs, des membres du Groupe de référence pour les Principes directeurs, tant dans les départements de l'OMS Halte à la tuberculose et Lutte contre le VIH que par des experts externes, selon les cas. Un des experts conseils du Groupe directeur a reçu pour mandat d'harmoniser et de revoir tous les chapitres mis à jour (Dr Michael Rich). Le reste du Groupe directeur a aussi passé en revue l'ensemble du document et fourni des commentaires approfondis et détaillés.

### **Conflit d'intérêts**

On a demandé à tous les contributeurs de remplir un formulaire de déclaration d'intérêt de l'OMS. Un résumé de cette information est fourni à la page 4.

### **Élaboration des recommandations**

Les principes directeurs de 2006 ne présentaient pas de recommandations dans des sections distinctes du texte. La mise à jour d'urgence de 2008 a gardé ce format original pour assurer une uniformité avec les chapitres non révisés.

La mise à jour d'urgence présente les recommandations qui sont nouvelles, considérées comme pertinentes à la réponse à la TB-UR ou qui sont de nature urgente. Le Groupe directeur a identifié, commenté et finalisé les recommandations et a établi les principaux nouveaux changements par rapport aux principes directeurs de 2006 lors de sa réunion finale. Les principales recommandations ont été placées au début de chaque chapitre mis à jour et les nouvelles recommandations ont été signalées par un astérisque.

Le coût n'est pas explicitement considéré dans le cadre des recommandations, bien que les réalités des ressources humaines, des questions socio-économiques et de l'infrastructure du système de santé sont prises en compte dans l'ensemble du document.

### **Date de révision**

Le processus d'établissement de la portée des *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes* a déjà commencé et la prochaine édition devrait être publiée en 2010, avec une approche rigoureuse et basée sur les données probantes conformément au document *Guidelines for Development of WHO Guidelines 2008*.

# Formulaires



Programme de lutte contre la TB  
pharmacorésistante

Nom : \_\_\_\_\_

Numéro d'enregistrement à la catégorie IV : \_\_\_\_\_

Date d'enregistrement à la catégorie IV : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Numero d'enregistrement au registre de district de la TB : \_\_\_\_\_

Date d'enregistrement au registre de district de la TB : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Pays/District : \_\_\_\_\_

Centre de traitement : \_\_\_\_\_

Sexe : ☐ H ☐ F

Âge : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Poids initial (kg) : \_\_\_\_\_ Taille (cm) : \_\_\_\_\_

Siège : ☐ Pulmonaire ☐ Extrapulmonaire ☐ Les deux

TB extrapulmonaire, préciser le siège : \_\_\_\_\_

Réunion du comité d'examen : dates et décisions

Date	Décision	Prochaine date

Fiche de traitement de categorie IV

	Groupe d'enregistrement	En choisir un seul
1	Nouveau	
2	Rechute	
3	Traitement après une interruption	
4	Traitement après un échec d'un traitement de catégorie I	
5	Traitement après un échec d'un traitement de catégorie II	
6	Changement de centre	
7	Autre	

Information sur le VIH	
Test de dépistage du VIH : <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> Inconnu	
Date du test : ____ / ____ / ____	Résultat : _____
Installation du TARV : <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N Date : ____ / ____ / ____	
Installation de la prophylaxie par le cotrimoxazole : _____	
<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N	Date : ____ / ____ / ____

Type de résistance : TB-MR/TB-UP/polyrésistance;  
Traitement instauré : confirmée ou suspectée

Épisodes de traitement antituberculeux antérieurs		
N°	Date de début (si inconnue, désignations abrégées des médicaments)	Issue

Prise d'antituberculeux de deuxième intention par le passé?

☐ O ☐ N

Si oui, préciser : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Désignation abrégée des médicaments

Médicaments de première intention

Am = amikacide

R = rifampicine

E = éthambutol

Z = pyrazinamide

S = streptomycine

(T = thioacétazone)

Antituberculeux de deuxième intention

Km = kanamycine

Cfx = ciprofloxacine

Cm = capréomycine

Ofx = ofloxacine

Lfx = lévofloxacine

Mfx = moxifloxacine

Pto = protonamide

Eto = éthionamide

Cs = cyclosérine

PAS = acide p-aminosalicylique

Resultats des tests de pharmacosensibilité (DST)

Date de collecte des expectorations	S	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Fq	Pto/Eto	PAS	Cs	Autre	Autre

Examen microscopique des frottis d'expectoration				Culture			
Mois de traitement	Date*	No d'échantillon	Résultat	Mois de traitement	Date*	No d'échantillon	Résultat
Antérieur**				Antérieur**			
0				0			
1				1			
2				2			
3				3			
4				4			
5				5			
6				6			
7				7			
8				8			
9				9			
10				10			
11				11			
12				12			
13				13			
14				14			
15				15			
16				16			
17				17			
18				18			
19				19			
20				20			
21				21			
22				22			
23				23			
24				24			

**Observation:**

\* Toutes les dates dans les deux tableaux sont les dates de collecte des expectorations du patient.

\*\* La date de collecte des expectorations ayant donné lieu à l'enregistrement du patient dans le registre de la TB-MR (le cas échéant).

**Méthode de notation pour l'enregistrement des frottis**

Nbre de BAAR	0
1–9 BAAR par 100 HPF	Rare (et indiquer le nombre de BAAR)
10–99 BAAR par 100 HPF	+
1–10 BAAR par HPF	++
>10 BAAR par HPF	+++

**Méthode de notation pour l'enregistrement des cultures**

Aucune croissance signalée	0
Moins de 10 colonies	Report number of colonies
10–100 colonies	+
Plus de 100 colonies	++
Inombrable ou croissance	+++

**SCHEMA DE CATEGORIE IV** (date d'instauration du traitement et posologie (mg), changement de dose et arrêt des médicaments) :

[illegible]

### ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS (une ligne par mois) :

[illegible]

Indiquer dans les cases : ✓ = directement observé

**N** = non supervisé

Ø = médicaments non pris

## ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS (suite) :

[illegible]

Indiquer dans les cases : ✓ = directement observé  
N = non supervisé  
Ø = médicament non pris

Observations :

---

---

---

---

---

---

Issue	Cocher une case	Date
Guérison		
Traitement terminé		
Décès		
Échec du traitement		
Interruption du traitement		
Changement de centre		

FORMULAIRE 02

Registre de la catégorie IV

Programme de la lutte contre la TB pharmacorésistante

N° unique Reg de la cat. IV	Date d'inscrip- tion au Reg. de la cat. IV	Nom (complet)	Sexe (M ou F)	Âge DDN J/m/a	Adresse	N° du Reg. de la TB de l'insti- tut de référence ou d'enregist. (P/EP)	Siège de la TB de l'insti- tut de référence ou d'enregist. (P/EP)	Grp de malade d'orig.	Résultat des tests de pharmacosensibilité (DST)										Date de préleve- ment de l'échantil- lon de spécimen pour les DST déjà reçus	Antiuber- culeux de première référence reçus
									H	R	E	S	Cm	Fq	Autre	Autre	Autre	Autre		
1				/ /																
2				/ /																
3				/ /																
4				/ /																
5				/ /																
6				/ /																
7				/ /																
8				/ /																
9				/ /																
10				/ /																

- \* 1 Nouveau  
2 Recture  
3 Après un arrêt du traitement  
4 Après un échec du premier traitement  
5 Après un échec de la reprise du traitement  
6 Arrivée d'un autre centre (d'un autre centre de traitement de catégorie IV)  
7 Autre

Raison de l'inscription au Registre de la cat. IV		Résultats des frotis (F) et des cultures (C) au cours du traitement (si plus d'un frotis ou d'une culture sont réalisés en un mois, inscrire les résultats positifs les plus récents)																														
MDR/TB suspectée (en fonction du protocole national)	Schéma (désignation abrégée des médicaments) Date d'instauration	Début du mois 0		Mois 1		Mois 2		Mois 3		Mois 4		Mois 5		Mois 6		Mois 7		Mois 8		Mois 9		Mois 10		Mois 11		Mois 12		Mois 13		Mois 14		
		S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	
		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a		j/m/a
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Date	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

## Programme de lutte contre la TB pharmacorésistante

[illegible]

Résultat Guéri Non guéri Dépassé Abandon Changement de centre	Activités relatives à la TB/VIH					Commentaires
	Dépistage du VIH		TARV O/N Date d'instauration	CPT O/N Date d'instauration		
	Test effectué (O/N/inconnu)	Date du test				
Date de résultats						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						
/ /						

Méthode de notation pour l'enregistrement des frottis (pour les échantillons non centrifugés)

Nbre de BAAR	0
1—9 BAAR par 100 HPF	Rare (et indiquer le nombre de BAAR)
10—99 BAAR par 100 HPF	+
1—10 BAAR par HPF	++
>10 BAAR par HPF	+++

Méthode de notation pour l'enregistrement des cultures

Aucune croissance signalée	0
Moins de 10 colonies	Indiquer le nombre de colonies
10—100 colonies	+
Plus de 100 colonies	++
Inombrable ou croissance confluyente	+++

HPF = champ à fort grossissement

Désignation abrégée des médicaments

Médicaments de 1<sup>re</sup> Médicaments de 2<sup>e</sup>

Intention	Intention
H = isoniazide	Am = amikacine
R = rifampicine	Km = kanamycine
E = éthambutol	Cfx = ciprofloxacine
Z = pyrazinamide	Cm = capréomycine
S = streptomycine	Ofx = ofloxacine
(T = thioacétazone)	Lfx = lévofloxacine
	Mfx = moxifloxacine
	Gati = gatifloxacine
	Pto = protonamide
	Eto = éthionamide
	Cs = cyclosérine
	PAS = acide p-aminosalicylique



PRINCIPES DIRECTEURS À L'INTENTION DES PROGRAMMES ANTITUBERCULEUX POUR LA PRISE EN CHARGE DES TUBERCULOSES PHARMACORÉSISTANTES

Programme de lutte contre la TB pharmacorésistante

FORMULAIRE 03

**Demande d'examen d'expectorations (à remplir par le centre d'examen)**

Unité de traitement : \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Âge : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_ Sexe (cocher) ☐ H ☐ F

Adresse complète : \_\_\_\_\_

Raison de l'examen (cocher) : ☐ Diagnostic ☐ Examen de suivi

Demande de test (cocher toutes les cases nécessaires) : ☐ frottis ☐ culture ☐ DST

En cas de DST, préciser le groupe d'enregistrement : \_\_\_\_\_

**RÉSULTATS (à remplir par le laboratoire)**

**Résultats de l'examen des frottis**

Date de collecte	Échantillon	Numéro d'échantillon du laboratoire	Apparence*	Résultat				
				Nég.	1-9	+	++	+++
		1						
		2						
		3						

\*apparence visuelle des expectorations (sanguinolent, micropurulent, salive)

Date : \_\_\_\_\_

Examiné par (signature) : \_\_\_\_\_

Nbre de BAAR	0
1-9 BAAR par 100 HPF	Rare (et indiquer le nombre de BAAR)
10-99 BAAR par 100 HPF	+
1-10 BAAR par HPF	++
> 10 BAAR par HPF	+++

**Résultats des cultures**

Date de collecte	Échantillon	Numéro d'échantillon du laboratoire	Résultat					Contaminé
			Nég.	1-9	+	++	+++	
		1						
		2						

Date : \_\_\_\_\_

Examiné par (signature) : \_\_\_\_\_

Aucune croissance signalée	0
Moins de 10 colonies	Indiquer le nombre de colonies
10 – 100 colonies	+
Plus de 100 colonies	++
Inombrable ou croissance confluyente	+++

**Résultats des cultures**

Date de collecte	Numéro d'échantillon du laboratoire	S	H	R	E	Y	Km	Am	Cm	Ofx	Autre	Autre
	1											
	2											

Date : \_\_\_\_\_

Examiné par (signature) : \_\_\_\_\_

R = résistant

S = sensible

C = contaminé

Le formulaire rempli (avec les résultats) doit être envoyé sans délai au centre de traitement

[illegible]



## Registre du laboratoire pour les cultures et les DST

[illegible]

Indiquer les résultats des DST de la façon suivante : S = sensible; R = résistant; C = contaminé

Rapport de dépistage de la TB-MR et de l'instauration du traitement de catégorie IV

Nom du secteur .....	Nom du coordonnateur du secteur : .....
Patients identifiés lors du ..... trimestre de l'année .....	Date : .....

1. Nombre de patients chez lesquels on a dépisté une TB-MR/ TB-UR au laboratoire (par date des résultats de TB-MR/ TB-UR dans le registre du laboratoire) au cours du trimestre :

TB-MR	TB-UR
-------	-------

2. Nombre de patients atteints de TB-MR qui ont commencé un traitement de catégorie IV au cours du trimestre :

	Nouveaux cas	Patients ayant déjà reçu des antituberculeux de 1 <sup>re</sup> intention	Patients ayant déjà reçu des antituberculeux de 2 <sup>e</sup> intention
Cas confirmés			
Cas suspects			

1er trimestre : du 1er janvier au 31 mars  
2e trimestre : du 1er avril au 30 juin  
3e trimestre : du 1er juillet au 30 septembre  
4e trimestre : du 1er octobre au 31 décembre

Signature .....

FORMULAIRES

FORMULAIRE 06

Évaluation intermédiaire à six mois des résultats des cas confirmés de TB-MR

(à remplir 9 mois après l'instauration du traitement)

Nom de l'unité : \_\_\_\_\_

Date d'inscription : \_\_\_\_\_

Trimestre auquel a été instauré le traitement : \_\_\_\_\_

Date du rapport : \_\_\_\_\_

Nombre de patients ayant commencé le traitement	Résultats bactériologiques après 6 mois de traitement			Ne reçoivent plus le traitement		Changement de centre
	Négatifs (frottis et culture négatifs)	Positifs (frottis ou culture positif)	Inconnu	Décès	Abandon du traitement	

**Rapport annuel des résultats du traitement des cas confirmés de TB-MR  
qui commencent un traitement de catégorie IV  
(à remplir 24 et 36 mois après la date de fin de l'année de traitement)**

Année d'instauration du traitement: \_\_\_\_\_

Groupe de patient	Guérison	Traitement terminé	Échec du traitement	Abandon du traitement	Décès	Changement de centre	Traitement en cours	Total
Nouveaux								
Patients ayant reçu auparavant uniquement des antituberculeux de 1 <sup>re</sup> intention								
Patients ayant reçu auparavant des antituberculeux de 1 <sup>re</sup> et de 2 <sup>e</sup> intention								
Total								

**Proportion de cas confirmés de TB-MR ayant commencé un traitement contre la TB-MR par trimestre où ils étaient enregistrés comme des cas de TB-MR et raison de la non-instauration du traitement de la TB-MR**

FORMULAIRE 08

Date d'inscription :											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Trimestre et année de l'inscription au registre de la TB-MR	Nombre total de cas de TB-MR inscrits au cours du trimestre	Nombre total de cas de TB-MR ayant commencé un traitement	Délai entre les résultats des DST et l'instauration du traitement (le programme doit définir un délai court, etc.)		Inacceptablement long	Décédé avant le traitement	Traitable avec des agents de 2 <sup>e</sup> intention, mais aucun agent disponible	Non traitable, résistance	Patient ayant refusé le traitement ou ayant disparu	Maladie à un stade trop avancé	Autre
			Court	Moyen, acceptable							



**Résultats intérimaires du traitement de la TB-MR par trimestre d'instauration  
du traitement dans le cas confirmés de TB-MR**

1  Trimestre d'instauration du traitement de la TB-MR	2  Combien de mois après l'instauration du traitement l'évaluation a-t-elle été effectuée	3  Nombre total de patients ayant commencé un traitement de la TB-MR	4  Résultats bactériologiques au moment de l'évaluation			6  Patients ne recevant plus de traitement	7	8	9
			Négatifs (frottis et culture négatifs)	Positifs (frottis ou culture positifs)	Inconnu				

# Index

On retrouve une liste complète des abréviations utilisées dans le texte aux pages viii–x.

- Abréviations, médicament, 64
- Acceptabilité sociale, lutte  
antituberculeuse, 229
- Accroissement posologique, 66, 72
- Achats, antituberculeux de deuxième  
intention, 173–174
- Acide *p*-aminosalicylique (PAS), 55,56
  - effets indésirables, 116
  - fiche d'information, 219
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez  
les adultes, 221
  - schémas thérapeutiques, 75
- Acidose lactique, 117,130
- Activités de lutte contre la TB et le  
VIH menées en collaboration,  
106-110
- Agents de santé communautaires, 140,  
144–147
  - administration du DOT, 142
  - soins axés sur le patient, 190
  - surveillance, 142
- Allaitement artificiel, 95
- Allaitement au sein, 95
- Amikacine (Am), 64
  - fiche d'information, 219
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez  
les adultes, 221
- Aminoglycosides. *voir aussi* agents de  
cette classe
  - effets indésirables, 116
  - tests de pharmacosensibilité, 53
- Amoxicilline/clavulanate (Amx/Clv),  
64, 222
- Analyse de cohorte, 12, 28–29
- Antituberculeux. *voir* Médicaments  
antituberculeux
  - groupe 2. *voir* Antituberculeux  
injectables
- Antituberculeux de deuxième  
intention, 64
  - co-infection par le VIH, 108, 114
  - enfants, 96
  - gestion, 171–174
  - hépatotoxicité, 98
  - liste modèle OMS des médicaments  
essentiels, 171
  - mécanisme du GLC, 174
  - posologie en fonction du poids chez  
les adultes, 221
  - prévision des besoins, 172
  - TB à bacilles monorésistants ou  
polyrésistants, 89
  - traitement antérieur, 25
- Antituberculeux de première intention  
traitement antérieur, 25
- Antituberculeux injectables (groupe 2),  
64
  - durée d'administration, 79
  - effets indésirables, 116
  - pendant la grossesse, 95
  - posologie en fonction du poids chez  
les adultes, 221
  - TB à bacilles monorésistants ou  
polyrésistants, 89

- Appui des patients par les pairs, 190
- Arrêt du traitement, 152
  - approche, 153
  - indications, 152
- Arthralgie, 137
- Assurance qualité
  - laboratoire, 57
  - système d'enregistrement et de notification, 186
  - système d'approvisionnement des médicaments, 172
- Auditoire cible, Principes directeurs de l'OMS, 243
- Autres patients, 26
- Bacilles acidorésistants, 50
- Bactériologie. *voir aussi* Laboratoires terminologie, 22
- Bienfaisance, 228
- Cadre DOTS, 9–11, 13
- Capréomycine (Cm), 64
  - effets indésirables, 116
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
- Capréomycine (CM)
  - fiche d'information, 219
- Cas de tuberculose chronique, 33, 35
- Catégorie IV
  - définition, 23
  - groupe d'enregistrement des patients, 25–27
- Centres d'accueil pour sans-abri, 34
- Céphalées, 116
- Champions communautaires, 190-191
- Charte des patients pour les soins de la tuberculose, 146, 189-192
- Chimioprophylaxie, contacts des cas de TB-MR, 158-159
- Chimiothérapie courte (SCC)
  - contacts pédiatriques, 156-158
  - effet amplificateur, 4
  - effet TB à bacilles monorésistants ou polyrésistants, 88
  - frottis positifs au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> mois, 33
- Chirurgie, résection, 80
- Ciprofloxacine, 64
- Ciprofloxacine (Cfx)
  - fiche d'information, 202
- Clarithromycine
  - posologie chez les adultes, 222
- Clarithromycine (Clr), 64
  - interactions avec les antirétroviraux, 113
- Clofazimine (Cfz), 64
  - fiche d'information, 204
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
- Code, schéma thérapeutique, 67-68
- Cohorte de diagnostic, 28
- Cohorte de traitement, 28
- Comité d'éthique, 238, 240
- Comité Feu Vert. *voir* Green Light Committee (GLC)
- Communauté, rôle dans la lutte contre les TB pharmacorésistants, 19
- Communication, 191
- Concentration critique de médicament, 44
- Concentration minimale inhibitrice, 44
- Conditions et situations particulières, 94–102
- Confidentialité, 142
- Conflit d'intérêt, 245
- Conseillers-champions, 190
- Consentement éclairé, 240
- Contacts, cas de TB-MR, 155–159
  - adultes symptomatiques, 156
  - chimioprophylaxie, 158
  - définition, 155
  - enfants, 96
  - enfants symptomatiques, 156
  - recommandations clés, 155
  - stratégie thérapeutique, 62
  - suivi des contacts dans la communauté, 145
  - tests de pharmacosensibilité, 33, 34, 155
- Contraception, 95

- Contrôle par des pairs, 245
- Contrôle qualité, laboratoire, 57-58
- Conversion des expectorations, 24, 127
- Convulsions, provoquées par les médicaments, 134
- Coordination
  - programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante, 19
  - soins du VIH et de la TB, 120
- Corticostéroïdes, 82
- Coûts
  - médicaments expérimentaux, 241
  - soutien communautaire, 147
- Créatinine sérique, 130
- Culture(s), 50
  - contacts pédiatriques, 157
  - délai d'exécution, 55
  - évaluation de l'échec thérapeutique, 150
  - exigences, 24
  - patients co-infectés par le VIH, 107
  - qualité garantie, 10
  - registre de laboratoire, 184, 257
  - surveillance du traitement
    - traitement, 126, 127
  - transport, 49
- Cyclosérine (Cs), 64, 65
  - fiche d'information, 205
  - insuffisance rénale, 100
  - patients psychiatriques, 101
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
  - prise en charge des effets indésirables, 132
  - toxicomanie, 102
  - troubles convulsifs, 101
- Date de révision, 246
- Décès, 28
- Défense des intérêts, 146
- Défenseurs des soins communautaires, 144-146
- Définitions, 27-28
- Dépendance envers l'alcool, 102
- Dépistage
  - effets indésirables, 128-129
  - préalable au traitement, 126
- Dépistage et évaluation préalables au traitement, 126
- Déplacements, pour le traitement, 140
- Dépression, 116, 132
- Dérivé protéique purifié (PPD), 157
- Diabète sucré, 97
- Diagnostic, TB, 43
  - cadre DOTS, 10
  - délai d'exécution, 55
  - enfants, 157
  - patients co-infectés par le VIH, 107
- Diamine, 237
- Diarrhée, 34, 116, 132
- Diarylquinoline, 237
- Didanosine, interactions avec les quinolones, 113
- Dignité, 189
- Dispositions facilitant l'observance, 141
- Dispositions favorisant l'observance (incitatifs), 141
- Documents opérationnels, 17
- Documents réglementaires, 17
- Données de surveillance de la pharmacorésistance (DRS), 11, 32
  - co-infection par le VIH, 108
  - services, 32
- Douleur abdominale, 116
- Droits de l'homme, 192, 227, 231-234
- Droits des patients, 192, 227, 231-234
- Durabilité
  - soutien communautaire, 147
- Durée du traitement, 80
- Dysglycémie, 118
- Échantillons
  - manipulation sûre, 47
  - transport, 49
- Échec du traitement de catégorie I, 26
  - enregistrement et notification, 145
  - stratégie de traitement, 73
  - tests de pharmacosensibilité, 33
- Échec du traitement de catégorie II, 26

- enregistrement et notification, 145
- patients en attente de traitement, 186
- stratégie de traitement, 73
- tests de pharmacosensibilité, 33
- Échec thérapeutique, 75, 150–54, *voir aussi* Échec du traitement de catégorie I, Échec du traitement de catégorie II
- arrêt du traitement, 153
- définition, 26, 152
- évaluation des patients à risque, 150–52
- soins palliatifs, 153
- surveillance, 126
- Éducation sur la maladie, 141, 146
- Effets indésirables, 128–138
  - courants, 134–138
  - fréquence, 132
  - médicaments utilisés pour les soulager, 131
  - prise en charge, 131–133, 134–138
  - recommandations clés, 126
  - risque de non-observance, 141
  - surveillance, 128–130
  - traitement concomitant TB/VIH, 111–112
- Égalité de traitement, 229
- Élaboration des recommandations, 245
- Enfants
  - contacts symptomatiques, 156–158
  - dépistage des cas, 36
  - suivi des progrès du traitement, 126
  - traitement, 96–97
- Engagement politique, 10, 16–21
- Enregistrement des cas, 22–29
- Enregistrement, cas, 22–29
- Entreposage, médicaments, 173
- Enzymes hépatiques sériques, 130
- Équité, 228
- Éruption cutanée, 117, 132
- Établissement de la portée, Principes directeurs de l’OMS, 243
- Établissements, exposition, 34
- Éthambutol (E), 64
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
- TB monorésistante ou multirésistante, 89
- Éthionamide (Eto), 64, 65
  - effets indésirables, 128
  - fiche d’information, 207
  - grossesse, 94
  - insuffisance rénale, 100
  - interactions avec les antirétroviraux, 113
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
  - prise en charge des effets indésirables, 129
- Études cliniques, 237–241
- Évaluation des besoins, prise en charge de la TB pharmacorésistante, 14
- Évaluation provisoire de l’issue du traitement après six mois (formulaire 06), 185, 261
- Examen des expectorations, 49–50, *voir aussi* Culture(s), examen microscopique de frottis d’expectorations
  - contacts symptomatiques, 156
  - demande (formulaire 03), 183–184, 256
  - suivi des progrès du traitement, 126–128
  - terminologie, 24
- Examen microscopique de frottis d’expectorations, 24, 49
  - contacts pédiatriques, 156–157
  - évaluation de l’échec thérapeutique, 150
  - surveillance du traitement, 126, 128
- Facteurs de risque
  - TB pharmacorésistante, 33–35
  - TB-UR, 40–41
- Fiabilité, 45
- Fiche de traitement pour la catégorie IV (formulaire 01), 179–181, 248–251

- Fiches d'information sur les
  - antituberculeux, 197–220
- Fluoroquinolones, 64–65, *voir aussi*
  - différents agents de la classe
  - enfants, 97
  - interaction avec la didanosine, 113
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
  - TB à bacilles monorésistants ou polyrésistants, 89-90
  - tests de pharmacosensibilité, 53
- Formation
  - communautaire, 146
  - programmes, élaboration, 161
- Gastrite, 132
- Gatifloxacine (Gfx), 64
  - fiche d'information, 209
- Globules blancs, numération, 130
- Glucose sérique, 130
- Green Light Committee (GLC), 7, 72, 174
- Grossesse, 94
- Groupe de référence, Principes
  - directeurs de l'OMS, 244
- Groupes de soutien aux patients, 133, 143
- Groupes d'enregistrement, patients, 26-27
- Groupes d'entraide. *voir* Groupes de soutien aux patients
- Guérison, définition, 26
- Hémoglobine, 130
- Hépatite, 98, 136
- Hépatotoxicité, 98, 117, 136
- Hospitalisation, 141, 146
  - durée, 162
- Hyperlipidémie, 118
- Hypoglycémiantes oraux, 97
- Hypokaliémie, 137
- Hypomagnésémie, 137
- Hypothyroïdie, 118, 136, 138
- Imipénème/cilastatine (Ipm/Cln), 64, 222
- Importation, médicaments, 173
- Incitatifs. *voir* Dispositions favorisant l'observance
- Infection à VIH, 105–120
  - activités recommandées menées en collaboration, 106-110
  - caractéristiques cliniques de la TB, 110-111
  - contre-indication de la thioacétazone, 66, 111
  - dépistage des cas de TB, 36
  - dépistage du VIH et conseils, 107, 130, 158
  - diagnostic de la TB, 107, 110
  - effets indésirables, 111, 112, 114
  - employés de laboratoire, 56
  - facteurs de risque, 130, 158
  - interactions médicamenteuses, 113
  - lutte contre la TB-MR, 108, 119-120
  - lutte contre les infections, 110, 119, 161-162
  - recommandations clés, 105
  - risque de TB pharmacorésistante, 35, 106
  - traitement concomitant, 111–119
- Infection latente, 158
- Insuffisance rénale, 98, 100
- Interruption ou abandon (patient), 28
- Intervenants, 110, 190-191
- Investigational new drugs (IND). *voir* Nouveaux médicaments expérimentaux
- Irradiation germicide aux ultraviolets (IGUV), 163
- Isolement, 162, 234
  - forcé, 192, 234
- Isolement, patients atteints de TB-MR, 162
- Isoniazide (H), 64
  - chimio prophylaxie, 158
  - forte dose, 64, 66, 67, 222
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
  - résistance, ampleur du problème, 4-5

- TB monorésistante ou multirésistante, 89-90
- tests de pharmacosensibilité, 48
- Justice, 228
- Kanamycine (Km), 64
  - fiche d'information, 211
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
- Laboratoires, 43-57
  - contrôle et assurance qualité, 54
  - définitions générales, 44
  - dépistage des effets indésirables, 128
  - guide pour l'utilisation rationnelle, 54
  - lutte anti-infectieuse et sécurité biologique, 46, 55
  - organisation du réseau, 47
  - recommandations clés, 44
  - structure et services essentiels, 46-47
- Lecture, suggestions, 223-225
- Législation et réglementation, 226-235
  - droits de l'homme, 227-231
  - droits du patient, 231-234
  - médicaments expérimentaux, 238-239
- Législation sur les maladies transmissibles, 226-227
- Lévofoxacine (Lfx), 64
  - fiche d'information, 213
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
- Linézolide (Lzd), 64, 222
- Lipase sérique, 130
- Lipodystrophie, 118
- Liste modèle OMS des médicaments essentiels, 171-172
- Liste type, programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante, 20, 21
- Lutte anti-infectieuse, 160-165
  - après l'arrêt du traitement, 154
  - implications du VIH, 81, 105, 110, 120, 161
  - laboratoires, 48, 55
  - mesures administratives, 161
  - mesures environnementales (techniques), 162
  - priorités, 160
  - protection respiratoire individuelle, 164
  - recommandations clés, 160
  - rôle des tests rapides, 165
  - soutien communautaire, 145
- Malabsorption, 34
- Manuel, programme de lutte contre la TB pharmacorésistante, 18
- Masques, 164
- Médicaments antituberculeux
  - abréviations, 64
  - augmentation de la dose, 72
  - classes, 64-65
  - effets indésirables. *voir* Effets indésirables
  - fiches d'information, 197-220
  - groupe 1, 64
  - groupe 3, 64
  - groupe 4, 65
  - groupe 5, 65
  - interactions avec les antirétroviraux, 113
  - médicaments expérimentaux, 237-241
  - posologie, 71-72, 221-222
  - première intention. *Voir* Médicaments de première intention
  - qualité médiocre ou inconnue, 34
  - schémas. *voir* Approvisionnement continu d'antituberculeux de deuxième intention de qualité garantie, *voir* Schémas thérapeutiques de deuxième intention
- Médicaments de première intention, 64
  - posologie, 221

- tests de pharmacosensibilité, 48
- Médicaments essentiels, liste modèle de l’OMS, 171-172
- Médicaments expérimentaux
  - utilisation à des fins humanitaires. *voir* Utilisation à des fins humanitaires
- Mesures de soutien en fin de vie, 153
- Méthodologie, Principes directeurs de l’OMS, 243–246
- Microscopie. *voir* examen microscopique de frottis d’expectorations
- Moxifloxacin (Mfx), 64
  - fiche d’information, 215
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221-222
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT), 51, 127
- Mycobacterium tuberculosis
  - culture. *voir* Culture(s)
  - examen microscopique des frottis d’expectorations. *voir* Examen microscopique des frottis d’expectoration
  - identification, 51
  - normes de sécurité biologique, 55
  - tests de pharmacosensibilité. *voir* Tests de pharmacosensibilité
- Nausées et vomissements, 116, 132
- Néphrolithiase, 118
- Néphrotoxicité. *voir* Toxicité rénale
- Neuropathie périphérique, 116, 137
- Névrite optique, 118, 137
- Nitroimidazole, 237
- Nitroimidazole, 237
- Non-malfaisance, 228
- Normes internationales pour le traitement de la tuberculose, 188
- Nouveau cas, 25, 26
- Nouveaux cas, 73
- Nouveaux médicaments expérimentaux (IND), 238
- Obligation de rendre compte, 228
- Observance du traitement, 141–144
- Ofloxacin (Ofx), 64
  - fiche d’information, 217
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
- Organisations communautaires, 193
- Organisations non gouvernementales, 193
- Organisations religieuses, 193
- Pancréatite, 117
- Patients en attente de traitement, 27, 186
- Patients pédiatriques. *voir* Enfants
- Personnel. *voir* Ressources humaines, *voir* Ressources humaines
- Personnel de laboratoire
  - risque de transmission, 46, 55-56
  - surveillance sanitaire et médicale, 56
  - vaccin BCG, 56
- Personnes d’origine asiatique, 66
- Perte auditive, 135
- Pertinence, lutte antituberculeuse, 229
- Perturbations électrolytiques, 118, 132, 137
- Perturbations vestibulaires, 135
- Pharmacovigilance, 240
- Pilule contraceptive orale, 96
- Poids, surveillance, 129
- Polypeptides, tests de pharmacosensibilité, 53
- Posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
- Potassium sérique, 129-130
- Praticiens d’exercice privé, rôle dans la lutte antituberculeuse, 20
- Prednisone, 82
- Prestataires de soins, 20
- Prévision des besoins, antituberculeux de deuxième intention, 172
- Principes éthiques, 228–229



- Principes normatifs, 229
- Prisons, 19, 34
- Programme d'accès étendu, 237
- Programme d'accès spécial, 237
- Programme d'utilisation à des fins humanitaires, 237
- Programmes de lutte antituberculeuse, liste type. *voir aussi* Programmes nationaux de lutte antituberculeuse
- Programmes de lutte contre la TB pharmacorésistante, liste type, 20
  - coordination, 16, 19-20
  - fonctionnement médiocre, 34
- Plan de développement des ressources humaines, 167
- Programmes mixtes publics/privés (PPM), 20
- Programmes nationaux de lutte antituberculeuse, 19, 166–170, *voir aussi* Programmes, TB cadre DOTS, 9
  - documents réglementaires et opérationnels, 17
  - intégration de la prise en charge des TB pharmacorésistantes, 13, 14
  - intégration de services de diagnostic et de traitement, 3
  - soutien économique, 17
- Projet mondial sur la tuberculose surveillance de la résistance bactérienne, 5
- Prophylaxie par le cotrimoxazole, 105, 109
- Proportionalité, 229
- Protection respiratoire individuelle, 164
- Protionamide (Pto), 64
  - fiche d'information, 207
  - insuffisance rénale, 100
  - interactions avec les antirétroviraux, 113
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
- Pyrazinamide (Z), 64, 69, 90-91
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
- TB monorésistante ou multirésistante, 89-90
- Pyridoxine, 81, 132
- Pyrrole, 237
- Questions éthiques, médicaments expérimentaux, 240
- Quinolones, interactions avec la didanosine, 113
- Radiographies pulmonaires, 127, 130, 156
- Rapports annuels (formulaire 07), 185, 262
- Rapports trimestriels (formulaire 05), 184, 260
- Rechute
  - antécédents, 34, 74
  - définition, 26
- Récupération et synthèse des données, 244-245
- Refus du traitement, 234
- Registre de district de la tuberculose, 181–183
- Registre de la catégorie IV (formulaire 02), 181–183, 252–255
- Registre de laboratoire (formulaire 04), 184, 257-259
- Registres
  - Catégorie IV (formulaire 02), 184, 252–255
  - Registre de district de la tuberculose, 181–183
  - Registres, laboratoire (formulaire 04), 184, 257-259
- Règlement sanitaire international (RSI), 187
- Réglementation. *voir* Législation et réglementation
- Reproductibilité, 45
- Réseau supranational de laboratoires de référence (SRL), 46, 47, 51, 54

- Résistance croisée, 45, 53, 67
- Respect de la personne, 228
- Respirateurs individuels, 164
- Responsabilités, 228, 233
- Ressources humaines, 166–170, *voir aussi* Employés des laboratoires
  - contraintes, 168
  - plan de développement, 167–168
  - rôle d'intervenant, 190
- Rifabutine (Rfb), 64
- Rifampicine (R), 64
  - chimio prophylaxie, 158
  - contracte ptiifs oraux, 95
  - hépatotoxicité, 98
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
  - TB monorésistante ou multirésistante, 89-90
  - tests de pharmacosensibilité, 47
  - tests rapides de pharmacosensibilité, 37, 48, 52
- Rifamycines, 64, 67
- Schéma de sauvetage, 76
- Schémas thérapeutiques
  - code standard, 67
  - conception, 69, 72, 78-79, 84, 162-177,
  - de sauvetage), 76
  - empiriques, 69, 76
  - individualisés, 69, 71, 78
  - modification, 151
  - phase intensive (agents injectables), 79
  - seconde phase, 68
  - TB à bacilles monorésistants ou polyrésistants, 88
  - traitement standardisé, 63, 76
- Schémas thérapeutiques de catégorie IV, 61, *voir aussi* Schémas thérapeutiques
- Secteur privé, échec du traitement, 34
- Sécurité biologique, 44, 55-56
- Services de diagnostic, 46, *voir aussi* Laboratoires
  - intégration avec les services de traitement, 3
- Société civile, 192-193
- Sociétés développant des médicaments, 240-241
- Soins aux malades en phase terminale, 154
- Soins axés sur le patient, 188–193
- Soins de soutien, 143
  - alimentation du nourrisson, 95
  - co-infection par le VIH, 109
  - communautaires, 144–147
  - effets indésirables, 143-144
  - mesures de fin de vie, 153
- Soins en dispensaire, 140
- Soins et soutien communautaires, 140, 144–147
- Soins palliatifs, 153
- Soutien économique, programme de lutte contre la TB
  - pharmacorésistante, 17
- Soutien émotionnel, 143
- Soutien international, 20
- Soutien nutritionnel, 81, 109, 154
- Soutien psychosocial, 132, 143, 146, 190
- Soutien social, 146
- Soutien socio-économique, 109, 142, 146, 1
- Stigmate, réduction, 146, 189
- Stratégie de défense des intérêts, de communication et de mobilisation sociale (DCMS), 146
- Stratégie de dépistage des cas, 10, 31–41
  - enfants, 36
  - monorésistance et polyrésistance, 37
  - patients infectés par le VIH, 36–37
  - principales recommandations, 32
- Stratégie Halte à la tuberculose, 1–3
- Stratégies de traitement, 61–84
  - appropriées, 10
  - conception, 72–79
  - définitions, 62-63
  - évaluations essentielles avant

- l'élaboration, 62
- recommandations clés, 61
- rôle des tests de pharmacosensibilité (DST), 68-69
- Streptomycine (S), 64
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie chez les enfants, 97
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 221
- TB monorésistante ou multirésistante, 89-90
- Suggestions de lecture, 223-225
- Suivi
  - co-infection par le VIH, 109
  - patients à l'observance médiocre, 144
- Suppléments minéraux, 81
- Suppléments vitaminiques, 81
- Suppression médullaire, 118
- Surveillance
  - agents de santé communautaires, 147
  - effets indésirables, 128-130
  - patients à l'observance médiocre, 144
  - progrès du traitement, 126-128
  - recommandations clés, 126
  - traitement de la TB
    - pharmacorésistante et anti-VIH, 114-118
  - utilisation à des fins humanitaires, 237
- Symptômes psychotiques, provoqués par les médicaments, 135
- Syndrome de Stevens-Johnson, 66
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), 109, 119
- Système d'enregistrement et de notification pour la catégorie IV, 176-187
  - assurance-qualité, 186
  - domaine d'application, 178
  - informatisation, 187
  - objectifs et indicateurs de performance, 178
  - patients en attente de traitement, 186
  - recommandations clés, 177
- Système de santé
  - local, 19
  - public, 20
- Système nerveux central
  - implication dans la maladie, 80, 81
  - toxicité médicamenteuse, 116
- Systèmes d'enregistrement et de notification, 187
  - soins communautaires, 145
  - standardisés, 12
  - TB à bacilles monorésistants et polyrésistants, 89
- Systèmes d'information. *voir* Systèmes d'enregistrement et de notification
- Systèmes de ventilation, 141, 163
- Systèmes d'enregistrement et de notification
  - catégorie IV. *voir* Systèmes d'enregistrement et de notification pour la catégorie IV
- Térizidone (Trd), 64
  - fiche d'information, 205
  - insuffisance rénale, 100
  - posologie en fonction du poids chez les adultes, 222
  - prise en charge des effets indésirables, 132
- Test cutané tuberculinique, 157
- Tests de grossesse, 94, 130
- Tests de pharmacosensibilité (DST), 10-11, 54-55
  - accès limité, 35-36
  - antituberculeux de deuxième intention. *voir* Tests de pharmacosensibilité aux antituberculeux de deuxième intention
  - approches génotypiques, 52
  - ciblage des groupes à risque, 33-35
  - co-infection par le VIH, 108, 110
  - collecte des échantillons, 36

- contacts des patients atteints de TB-MR, 155–158
- contrôle et assurance qualité, 57-58
- couverture, 177
- définitions générales, 44-45
- délai d'exécution, 55, 69
- dépistage des cas, 33–35
- guides dans le traitement, 70
- limites, 53–54
- méthodes phénotypiques, 51
- méthodes rapides, 32, 37–38, 39, 52, 165
- recommandations clés, 44
- registre de laboratoire, 177, 257
- rôle dans les stratégies thérapeutiques, 68–69, 77
- services, 46, 47
- souches monorésistantes ou multirésistantes, 90-91
- surveillance des progrès du traitement, 128, 130
- utilisation rationnelle, 54-55
- Tests de pharmacosensibilité (DST)
  - aux antituberculeux de deuxième intention, 46, 47
  - contrôle et assurance qualité, 57-58
  - dépistage des cas, 33
  - directives stratégiques, 54-55
  - et stratégies de traitement, 35-36
  - méthodes, 51
  - limites, 53–54
- Thioacétazone (Thz), 64
  - contre-indications, 72, 111
  - posologie, 222
- Thyréostimuline (THS) sérique, 130
- Toxicité rénale, 117, 137
- Toxicomanie, 102
- Traitement
  - achevé, 28
  - administration, 138–148
  - appoint, 81
  - arrêt, 152
  - cause de l'inadéquation, 4
  - classification des patients en fonction de l'issue du traitement antérieur, 26
  - définition des résultats, 27
  - dépistage et évaluation préalables au traitement, 126
  - durée, 80
  - intégration avec les services de diagnostic, 3
  - observance, 141–144
- Traitement
  - refus, 234
- Traitement à base d'iode, 129
- Traitement antirétroviral (TARV), 108-109, 111–113, 116-118 *voir aussi* Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
  - effets indésirables, 114
  - instauration dans la TB pharmacorésistante, 111-112
  - interactions médicamenteuses, 113
  - TB pharmacorésistante chez les patients sous TARV, 112
- Traitement après un abandon, 26, 28
  - stratégies de traitement, 74
- Traitement de catégorie IV
  - analyse de cohorte, 28-29
  - chirurgie, 80-81
  - co-infection par le VIH, 109
  - couverture, 177
  - définition des résultats, 27-28
  - délai avant l'instauration, 177
  - échec. *voir aussi* Échec thérapeutique
  - stratégie, 61–84
- Traitement empirique, 62, 63, 105
  - co-infection par le VIH, 109
- Traitement individualisé, 62, 63, 78
- Traitement sous surveillance directe (DOT), 11, 142
  - administration, 142, 145
  - co-infection par le VIH, 114
  - communautaire, 144
  - confidentialité, 142
  - évaluation, 151
- Traitement standardisé, 62, 63, 67
- Traitements d'appoint, 81
- Transfert dans la catégorie, 26, 29
- Transfert dans un autre centre, 28, 29

- Transport des substances infectieuses, 49
- Troubles convulsifs, 101
- Troubles hépatiques, 98
- Troubles psychiatriques, 101
- Tuberculose à bacilles monorésistants, 88–92
  - définition, 23, 88
  - dépistage des cas, 37
  - notification, 89
  - traitement, 88–92
- Tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MR)
  - ampleur du problème, 4–6
  - co-infection par le VIH, 106
  - définition, 23
  - diagnostic, 52
  - établie, 23
  - établie, stratégie de traitement, 75
  - médicaments expérimentaux, 237, 241
  - stratégies de traitement, 60–84
  - suspectée, 23
- Tuberculose à bacilles polyrésistants, 88–92
  - définition, 23
  - dépistage des cas, 37
  - notification, 89
  - traitement, 88–92
- Tuberculose extrapulmonaire 24, 80
  - diagnostic dans l'infection par le VIH, 107, 110
- Tuberculose pharmacorésistante, 1–7
  - ampleur de la problématique, 4–6
  - causes, 3
  - définitions, 23
  - établie, 23
  - prise en compte des sources, 4
  - prise en charge, 7
  - riposte mondiale, 7
  - siège, 23, 24
- Tuberculose pharmacorésistante extrapulmonaire, 24, 80
- Tuberculose pulmonaire, 24
  - diagnostic dans l'infection par le VIH, 107, 110
- Tuberculose pulmonaire
  - pharmacorésistante, 24
  - traitement chirurgical, 80
- Tuberculose ultrarésistante (TB-UR)
  - ampleur du problème, 4–6
  - co-infection par le VIH, 106, 119
  - définition, 23
  - diagnostic, 37, 40–41
  - facteurs de risque, 40–41
  - lutte anti-infectieuse, 161
  - médicaments expérimentaux, 237, 241
  - recherche des contacts, 156
  - soins axés sur le patient, 192
  - stratégies de traitement, 60–84
  - traitement, 75, 82, 83
- Utilisation à des fins humanitaires, 237–241
  - bienfait scientifique, 241
  - coût, 241
  - indications, 241
  - protection des patients, 240
  - réglementation, 238
  - sociétés développant des médicaments, 240
  - surveillance des patients et pharmacovigilance, 240
- Utilisation non autorisée, 240
- Vaccin BCG, personnel de laboratoire, 56
- VIH, test de dépistage et conseils, 130
- Vitamine B6, 81, 132
- Zones, forte prévalence, 34

L'émergence depuis 2006 de souches de tuberculose extrêmement résistantes, en particulier dans les pays à forte prévalence de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), représente une menace grave pour la santé publique mondiale qui met en péril les efforts pour maîtriser efficacement la maladie. Ce développement important et la disponibilité de nouvelles données sur le diagnostic et la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes ont entraîné la nécessité de produire une mise à jour d'urgence des principes directeurs existants. *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes. Mise à jour d'urgence pour 2008.* remplace les publications précédentes de l'Organisation mondiale de la Santé sur le sujet.

Ces principes directeurs offrent des recommandations mises à jour pour le diagnostic et la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes dans divers contextes géographiques, politiques, économiques et sociaux ainsi que pour l'enregistrement des données en vue de permettre la surveillance et l'évaluation des programmes. Ces principes directeurs, qui s'adressent aux programmes de lutte antituberculeuse et aux prestataires de soins des pays dont le revenu est faible ou modéré, tiennent compte de plusieurs recommandations qui aideront les pays à atteindre les objectifs de la stratégie *Halte à la tuberculose pour 2006–2015* du partenariat Halte à la tuberculose.

Département Halte à la Tuberculose  
Organisation mondiale de la Santé  
20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse)

Site Web : [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)  
Télec. : +41 22 791 4285

ISBN 978 92 4 254758 0

