

# GUIDE PRATIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE RÉSISTANTE

---

2018

# GUIDE PRATIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE RÉSISTANTE

---

## 2018

Alberto Piubello, auteur principal

*avec des contributions de*

Nadia Aït-Khaled

José A. Caminero

Chen-Yuan Chiang

Riitta A. Dlodlo

Paula I. Fujiwara

Einar Heldal

Kobto G. Koura

Ignacio Monedero

Alberto Roggi

Valérie Schwoebel

Bassirou Souleymane

Arnaud Trébuçq

Armand Van Deun

La publication de ce guide a été réalisée grâce au soutien du Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (RIT/JATA) [Institut de Recherche de la Tuberculose, Association japonaise de lutte contre la tuberculose] et de l'accord de coopération PS004641-04, financé par l'agence américaine Centers for Disease Control and Prevention (Centres de contrôle et de prévention des maladies). Le contenu de ce document relève de la seule responsabilité de ses auteurs et ne reflète pas la position de RIT/JATA, du U.S. Centers for Disease Control and Prevention ni du U.S. Department of Health and Human Services (Ministère américain de la santé et des services sociaux).

*Éditeur* Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'Union)  
68, Boulevard Saint Michel, 75006 Paris, France

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

*Crédits photos* Figure 2.1 : Institute of Tropical Medicine (ITM) Antwerp  
Figure 2.2 : Alberto Piubello  
Figures 2.3 et 2.4 : ITM Antwerp  
Figure 8.1 : Alberto Piubello  
Figures 8.3 et 8.4 : Alberto Piubello  
Figure dans l'Annexe 5 : Alberto Piubello

© Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'Union)  
68 Boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France  
Version en anglais : septembre 2018 ; version en français : janvier 2019

Tous droits réservés.

Toute reproduction, même partielle, de cette publication, est soumise à l'autorisation préalable des auteurs et de l'éditeur.

ISBN: 979-10-91287-21-0

## Table des matières

	<u>Préface</u>	<u>6</u>
	<u>Remerciements</u>	<u>7</u>
	<u>Abréviations et acronymes</u>	<u>8</u>
<b>1</b>	<u>Généralités et définitions</u>	<u>10</u>
1.1	Généralités	10
1.2	Causes de la résistance	11
1.3	Définitions	12
<b>2</b>	<u>Dépistage</u>	<u>14</u>
2.1	Identification des patients	14
2.2	Diagnostic de la tuberculose résistante à la rifampicine	15
2.3	Conduite du dépistage	19
2.3.1	Circuit des échantillons	20
2.3.2	Management du patient	20
<b>3</b>	<u>Régime pour la TB-RR et suivi du traitement</u>	<u>23</u>
<b>4</b>	<u>Prise en charge des cas de TB pré-UR et UR et des malades avec contre-indications au traitement court</u>	<u>31</u>
4.1	TB pré-UR et UR	31
4.2	Femmes enceintes et femmes en âge de procréer	36
4.3	Patients atteints d'une insuffisance rénale	37
4.4	Patients atteints d'une perte auditive initiale	37
4.5	Patients diabétiques	37
<b>5</b>	<u>Organisation des soins et observance</u>	<u>38</u>

<b>6</b>	<b>Identification et prise en charge des effets indésirables – pharmacovigilance</b>	<b>40</b>
6.1	Identification et gradation des effets indésirables	40
6.2	Prise en charge des effets indésirables	42
6.2.1	Troubles digestifs	42
6.2.2	Troubles rénaux	44
6.2.3	Troubles neurologiques	47
6.2.4	Troubles ostéo-articulaires	48
6.2.5	Troubles dermatologiques	49
6.2.6	Troubles thyroïdiens	49
6.2.7	Troubles métaboliques	50
6.2.8	Troubles hématologiques	51
6.2.9	Troubles psychiatriques	51
6.2.10	Troubles cardiaques	52
6.2.11	Ototoxicité	53
6.3	Pharmacovigilance	54
<b>7</b>	<b>Enregistrement, monitoring, rapports et gestion des médicaments</b>	<b>55</b>
7.1	Définitions	55
7.1.1	Définitions des cas basés sur l’histoire d’un traitement antérieur	55
7.1.2	Définitions des résultats de traitement TB-RR	56
7.2	Formulaires et outils de déclaration	59
7.3	Gestion des médicaments	60
<b>8</b>	<b>Contrôle de l’infection</b>	<b>61</b>
8.1	Mesures de contrôle administratif	62
8.2	Mesures de contrôle de l’environnement	63
8.3	Mesures de protection respiratoire	65
	<b>Annexes</b>	<b>66</b>
1	Interprétation des résultats des tests de résistance au laboratoire douteux ou discordants	67
2	Préparation, transport et traitement des échantillons de crachats	69
3	Echelle des examens paracliniques, signes, symptômes et examens spécialisés	74
4	QT et QTc : définition, mesure et implications cliniques	76
5	Audiométrie : description, mesure et implications cliniques	83
6	Formulaires	89

## Tableaux, figures et encadré

### Tableaux

---

3.1	Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (adultes et enfants $\geq 30$ kg)	26
3.2	Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (enfants)	28
3.3	Suivi du traitement TB-RR	30
4.1	Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (adultes)	33
4.2	Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (enfants)	34
6.1	Cotation de la gravité des effets indésirables	40
6.2	Médicaments auxiliaires fréquemment utilisés	41
6.3	Stades de l'insuffisance rénale selon les niveaux de clairance de la créatinine	45
8.1	Mesures de contrôle de l'infection par ordre de priorité	61

### Figures

---

2.1	Bacilloscopie avec méthode de Ziehl-Neelsen et méthode à l'auramine	15
2.2	Xpert, incubateur pour LPA et culture en milieu solide avec colonies	18
2.3	Culture en milieu liquide et tube avec croissance du Mycobacterium	18
2.4	Tube Falcon® + 1 volume de crachat + 2 volumes d'éthanol à 95°	19
8.1	Exemples de ventilation naturelle dans deux unités TB-MR au Niger	63
8.2	Exemples de ventilation mécanique	64
8.3	Lampe UV	64
8.4	Respirateur N95 et sa protection quotidienne contre la poussière	65

### Encadré

---

2.1	Classification fondée sur la résistance aux médicaments	13
-----	---	----

## Préface

Ce guide sur la tuberculose résistante est un outil pratique destiné à aider les agents de santé à prendre en charge le malade du point de vue clinique et opérationnel en mettant l'accent sur la décision thérapeutique, la mise en œuvre et le suivi du régime court de 9 mois pour le traitement de la tuberculose multirésistante.

L'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (L'Union) est en première ligne pour la lutte contre la tuberculose depuis près de 100 ans et s'engage dans les aspects les plus innovants du diagnostic et de la prise en charge de la tuberculose. En 2005, une unité dédiée à la tuberculose multirésistante a été créée.

À travers l'assistance technique et la formation, L'Union fournit aux pays un soutien pratique et adapté au terrain.

Notre expertise sur le traitement court est basée sur les études menées en partenariat avec l'Action Damien et l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers au Bangladesh, au Niger, au Bénin et au Cameroun. Plusieurs leçons ont également été tirées de l'étude observationnelle sur ce régime dans neuf pays d'Afrique francophone coordonnée par L'Union de 2013 à 2016.

Il est gratifiant de constater que les Programmes Nationaux de Lutte contre la Tuberculose des pays à forte prévalence génèrent des faits scientifiques menant à de bons résultats dans des conditions programmatiques.

L'Union espère que les lecteurs trouveront que ce Guide pratique, qui complète celui sur la prise en charge clinique et opérationnelle de la tuberculose multirésistante publié en 2013, sera utile pour prendre en charge les personnes souffrant de cette forme potentiellement mortelle de tuberculose.

## **Remerciements**

L'auteur principal a tiré de nombreuses leçons sur la gestion de la tuberculose résistante grâce à sa collaboration de longue durée avec les Programmes Nationaux de Lutte contre la Tuberculose au Niger, au Cameroun, en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale.

L'Union remercie Nathalie Guillerm pour sa relecture attentive de ce guide.

L'Union remercie également les organisations suivantes pour leur contribution à la production de ce guide :

Action Damien, Bruxelles, Belgique.

Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, Belgique.



## Abréviations et acronymes

AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	N	nouveau cas
ALAT	alanine aminotransférase	NFS	numération formule sanguine
ASAT	aspartate aminotransférase	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CDT	centre de diagnostic et traitement	PDV	perdu de vue
CPC	cetylpyridinium chloride	PNLT	Programme National de Lutte contre la Tuberculose
ECG	électrocardiogramme	R1	rechute de primo-traitement
E1	échec du primo- traitement	R2	rechute de retraitement
E2	échec de retraitement	RR	rifampicine résistant
EI	effet indésirable	RS	rifampicine sensible
FQ	fluoroquinolone	RT	reprise de traitement
FQ-R	fluoroquinolone résistant	SL-LPA	line-probe assay sur la 2 <sup>ème</sup> ligne
FQ-S	fluoroquinolone sensible	TB	tuberculose
ISL	injectables de seconde ligne	TB-RR	tuberculose résistante à la rifampicine
ISL-R	injectables de seconde ligne résistant	TB-MR	tuberculose multirésistante
ISL-S	injectables de seconde ligne sensible	TB-UR	tuberculose ultrarésistante
L'Union	Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires	TDO	traitement directement observé
LED	light-emitting diode (diode électroluminescente)	TDS	test de sensibilité
LNR	Laboratoire National de Référence	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
LPA	line-probe assay		
MGIT™	Mycobacteria growth indicator tube		
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		

---

## Abréviations des médicaments antituberculeux

Am	Amikacine
Amx/Clv	Amoxicilline/Acide Clavulanique
Bdq	Bédaquiline
Cfz	Clofazimine
Cm	Capréomycine
Cs	Cyclosérine
Dlm	Délamanide
E	Ethambutol
Eto	Ethionamide
Gfx	Gatifloxacine
H	Isoniazide
Hh	Isoniazide à haute dose
Imp	Imipénème
Km	Kanamycine
Lfx	Lévofloxacine
Lzd	Linézolide
Mfx	Moxifloxacine
Mpm	Méropénème
PAS	Acide para-aminosalicylique
Pto	Prothionamide
R	Rifampicine
S	Streptomycine
Trd	Térizidone
Z	Pyrazinamide

# 1 Généralités et définitions

## 1.1 Généralités

---

Le bacille *Mycobacterium tuberculosis* vit mieux dans les organes riches en oxygène car en conditions de basse oxygénation son métabolisme est ralenti. Dans les lésions cavitaires du parenchyme pulmonaire où la concentration en oxygène est élevée, *M. tuberculosis* se multiplie rapidement.

La résistance aux médicaments antituberculeux est due à une mutation chromosomique spontanée. La proportion de mutants résistants de type sauvage dans une population de *M. tuberculosis* non traitée est habituellement très faible. Le traitement par les médicaments antituberculeux exerce une pression sélective sur la population de *M. tuberculosis*, entraînant une diminution des bacilles sensibles, une multiplication des mutants pharmaco-résistants et l'émergence d'une pharmaco-résistance : il s'agit d'une résistance acquise. La résistance primaire concerne les patients infectés par *M. tuberculosis* qui sont résistants aux antituberculeux dès le début, avant tout traitement.

À de rares exceptions près, une mutation entraîne la résistance à un seul médicament ou groupe de médicaments.

La résistance à deux médicaments ou plus est causée par des mutations séquentielles de différents gènes.

Des schémas thérapeutiques inappropriés, une posologie inférieure à celle recommandée, une qualité douteuse des médicaments, une mauvaise observance du traitement sont souvent associés à l'émergence d'une pharmaco-résistance.

## 1.2 Causes de la résistance

<i>Prestataires de soins : schémas thérapeutiques inadaptés</i>	<i>Médicaments : gestion/qualité inappropriée</i>	<i>Patients : Prise irrégulière des médicaments ou mauvaise réponse au traitement</i>
Directives inappropriées	Qualité médiocre	Manque d'information
Non-respect des directives	Indisponibilité de certains médicaments (ruptures de stock)	Manque de moyens pour adhérer au traitement (transport, nourriture, etc.)
Absence de directives	Mauvaises conditions d'entreposage	Barrières sociales
Formation insuffisante	Posologie ou association inadaptée	Effets indésirables (EI)
Faible surveillance du traitement	Faible régulation des médicaments	Faible observance du traitement directement observé (TDO)
Prise en charge insuffisante des effets indésirables		Mauvaise absorption des médicaments
Programmes de lutte contre la tuberculose mal organisés ou insuffisamment financés		Abus de substances/dépendances

Adapté du “Companion Handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis”. OMS/HTM/TB/2014.11. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé, 2014.

### 1.3 Définitions

---

- La **résistance parmi les nouveaux cas** concerne les patients qui n'ont jamais reçu un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois.

*Ces patients ont été contaminés par d'autres porteurs de souches résistantes.*

- La **résistance parmi les cas déjà traités** concerne les patients ayant reçu un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus.

*En pratique, il s'agit des patients définis comme échecs, rechutes ou reprises après abandon. Ces patients peuvent avoir développé des souches résistantes pendant le traitement ou avoir été infectés ou réinfectés dès le début – sans qu'on le sache – par un porteur de bacilles résistants.*

La pharmaco-résistance est apparue dès l'introduction du premier traitement médicamenteux (streptomycine) contre la tuberculose. Des cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) sont signalés après la généralisation de l'emploi de la rifampicine à partir des années 1970. La tuberculose ultrarésistante (TB-UR) est apparue suite à la mauvaise utilisation des médicaments de deuxième ligne. Cela montre que la large utilisation d'un nouveau médicament peut conduire à l'apparition de la résistance à ce médicament. Dans la population, la résistance aux médicaments précédemment utilisés disparaît très lentement.

### Encadré 2.1 Classification fondée sur la résistance aux médicaments

Les cas sont classés dans les catégories suivantes en fonction de tests de sensibilité aux médicaments menés sur des isolements confirmés de *M. tuberculosis* :

- **Monorésistance** : résistance à un seul antituberculeux de première intention.
- **Polyrésistance** : résistance à plus d'un antituberculeux de première intention autre que l'isoniazide et la rifampicine.
- **Multirésistance (TB-MR)** : résistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine.
- **Résistance à la rifampicine (TB-RR)** : résistance à la rifampicine, détectée au moyen de méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux. Cette notion inclut toutes les autres formes de résistance à la rifampicine (monorésistance, multirésistance, polyrésistance ou ultrarésistance).

*La majorité des cas TB-RR dépistés parmi les cas déjà traités sont également résistants à l'isoniazide. Les tests actuellement disponibles (Xpert® MTB/RIF) permettent de détecter relativement facilement la résistance à la rifampicine mais pas la résistance à l'isoniazide. Les cas TB-RR sont donc traités comme des cas TB-MR.*

- **Ultrarésistance (TB-UR)** : résistance à une fluoroquinolone et à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine et kanamycine), en plus de la multirésistance.

*La tuberculose pré-ultrarésistante (TB pré-UR) : résistance à une fluoroquinolone ou à au moins un des trois médicaments injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine et kanamycine), en plus de la multirésistance.*

*N.B. : Cette dernière définition de la TB pré-UR, largement utilisée, n'est pas officielle.*

## 2 Dépistage

### 2.1 Identification des patients

---

Les cas présumés de TB-RR sont les patients les plus à risque de TB-RR. Ces patients représentent la première des priorités dans les pays à ressources limitées et à faible prévalence de RR. Il s'agit :

- des patients tuberculeux pulmonaires à bacilloscopie positive classés comme échecs (E1), rechutes (R1) et reprises de traitement (RT) après un primo-traitement. Le pourcentage de RR est très élevé parmi les échecs, moins élevé pour les rechutes et les reprises de traitement après abandon.
- des patients tuberculeux pulmonaires à bacilloscopie positive ayant eu une issue défavorable au retraitement : échecs (E2), rechutes (R2) et reprises de retraitement (RT).
- des personnes présentant des symptômes de TB qui vivent au contact de patients atteints d'une TB-RR connue.
- des patients venant du secteur privé non intégré dans le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) et dont on ne connaît pas le traitement reçu.

Dans les pays à haute prévalence de TB-RR, toute personne atteinte de TB devrait être testée pour la recherche de la TB-RR.

#### **Définitions et recherche des cas contact**

*Un contact d'un cas contagieux (cas index) a un risque élevé d'infection et de maladie.*

- *Contact familial : personne partageant l'espace de vie pendant une ou plusieurs nuits ou passant de nombreuses heures par jour avec le cas index pendant les 3 mois précédant la mise sous traitement du cas index.*
- *Contact étroit : personne partageant l'espace de vie pendant des périodes prolongées au cours des 3 mois précédant la mise sous traitement du cas index (lieux de rencontre sociale, lieux de travail, institutions...).*

*Les contacts symptomatiques des patients présentant une TB-RR doivent être soumis sans tarder aux tests de diagnostic de la TB-RR.*

---

## 2.2 Diagnostic de la tuberculose résistante à la rifampicine

---

Aucun signe clinique ou radiologique n'est spécifique de la TB-RR. Le diagnostic est basé sur l'identification bactériologique des souches résistantes.

Il est essentiel de bien expliquer au malade la technique de production des crachats qui doit se faire au cours d'un effort de toux succédant à une inspiration profonde. Un crachat salivaire n'est pas utile.

La **bacilloscopie** est l'examen le plus accessible pour le diagnostic de la tuberculose. Elle identifie les cas contagieux mais elle n'identifie pas la tuberculose résistante. Cependant, sa réalisation est préconisée en plus du test Xpert pour évaluer la charge bacillaire. Il s'agit d'examiner au microscope un frottis du crachat du malade coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine pour la microscopie à fluorescence (LED).

L'excrétion de *M. tuberculosis* étant intermittente, il est préconisé de réaliser deux bacilloscopies.

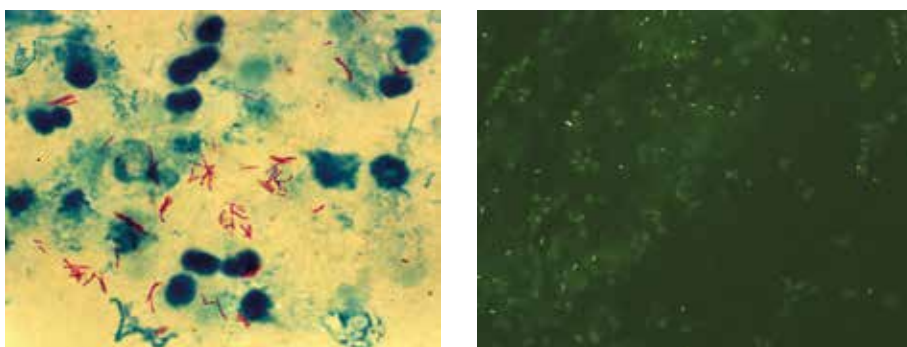


Figure 2.1 Bacilloscopie avec méthode de Ziehl-Neelsen (gauche) et méthode à l'auramine (droite)



*Méthodes génotypiques ou moléculaires permettant de détecter la tuberculose résistante (méthodes qui reposent sur la détection des mutations des gènes cibles conférant la résistance aux antituberculeux) :*

- **Le Xpert® MTB/RIF** est un test de diagnostic automatisé qui peut identifier *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine (RR) par amplification des acides nucléiques. Les résultats sont obtenus directement à partir des expectorations en moins de 2 heures. Le test Xpert est un test de diagnostic pour la tuberculose résistante. Cependant, il n'a pas d'utilité pour le suivi des malades étant donné qu'il révèle la présence du matériel génétique qui pourrait être présent même après la guérison du malade (bacilles morts). Un résultat Xpert « MTB détecté, rifampicine résistant/sensible/indéterminé » chez un patient précédemment traité avec succès ne confirme pas une rechute de TB en l'absence de symptômes et signes cliniques et/ou une culture positive.

Le test Xpert est aussi recommandé chez les personnes évaluées pour le dépistage de la tuberculose extrapulmonaire, bien qu'il ne convienne pas à tous les types d'échantillons extrapulmonaires. Il est recommandé pour les échantillons du liquide cérébro-spinal, de ganglions lymphatiques et d'autres tissus. Le test est cependant peu sensible pour le liquide pleural et les données sont limitées quant à sa sensibilité sur des échantillons de selles ou d'urine.

Le test Xpert donne les six résultats suivants, mutuellement exclusifs :  
1) « MTB non détecté » ; 2) « MTB détecté » (élevé, moyen, faible ou très faible) avec 2a) « résistance à la rifampicine détectée » (RR), 2b) résistance à la rifampicine « non détectée » (RS) ; 3) « indéterminé » ; 4) « aucun résultat » ; 5) « erreur » ; ou 6) « résultat invalide ».

La machine doit être recalibrée chaque année et nécessite une alimentation stable en courant électrique. Un onduleur standard de 2.000 W et des batteries 12 V / 100-400 Ah fournissent de l'énergie pendant plus de 8 heures à une machine Xpert à quatre modules et à un ordinateur portable (200 W requis). Ceux-ci peuvent être obtenus localement.

---

Le test Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid) fait preuve d'une sensibilité accrue et d'une spécificité réduite par rapport à la cartouche Xpert pour la détection de *M. tuberculosis* dans des échantillons avec un faible nombre de bacilles, en particulier dans des échantillons à frottis négatif, positifs à la culture tels qu'en cas de co-infection avec le VIH, dans les échantillons pédiatriques et dans les échantillons extra-pulmonaires.

Le test Xpert® Omni (Cepheid) est un appareil portable, proche d'un test au chevet du patient.

- Le **test LPA GenoType® MTBDRplus**, (Hain Lifesciences, Nehren, Allemagne) identifie les mutations génétiques qui rendent les souches *M. tuberculosis* résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine (LPA sur la 1ère ligne, FL-LPA). Le **test LPA GenoType® MTBDRsl** identifie les mutations génétiques qui rendent les souches *M. tuberculosis* résistantes aux injectables de seconde ligne (ISL) et aux fluoroquinolones (FQs) (LPA sur la 2ème ligne, SL-LPA). Le SL-LPA est le test recommandé pour la détection des cas de TB pré-UR et UR. La procédure prend 24-48 heures mais en pratique il y a souvent un délai important. En plus, les tests LPA sont très difficiles à décentraliser dans les pays à faibles ressources.

*Méthodes phénotypiques (qui reposent sur la détection de la croissance ou non des bacilles sur des milieux de culture additionnés d'antibiotiques) :*

- La **culture en milieu solide** est plus sensible que la culture automatisée en milieu liquide pour la détection de la résistance à la rifampicine, elle est moins coûteuse que la culture en milieu liquide et le risque de contamination du personnel est moindre. Elle détecte la croissance des bacilles même en petit nombre et permet la réalisation des antibiogrammes ou **tests de sensibilité (TDS)** qui identifient les résistances aux antituberculeux. Les médicaments testés sont la rifampicine et l'isoniazide pour la première ligne, les ISL et les FQs pour la deuxième ligne. Le test permet de distinguer les résistances aux FQs de bas et de haut niveau. Les tests pour l'éthambutol, la pyrazinamide, la prothionamide, la cyclosérine et le PAS ne sont pas fiables. Les méthodes pour tester la bédaquiline, le délamanide et le linézolide ont été validées récemment.

La croissance des bacilles est lente et entraîne de longs délais d'attente (jusqu'à 2 mois pour que la culture soit déclarée négative).



Figure 2.2 Xpert, incubateur pour LPA et culture en milieu solide avec colonies de bacilles

- **La culture en milieu liquide** en système automatisé détecte la consommation d'oxygène des bacilles. Le système MGIT™ (*mycobacteria growth indicator tube*) est basé sur l'ensemencement de tubes contenant des concentrations critiques des différents agents antituberculeux et de tubes témoins sans antibiotique, suivi d'une lecture quotidienne en fluorescence d'un indicateur sensible à la concentration en oxygène au fond du tube. Une souche est dite résistante si la fluorescence est positive dans un délai de 2 jours après que le tube témoin ait montré un résultat positif. Les résultats sont obtenus en 3 à 14 jours (mais parfois jusqu'à 6 semaines) et sont corrélés à ceux de la méthode des proportions. Les méthodes pour tester la bédaquiline, le délamanide et la clofazimine ont été validées récemment.

Le système demande un laboratoire avec un niveau 3 de biosécurité.

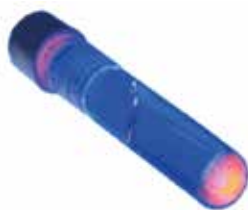


Figure 2.3 Culture en milieu liquide (gauche) et tube montrant une croissance du *Mycobacterium* (droite)

L'interprétation des résultats douteux ou discordants est détaillée dans l'Annexe 1.

La **radiographie du thorax** ne permet pas de confirmer une TB-RR mais il s'agit d'un test sensible particulièrement utile pour le diagnostic de la TB chez les enfants et chez les personnes infectées avec le VIH, qui ont souvent une bacilloscopie négative. Dans la mesure du possible, le test devrait être utilisé en combinaison avec le test Xpert pour ces populations.

## 2.3 Conduite du dépistage

- Le dépistage sera fait par test Xpert pour tout cas présumé de TB-RR.

La confirmation de la RR par un autre test Xpert n'est pas nécessaire pour les cas présumés de TB-RR car le test Xpert a une très bonne valeur prédictive positive du fait de la prévalence élevée de la RR dans ce groupe.

Si le dépistage est conduit dans des populations à faible risque comme les nouveaux patients dans les contextes où la prévalence RR est faible, il faudra confirmer le résultat par un deuxième test Xpert sur un autre échantillon car la valeur prédictive positive du test est moins bonne. En effet, bien que la technique elle-même rende des résultats RR de haute spécificité, il peut y avoir des résultats faussement résistants liés par exemple à des erreurs de laboratoire. Ces erreurs se produisent plus fréquemment pour des échantillons contenant de rares bacilles. Il faut donc répéter le test Xpert sur un autre échantillon plus riche en bacilles; le deuxième résultat sera considéré définitif.

*Préparation de l'échantillon : préparer un tube Falcon® (Fisher Scientific, Hampton, NH, USA) avec de l'alcool auquel du crachat est ajouté. La solution préparée est envoyée à un laboratoire disposant d'une machine Xpert.*

*Afin d'assurer une inactivation des bacilles, la concentration finale de l'éthanol devra être d'approximativement 70%. A cette fin, on ajoutera 2 volumes d'éthanol à 95% à 1 volume de crachat.*



Figure 2.4 Tube Falcon®  
+ 1 volume de crachat  
+ 2 volumes d'éthanol à 95°

La méthodologie complète pour la préparation, le transport et le traitement des échantillons de crachats est décrite dans l'Annexe 2.

### 2.3.1 Circuit des échantillons

- L'agent chargé de la TB du CDT (Centre de Dépistage et Traitement) identifie les patients présumés TB-RR.
- L'agent envoie les échantillons préparés dans de l'alcool au technicien de laboratoire qui est le point focal du site Xpert le plus proche, accompagné du bulletin de demande d'examen Xpert.
- Le point focal du site Xpert renvoie le bulletin avec le résultat et communique le résultat aussi par téléphone à l'agent chargé de la TB du CDT.
- Si la machine Xpert est équipée d'un logiciel de connexion, le résultat est envoyé automatiquement à l'agent prescripteur et au PNLT par internet ou SMS.
- En cas de résistance à la rifampicine :
  - Dans la mesure du possible, l'unité TB-MR envoie un échantillon au Laboratoire National de Référence (LNR) pour le test LPA de deuxième ligne (SL-LPA).
  - Un autre tube Falcon® contenant du crachat conservé sous chlorure de cétalpyridinium (CPC) sera envoyé au LNR pour une culture en milieu solide et les TDS (méthodologie décrite dans l'Annexe 2). Des crachats conservés au frais seront envoyés pour la culture en milieu liquide.

### 2.3.2 Management du patient

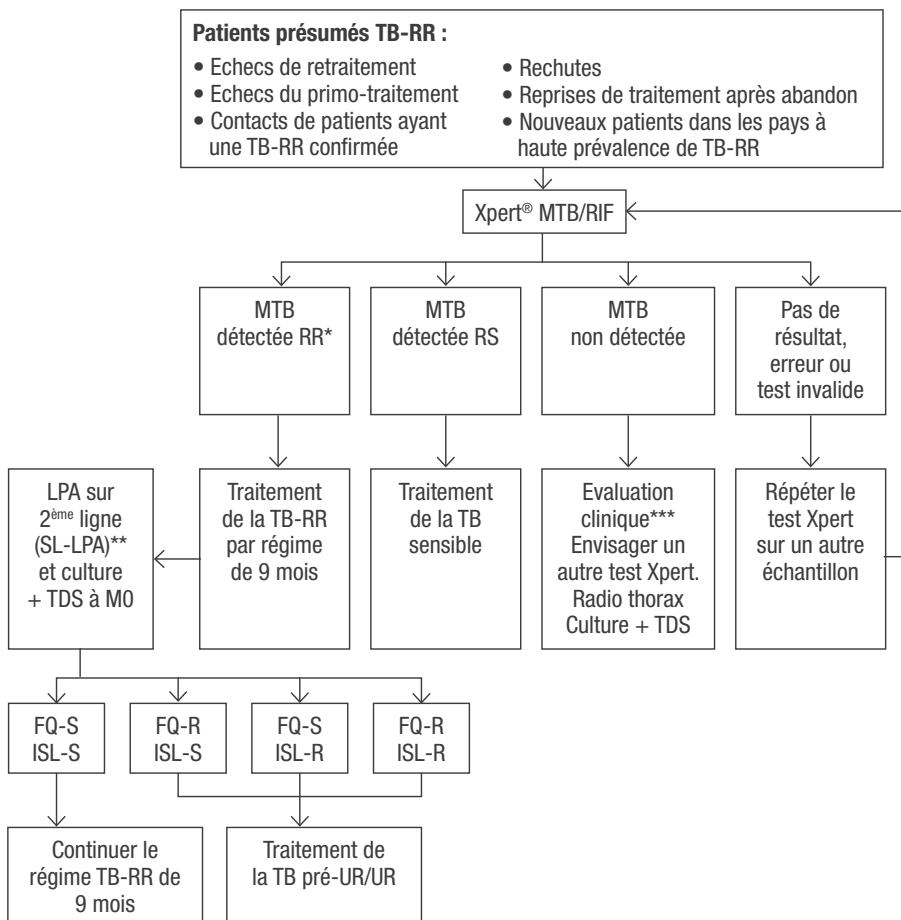
- Si la résistance à la rifampicine n'est pas détectée, le malade est traité au CDT avec un schéma pour la tuberculose sensible selon les directives du pays, en assurant le TDO.
- Si la résistance à la rifampicine est détectée, le patient est référé à l'unité de prise en charge TB-MR. L'agent TB du CDT remplit un bulletin de référence et informe tout de suite par téléphone l'unité TB-MR du dépistage de ce malade. Il indique la date prévue de l'arrivée du malade.
- L'unité TB-MR paye les frais de transfert du patient par avance ou le rembourse à son arrivée.
- Une fois que le patient est arrivé à l'unité TB-MR, celle-ci le confirme par téléphone au CDT d'origine.

- Si le patient ne se présente pas à l'unité TB-MR, celle-ci informe le CDT d'origine qui recherche le malade.
- Si le malade n'a jamais pris un traitement de deuxième ligne auparavant, l'unité TB-MR effectue le bilan d'inclusion et met le malade sous traitement court.
- Si le malade a déjà suivi un traitement de deuxième ligne auparavant ou s'il est un sujet contact d'un patient avec TB pré-UR/UR ou dans les contextes où la prévalence de la résistance aux FQs et/ou ISL est élevée, il faudra attendre les résultats du SL-LPA pour décider du schéma de traitement le plus approprié. Si le SL-LPA n'est pas disponible ou si les résultats sont rendus avec un trop long délai d'attente, un traitement individualisé basé sur l'historique de la prise de médicament ou sur le profil de résistance du cas contact sera commencé.
- Si une résistance aux FQs et/ou aux ISL est identifiée par le test SL-LPA ou par les TDS phénotypiques, le traitement sera modifié.

### **En résumé :**

- *Faire un test Xpert en priorité pour tout patient à frottis positif qui a déjà reçu un traitement antituberculeux et chez les contacts connus de patients TB-RR.*
- *Si la résistance à la rifampicine est trouvée chez un nouveau cas dans des contextes où la prévalence RR est basse, refaire un test Xpert sur un autre échantillon. Si la résistance est confirmée, traiter le patient comme ayant une TB-RR.*
- *Si la résistance n'est pas confirmée, commencer le traitement pour la tuberculose sensible avec surveillance stricte du progrès clinique et surtout de l'évolution des frottis.*
- *Mettre sous traitement immédiatement tout patient identifié comme ayant une TB résistante à la rifampicine n'ayant jamais reçu d'antituberculeux de seconde ligne dans le passé.*
- *Rechercher les cas contact particulièrement parmi les enfants, les patients infectés par le VIH et les autres individus immunodéprimés.*
- *Envoyer un prélèvement au laboratoire pour faire le test SL-LPA et la mise en culture avec TDS afin d'identifier les cas TB pré-UR et UR.*
- *Changer pour un traitement approprié (régime TB pré-UR et UR) si la résistance aux FQs et/ou aux ISL est identifiée ou suspectée.*

### Algorithme de dépistage de la tuberculose résistante



\* Si le patient rentre dans une catégorie à faible risque de TB-RR, il est conseillé de répéter le test Xpert avant de commencer le traitement. En cas de discordance, démarrer un traitement basé sur le résultat du deuxième test.

\*\* Le test LPA sur la 2<sup>ème</sup> ligne doit être effectué quand c'est possible si le patient a déjà suivi un traitement avec des médicaments de deuxième ligne ou dans des contextes de haute prévalence de la résistance aux FQs et/ou ISL. Si le test LPA sur la 2<sup>ème</sup> ligne n'est pas disponible, considérer l'utilisation précédente des médicaments de deuxième ligne par le patient.

\*\*\* Evaluation clinique complète (état général, présence d'adénopathies) et réalisation d'une radiographie pulmonaire. Donner une antibiothérapie non spécifique (sans quinolones) pendant 10 jours et faire une réévaluation clinique après 10 jours d'antibiothérapie avec une attention particulière pour les enfants et les patients co-infectés avec le VIH.

Note : le schéma de 9 mois sera remplacé par un schéma individualisé si le patient répond aux critères d'échec et en cas d ISL-R et/ou de FQ-R établie par LPA et/ou culture + DST.

### **3 Régime pour la TB-RR et suivi du traitement**

Ce régime s'applique aux patients TB-RR n'ayant pas utilisé d'antituberculeux de deuxième ligne dans le passé et dont les souches sont sensibles aux FQs et aux ISL.

Le régime de traitement court a été développé pour être utilisé dans des contextes présentant un faible niveau de résistance aux médicaments de deuxième ligne. Il a l'avantage clair d'être court (seulement 9-11 mois) et peu coûteux. Le fait qu'il soit standardisé constitue également un avantage important.

Bien que la gatifloxacine ne soit actuellement pas disponible à l'échelle internationale, des efforts sont déployés par certaines autorités nationales et certains partenaires pour remettre ce médicament sur le marché. Les données du Bangladesh, du Cameroun et du Niger suggèrent que l'utilisation de la gatifloxacine à forte dose conduit à des taux d'échec et de rechute très faibles dans les environnements où la résistance aux FQs est faible ou moyenne.

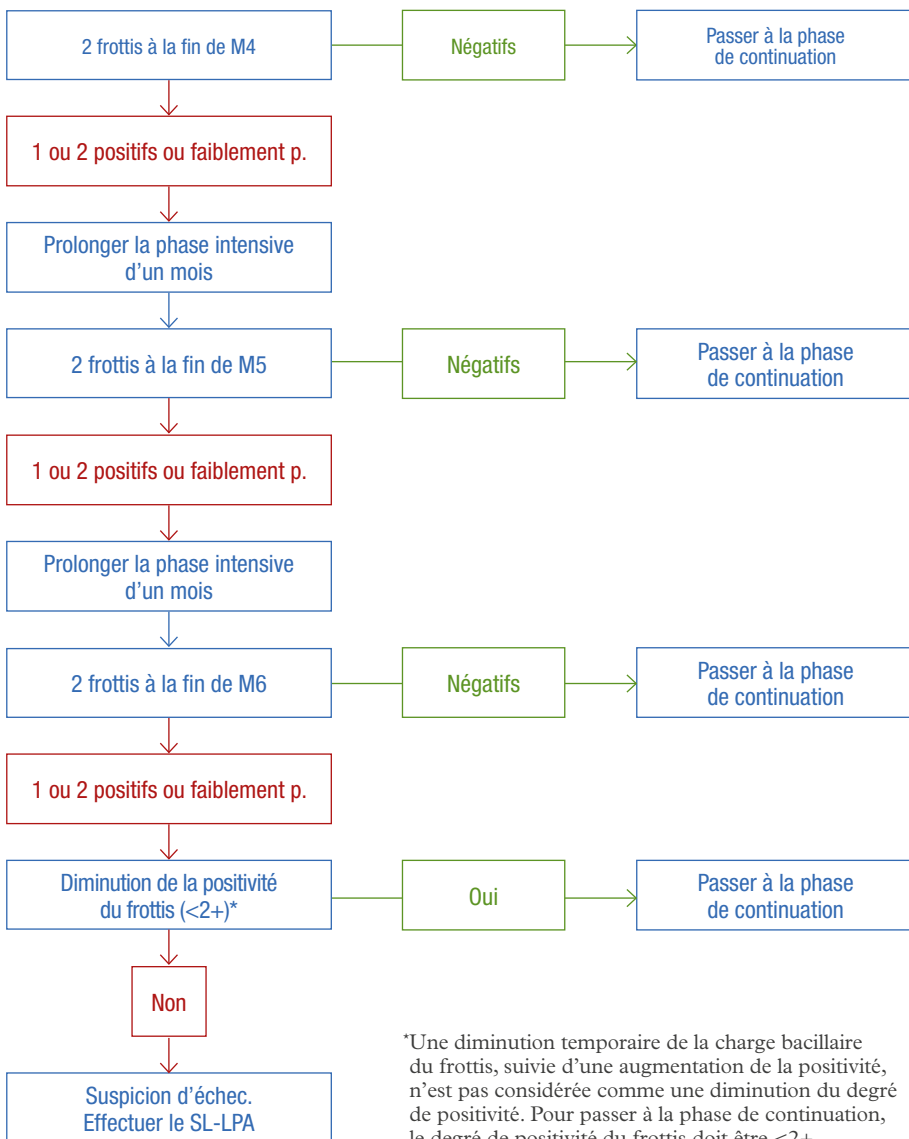
Le régime dure de 9 à 11 mois, avec une phase intensive de 4 à 6 mois suivie d'une phase de continuation d'une durée fixe de 5 mois.

**Régime :**

**4-6 Am – Mfx (or Gfx) – Pto – Hh – Cfz – E – Z/5 Mfx (ou Gfx) – Cfz – E – Z**



La phase de continuation commence au début du mois 5 si les deux frottis de crachats de la fin du 4ème mois sont négatifs. Si un frottis est positif à la fin du 4ème mois, la conduite à tenir est décrite ci-dessous :



La durée de la phase de continuation reste fixée à 5 mois, quelle que soit la durée de la phase intensive.

Pour les patients qui n'auront pas répondu d'un point de vue bactériologique et dont l'état clinique ne s'est pas amélioré à partir de M6, il y a forte suspicion d'échec du traitement.

A M6 ou plus tard, si la culture reste positive ou s'il y a réversion à une culture positive après négativation ou si, en l'absence de résultat de culture, deux frottis consécutifs sont positifs à une gradation  $\geq 2+$  sans amélioration clinique, le patient est classé comme « Echec », le test LPA est demandé, le régime standardisé est arrêté et un traitement individualisé est démarré.

### **Critères d'inclusion**

Ce régime peut être administré à l'adulte et à l'enfant ayant :

- une tuberculose pulmonaire,
- une tuberculose extra-pulmonaire, sauf les formes méningées et du système nerveux central.

N.B. Un régime spécifique pour les enfants avec un poids inférieur à 30 kg est détaillé plus loin.

### **Critères d'exclusion**

Ce régime ne s'applique pas :

- aux patients en échec, rechute ou reprise d'un traitement de deuxième ligne, même si le test LPA indique une sensibilité aux FQs et aux ISL ou ne fournit pas de résultat concluant ;
- aux patients avec une résistance aux FQs et/ou aux ISL.

### **Co-infection TB-RR/VIH**

Les patients TB-RR co-infectés par le VIH seront mis sous antirétroviraux selon les règles de la politique nationale sans modifications du régime pour la TB-RR.

### Dosage des médicaments

La moxifloxacine ou la gatifloxacine sont utilisées à haute dose. La préférence sera donnée à la gatifloxacine, si elle est disponible car elle est plus efficace dans la prévention des échecs et des rechutes.

La prothionamide peut être remplacée par l'éthionamide.

Le dosage de chaque produit en fonction du poids du patient est donné dans les Tableaux 3.1 (adultes) et 3.2 (enfants).

**Tableau 3.1** Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (adultes et enfants  $\geq 30$  kg)

<i>Médicament</i>	<i>Poids (kg)</i>			
	<i>30–39</i>	<i>40–54</i>	<i>55–70</i>	<i>&gt;70</i>
Amikacine§ (1 g) IM	0,5 g	0,75 g	1 g	1 g
Clofazimine (50 mg) gel	1			
Clofazimine (100 mg) gel		1	1	1
Ethambutol (400 mg) cpr	1,5	2	3	3,5
Gatifloxacine (400 mg) cpr	1	1,5	2	2
Isoniazide (300 mg) cpr	1	1,5	2	2
Moxifloxacine (400 mg) cpr	1	1,5	2	2
Prothionamide (250 mg) cpr	2	2	3	4
Pyrazinamide (400 mg) cpr	2	3	4	5

§ Les patients âgés de 60 ans ou plus recevront une dose maximale de 750 mg par jour. L'amikacine sera donnée de manière intermittente (3 fois par semaine) en cas de prolongation de la phase intensive de traitement.

**NB : Adapter la posologie selon le poids trouvé à chaque visite de contrôle.**

---

*Note sur l'utilisation intermittente de l'amikacine : il y a une longue exposition aux aminoglycosides en raison de leur longue demi-vie. Les stratégies de dosage associées à une moindre accumulation d'un agent injectable dans l'organisme seraient donc moins toxiques et une administration quotidienne peut ne pas être nécessaire. L'utilisation de l'amikacine 3 fois/semaine à des doses plus élevées (25-30 mg / kg) peut être considérée comme une bonne alternative pour réduire la toxicité.*

*Des doses plus élevées limiteraient la toxicité si la durée de la prise n'est pas trop longue comme dans le régime de traitement court ; les bacilles seront tués pendant plusieurs jours après l'exposition, justifiant des doses intermittentes dès le début.*

*En l'absence de preuve scientifique, cette stratégie peut être envisagée avec un suivi strict.*

### **Enfants de moins de 30 kg**

Envisager le remplacement de la moxifloxacine ou de la gatifloxacine par la lévofloxacine chez les petits enfants. Les comprimés de moxifloxacine peuvent poser problème à cause de leur goût amer, du fait que les comprimés ne sont pas sécables et que la forme en sirop n'est pas disponible dans de nombreux contextes.

La perte auditive ayant un impact significatif sur les jeunes enfants qui développent des compétences linguistiques, une surveillance attentive par audiométrie est recommandée si l'injectable est utilisé.

Bien que des preuves manquent, un traitement sans injectable serait avantageux pour les enfants. Envisager de remplacer l'injectable par delamanide et assurer une surveillance stricte. Le linézolide est efficace mais plus toxique.

**Tableau 3.2** Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (enfants)

Médicament	Poids (kg)						
	3–4,9	5–7,9	8–9,9	10–12,9	13–17,9	18–23,9	24–29,9
Amikacine (1g) IM <sup>o</sup>	15–30 mg/kg						
Clofazimine (50 mg) gel	1#	1*	1*	1	1	1	
Clofazimine (100 mg) gel							1
Ethambutol (400 mg) cpr	0,25	0,25	0,5	0,5	0,75	1	1,5
Gatifloxacine (400 mg) cpr				0,25	0,25	0,5	0,5
Isoniazide (100 mg) cpr	0,5	1	1	1,5	2	3	3
Lévofloxacine (250 mg) cpr <sup>oo</sup>	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	2
Moxifloxacine (400 mg) cpr				0,25	0,25	0,5	0,5
Prothionamide (250 mg) cpr	0,25	0,5	0,5	1	1	1,5	2
Pyrazinamide (400 mg) cpr	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5

#Deux fois par semaine ; \*Trois fois par semaine.

<sup>o</sup>Note sur l'amikacine : calculer la dose la plus basse et la plus haute selon la tranche de poids de l'enfant. Choisir la dose la plus proche de la dose la plus haute. Ex : pour un enfant de 7,9 kg : si 15 mg/kg x 7,9 kg = 118,5 mg ; si 30 mg/kg x 7,9 kg = 237 mg. Dose à administrer : 200 mg.

<sup>oo</sup>Note sur la lévofloxacine : doses de 15-20 mg/kg. Envisager de diviser la lévofloxacine en 2 doses (matin et soir) chez les enfants de moins de 5 ans.

**NB : Adapter la posologie selon le poids trouvé à chaque visite de contrôle.**

Les enfants et les adultes sous traitement peuvent continuer à boire et manger des produits laitiers puisqu'il n'y a pas d'interaction entre les produits laitiers et l'absorption de FQs.

### **Bilan d'inclusion et suivi du traitement**

Le bilan d'inclusion comprend une visite médicale, l'examen microscopique du crachat, le test Xpert, le test LPA pour les antituberculeux de deuxième ligne (si disponible), la culture et l'antibiogramme pour les antituberculeux de première ligne (H et R) et de seconde ligne (FQs et ISL), une radiographie pulmonaire, un audiogramme, le dosage de la créatinine sérique, de la kaliémie, de la glycémie, des transaminases, la numération formule sanguine, le test de grossesse pour les femmes en âge de procréer et le test VIH. Un électrocardiogramme (ECG) sera effectué et répété une semaine après la mise sous traitement.

Comme dans toute situation susceptible de sauver des vies, le traitement de la tuberculose pharmacorésistante ne doit pas être refusé à un patient en raison d'une impossibilité à réaliser des tests de sensibilité.

Le suivi bactériologique est fait par examen microscopique tous les mois. A la fin de la phase intensive à M4 (parfois à M5 ou M6 si la phase intensive est prolongée), deux frottis de crachat seront analysés. Les cultures seront effectuées à M2, M4, M6 et M9 (à M10 parfois à M11 si la phase intensive a été prolongée). Le suivi après la guérison par frottis et culture est fait à M15 et M21.

Les examens para-cliniques se feront selon la fréquence détaillée dans le Tableau 3.3. Un monitoring plus strict sera assuré en cas d'apparition d'effets indésirables et selon l'évolution clinique du patient.

### **Régimes courts modifiés**

Il n'existe actuellement aucune preuve sur l'effet du remplacement d'un des médicaments du régime court par d'autres.

Tout changement d'un médicament dans le régime standardisé doit être effectué dans des conditions de recherche opérationnelle.

Les remplacements possibles comprennent :

- la bédaquiline au lieu de la quinolone ;
- le delamanide ou le linézolide ou la bédaquiline (dans cet ordre) au lieu de l'injectable.

**Tableau 3.3** Suivi du traitement TB-RR

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	(M10)	(M11)	M15	M21
Evaluation clinique (avec poids)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)	X	X
Frottis de crachat	X	X	X	X	XX	X(X)	X(X)	X	X	XX	(XX)	(XX)	X	X
Xpert	X													
LPA 2ème ligne	X													
Culture de crachat	X		X		X		X			X	(X)	(X)	X	X
Antibiogramme	X													
Radio pulmonaire	X									(X)	(X)	(X)		
NFS	X													
Audiogramme	X	(X)	X	(X)	X	(X)	(X)							
Glycémie	X		X		X		X		X		(X)	(X)		
ECG	XX*		X		X									
Créatinine sérique	X		X		(X)	(X)	(X)							
K+	X		X		(X)	(X)	(X)							
ALAT, ASAT	X		X		(X)	(X)	(X)							
Test de grossesse	X													
Test VIH	X													

\*J0 et J7

Assurer le suivi à M5 et/ou M6 si la phase intensive est prolongée au-delà de 4 mois.

(X) : examen à effectuer en cas de nécessité ou si la phase intensive est prolongée au-delà de 4 mois.

---

## 4 Prise en charge des cas de TB pré-UR et UR et des malades avec contre-indications au traitement court

### 4.1 TB pré-UR et UR

---

Un régime thérapeutique pour la TB pré-UR et UR est basé sur au moins 4 nouveaux médicaments susceptibles d'être efficaces :

- Un médicament à forte activité bactéricide et stérilisante, à administrer pendant toute la durée du traitement, comme la bédaquiline. Comme un nombre limité de médicaments à activité bactéricide et stérilisante élevée est disponible, la bédaquiline doit être préservée pour le traitement des patients présentant des contre-indications au traitement court, afin de maintenir une approche de régimes en cascade.
- Un médicament ayant une forte activité bactéricide précoce pour protéger la bédaquiline et empêcher l'amplification des résistances, telle que le linézolide. En raison de sa toxicité, le linézolide devrait être utilisé seulement pendant la phase intensive et son utilisation doit être soigneusement évaluée si on l'utilise pendant toute la durée du traitement. Les alternatives possibles sont le méropénème ou l'imipénème/cilastatine plus l'amoxicilline/clavulanate. Les carbapénèmes sont données par voie intraveineuse, ce qui pose des problèmes dans la plupart des pays. Une autre option possible est l'amikacine si la sensibilité est confirmée.
- Un médicament d'accompagnement ayant une activité bactéricide comme le délamanide pour protéger l'action des autres médicaments et prévenir l'amplification de la résistance. Les alternatives possibles sont le méropénème ou l'imipénème/cilastatine plus l'amoxicilline / clavulanate.
- Un médicament stérilisant tel que la clofazimine pour prévenir les rechutes après l'arrêt du traitement. En cas de résistance à la clofazimine, la cyclosérine est une option. Néanmoins, sa faible activité stérilisante doit être prise en compte. Le pyrazinamide peut être ajouté en raison de son activité stérilisante.
- L'isoniazide à forte dose devrait également être ajouté pendant la phase intensive pour ses propriétés bactéricides, sauf en cas de résistance élevée à l'isoniazide confirmée (principalement double mutation katG et inhA ou délétion du katG).



L'utilisation d'une fluoroquinolone peut être envisagée en cas de sensibilité prouvée mais sans la compter comme un médicament essentiel. Comme ce régime comprend plusieurs médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QTc tels que la bédaquiline, la clofazimine et le délamanide, l'utilisation de la moxifloxacine est problématique. La gatifloxacine peut être envisagée.

L'utilisation prolongée de la bédaquiline avec le délamanide est « off-label » puisque les deux médicaments ont été homologués pour une durée de traitement maximale de 24 semaines. Les données sur l'utilisation simultanée des deux médicaments chez un même patient sont encore limitées mais jusqu'à présent, elles montrent que la combinaison est efficace et sûre. Le risque de créer une pharmacorésistance supplémentaire avec un régime faible est réel et cette approche proposée semble justifiée.

Un régime individualisé oral doit être préféré chaque fois que possible.

A titre d'exemple, un régime peut être composé comme suit : Bdq-Lzd-Hh-Dlm-Cfz-Z pour une durée totale de 18-20 mois. La durée et la composition de la phase intensive dépendront de la conversion du frottis / de la culture et de la toxicité des médicaments.

**Tableau 4.1** Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (adultes)

<i>Médicament</i>	<i>Poid (kg)</i>			
	<i>30–39</i>	<i>40–54</i>	<i>55–70</i>	<i>&gt;70</i>
Amikacine <sup>§</sup> (1 g) IM	0,5 g	0,75 g	1 g	1 g
Amoxicilline/clavulanate 1 g cpr	1 g/8-12 h			
Bédaquiline (100 mg) cpr	4 comprimés par jour pendant 2 semaines, ensuite 2 comprimés 3 fois/semaine			
Clofazimine (50 mg) gel	1			
Clofazimine (100 mg) gel		1	1	1
Cyclosérine (250 mg) cpr	2	2	3	3
Délamanide (50 mg) cpr	2 cpr 2 fois par jour			
Imipénème/Cilastatine (1 g/1 g) IV	1 g/12 h (dosé sur la composante imipénème)			
Isoniazide (300 mg) cpr	1	1,5	2	2
Linézolide (600 mg) cpr	1	1	1	1
Méropénème (1 g) IV	1 g/8 h			
PAS (PASER 4 g) sachet	1/12 h	1/12 h	1/12 h	1/8 h
Pyrazinamide (400 mg) cpr	2	3	4	5

§ Les patients âgés de 60 ans ou plus doivent recevoir une dose maximale de 750 mg par jour.

**Tableau 4.2** Dosage quotidien des médicaments en fonction du poids (enfants)

Médicament	Poids (kg)						
	3-4,9	5-7,9	8-9,9	10-12,9	13-17,9	18-23,9	24-29,9
Amikacine (1g) IM°	15-30 mg/kg						
Amoxicilline/clavulanate (100 mg/ml +12,5 mg/ml) sirop	40 mg/kg/12 h						
Amoxicilline/clavulanate (825 mg/125 mg) cpr						1/12 h	1/12 h
Bédaquiline (100 mg) cpr	Lire la note de bas de table						
Clofazimine (50 mg) gel	1#	1*	1*	1	1	1	
Clofazimine (100 mg) gel							1
Cyclosérine (250 mg) cpr	0,25	0,5	0,5	0,75	1	1,5	2
Délamanide (50 mg) cpr	Lire la note de bas de table						1/12 h
Isoniazide (100 mg) cpr	0,5	1	1	1,5	2	3	3
Linézolide (100 mg/5 ml) sirop	Lire la note de bas de table						
Linézolide (600 mg) cpr							0,5
Méropénème (1 g) IV**	20-40 mg/kg/8 h						
PAS (PASER) sachet de 4 g***	0,25	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5
Pyrazinamide (400 mg) cpr	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5

°Note sur les ISL : calculer la dose la plus basse et la plus élevée selon la tranche de poids de l'enfant. Choisir la dose la plus proche de la dose la plus haute. Ex : pour un enfant de 7,9 kg : si 15 mg/kg x 7,9 kg = 118,5 mg ; si 30 mg/kg x 7,9 kg = 237 mg. Dose à choisir : 200 mg.

#Deux fois par semaine ; \*Trois fois par semaine.

\*\*Le méropénème est préféré car l'accumulation de cilastatine comporte le risque de convulsions.

\*\*\*La dose peut être divisée en 2-4 fois par jour.

**Note sur l'utilisation du linézolide, de la bédaquiline et du délamanide chez les enfants:**

**Linézolide** : en raison de sa courte demi-vie, les enfants de moins de 24 kg doivent prendre le linézolide quotidiennement dans des formulations de sirop ou de suspension. Rechercher l'avis d'un expert au cas par cas. Écraser les comprimés peut se révéler difficile et un surdosage ou un sous-dosage peut se produire. Pour éviter le surdosage chez les enfants de 30 à 39 kg, envisager l'utilisation d'un demi-comprimé (300 mg) par jour.

**Bédaquiline** : au moment d'imprimer ce guide, la bédaquiline est à l'étude pour son utilisation chez les petits enfants. Les doses actuellement recommandées sont :

- Enfants pesant moins de 33 kg : expérience très limitée (utilisation « off-label »), consulter un expert au cas par cas.
- Enfants pesant plus de 33 kg : utiliser la posologie des adultes, c'est-à-dire 400 mg par jour pendant 14 jours suivi de 200 mg trois fois par semaine.
- Une utilisation pour une durée supérieure à 24 semaines pourra être envisagée au cas par cas s'il n'y a pas d'alternative.

**Délamanide** : au moment d'imprimer ce guide, le délamanide est à l'étude pour son utilisation chez les petits enfants. Les doses actuellement recommandées sont :

- Enfants pesant moins de 20 kg : expérience très limitée (utilisation « off-label »), consulter un expert au cas par cas.
- Enfants pesant entre 20 et 34 kg : un comprimé de 50 mg deux fois par jour.
- Enfants pesant plus de 35 kg : utiliser la posologie des adultes, c'est-à-dire deux comprimés de 50 mg deux fois par jour.
- Une utilisation pour une durée supérieure à 24 semaines pourra être envisagée au cas par cas s'il n'y a pas d'alternative.

## 4.2 Femmes enceintes et femmes en âge de procréer

---

- La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement.
- La décision de traiter ou non se basera sur les risques et les bénéfices pour la mère et le fœtus.
- Si le traitement est initié avec retard : risque élevé d'aggravation de l'état de santé général de la mère pendant la grossesse, risque accru d'avortement, faible poids à la naissance et risque de tuberculose disséminée pour le bébé.
- Avertir la patiente du risque d'ototoxicité secondaire à l'Am et du risque tératogène potentiel pour le fœtus. Envisager le remplacement de Am par Dlm ou Bdq si Dlm n'est pas disponible. Lzd est efficace mais plus toxique.

### **TB-RR chez la femme enceinte**

- Risques :
  - Pour la mère :
    - Décès si elle n'est pas traitée.
    - Aggravation des vomissements gravidiques du 1er trimestre (Pto/Eto).
  - Pour le fœtus : potentiel risque tératogène, ototoxicité (Am).
- Conduite à tenir :
  - Démarrage immédiat du traitement.
- Commencer le régime court en envisageant le remplacement de Am par Dlm ou Bdq si Dlm n'est pas disponible. Lzd est efficace mais plus toxique.

### **TB-RR chez la femme en âge de procréer**

- Faire un test de grossesse avant le démarrage du traitement.
- Déconseiller la grossesse au cours du traitement TB-RR :
  - Encourager l'utilisation de moyens de contraception.
- Au cours des visites pour le suivi du traitement :
  - Toujours s'enquérir d'une éventuelle aménorrhée.
  - Faire un test de grossesse si nécessaire.

#### 4.3 Patients atteints d'une insuffisance rénale

---

L'administration des injectables de deuxième ligne chez les patients insuffisants rénaux doit faire l'objet d'une attention particulière. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 90 ml/min, l'amikacine sera prescrite 2-3 fois par semaine à 12-15 mg/kg ; l'éthambutol et le pyrazinamide seront donnés 3 fois par semaine. Si la clairance de créatinine est inférieure à 60 ml/min malgré la réduction de la dose à 2-3 fois/semaine, arrêter l'injectable et le remplacer par délamanide ou linézolide. Continuer avec éthambutol et pyrazinamide 3 fois par semaine.

Considérer la bédaquiline si le délamanide n'est pas disponible ou si le linézolide est contre-indiqué (anémie sévère, neuropathies sévères, etc.)

#### 4.4 Patients atteints d'une perte auditive initiale

---

En cas de perte auditive initiale, on peut envisager le remplacement de l'amikacine par le délamanide ou le linézolide si le délamanide n'est pas disponible afin d'éviter une aggravation de la perte auditive. La durée de la phase intensive ne change pas. Envisager la bédaquiline si le délamanide est indisponible ou si le linézolide est contre-indiqué.

#### 4.5 Patients diabétiques

---

Les patients diabétiques atteints de tuberculose résistante risquent d'avoir de mauvais résultats thérapeutiques. En outre, la présence du diabète sucré peut potentialiser les effets indésirables des médicaments antituberculeux, notamment l'insuffisance rénale et les neuropathies périphériques. Le diabète doit être suivi étroitement et traité tout au long du traitement antituberculeux.

Cependant, aucun des médicaments antituberculeux n'est contre-indiqué. Les niveaux de créatinine et de potassium doivent être surveillés de façon régulière (hebdomadaire si possible pendant le premier mois) puis au moins une fois par mois en raison des effets indésirables rénaux des ISL.

## 5 Organisation des soins et observance

- On veillera à ce que le **système de communication** entre le laboratoire abritant la machine Xpert et les cliniciens soit efficace pour avoir rapidement tous les noms des malades avec résistance à la rifampicine
- On ne commencera un traitement qu'après s'être assuré qu'on a **suffisamment de médicaments** pour traiter le malade jusqu'au bout. Tous les médicaments pour ce malade devraient être séparés du stock général.
- Parce qu'il faut à tout prix éviter le développement de l'ultrarésistance (UR) et que les effets indésirables notamment gastro-intestinaux sont fréquents en raison du nombre élevé de comprimés à avaler, **le traitement directement observé (TDO) est obligatoire pendant tout le traitement**. Le TDO doit être planifié et mis en œuvre en étroite consultation avec le patient et sa famille afin qu'une personne appropriée chargée de soutenir le patient puisse être identifiée, formée et supervisée.
- Tous les **effets indésirables** doivent être clairement expliqués aux patients et documentés avec précision dans leur dossier. Les malades seront référés à un médecin si leur prise en charge dépasse les capacités de l'infirmier.
- Un **repas léger** sera fourni avant la prise des médicaments de deuxième ligne.
- Le **traitement en ambulatoire** depuis le début (ou dès que possible) a un meilleur ratio coût-efficacité que l'hospitalisation et sera souvent plus acceptable pour les patients. Cela prévient aussi les infections intra-hospitalières.
- Certains groupes de patients appartenant à des catégories à risque (enfants, femmes enceintes, patients ayant des comorbidités etc.) ou se trouvant dans l'impossibilité de suivre le traitement quotidien supervisé en ambulatoire seront traités en **milieu hospitalier**.
- Les **préférences du patient** et les **barrières** comme les options thérapeutiques, les longues distances entre le domicile du patient et le centre de santé, les frais de transport, les incompatibilités des heures d'ouverture du centre avec les heures de service etc..., doivent être évaluées pour adapter le service et améliorer l'adhérence au traitement.

- **Un soutien social** pour le suivi et le traitement des effets indésirables est important. Le remboursement des coûts liés au transport quotidien pour le traitement en ambulatoire et un appui nutritionnel devraient faire systématiquement partie de la prise en charge des patients.
- **L'adresse de chaque patient** et son numéro de téléphone seront notés dans le dossier du malade, ainsi que les coordonnées d'un garant. Le domicile du patient sera si possible visité au début du traitement pour s'assurer de l'exactitude des informations recueillies, pouvoir retrouver la maison en cas de besoin et investiguer les personnes qui se trouvent en contact étroit avec le patient.
- Les patients absents à un rendez-vous seront contactés le jour même ou le lendemain si possible d'abord par téléphone ; si cela n'est pas possible, une **visite à domicile** sera faite pour connaître la raison de l'absence au rendez-vous, prévenir d'autres irrégularités et renforcer l'adhérence au traitement.



## 6 Identification et prise en charge des effets indésirables – pharmacovigilance

### 6.1 Identification et gradation des effets indésirables

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients qui suivent un traitement antituberculeux de deuxième ligne qu'un traitement de première ligne. Ils sont la principale cause des abandons de traitement.

Un bon counseling au début du traitement et un suivi strict sont à la base de l'adhérence du patient.

Pendant la visite d'inclusion, il faut identifier et enregistrer les pathologies associées à un risque élevé d'effets indésirables comme le diabète, l'insuffisance rénale et hépatique, la malnutrition, l'infection à VIH, la consommation excessive d'alcool et de drogues etc...

Les causes sous-jacentes des effets indésirables seront identifiées et traitées.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur gravité selon le Tableau 6.1 :

**Tableau 6.1** Cotation de la gravité des effets indésirables

<i>Degré</i>	<i>Description</i>
<i>Degré 1 : Anomalie légère</i>	Gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou un traitement correcteur.
<i>Degré 2 : Anomalie modérée</i>	Limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.
<i>Degré 3 : Anomalie sévère</i>	Limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.
<i>Degré 4 : Menace vitale ou lésion permanente</i>	Activité très limitée; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier.

Réf. : Echelle ANRS\* 2008 de cotation de la gravité des effets indésirables chez l'adulte.

\*Agence Nationale pour la Recherche sur le SIDA et les Hépatites, Paris, France.

Les valeurs de référence des examens para-cliniques, la classification de leurs valeurs anormales et la classification de chaque signe et symptôme sont détaillés dans l'Annexe 3.

Les effets indésirables de degré 1 seront seulement enregistrés dans le dossier du patient ; ceux de degré 2 nécessitent souvent une intervention médicale avec des médicaments auxiliaires dont les plus utilisés sont détaillés dans le Tableau 6.2. :

**Tableau 6.2** Médicaments auxiliaires fréquemment utilisés

<i>Classe thérapeutique</i>	<i>Médicaments</i>
<i>Antidépresseurs</i>	Amitriptyline
<i>Antidiarrhéiques</i>	Lopéramide
<i>Antiémétiques</i>	Métoclopramide (ou métopimazine) et ondansétron
<i>Antihistaminiques</i>	Cétirizine (ou diphenhydramine)
<i>Antiulcéreux</i>	Cimétidine (ou ranitidine) et oméprazole
<i>Corticostéroïdes</i>	Prednisolone, hydrocortisone
<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</i>	Acide acétyle salicylique et ibuprofène
<i>Vitamines et suppléments minéraux</i>	Pyridoxine (vitamine B6). Potassium et magnésium

Ces médicaments devraient être disponibles à tout moment dans les unités de traitement pour patients TB-MR.

La prise en charge des effets indésirables graves qui représentent une menace vitale ou qui peuvent provoquer une lésion permanente (degrés 3 et 4) nécessite un clinicien expérimenté qui se chargera d'identifier le médicament suspecté, de réduire sa dose ou de l'arrêter et de le remplacer par un médicament équivalent si l'arrêt est définitif.

*Le changement d'un médicament du régime doit être considéré comme un dernier recours après avoir tenté la prise en charge de l'effet indésirable en question avec des médicaments auxiliaires.*

## 6.2 Prise en charge des effets indésirables

---

### 6.2.1 Troubles digestifs

#### Nausées et vomissements

Médicaments suspectés : **Pto/Eto, PAS, H, E, Z, Cfz, Bdq.**

- Toxicité de Pto/Eto sur la muqueuse gastrique.
- Attention à l'hypokaliémie.

#### *Traitement :*

- 1 Réhydratation (soluté de réhydratation orale – SRO).
- 2 Recommander la prise d'un petit repas avant la prise des médicaments.
- 3 Prescrire métoclopramide 10-20 mg 30 min avant la prise des médicaments.
- 4 Si les vomissements persistent, prescrire ondansétron 2-8 mg 30 min avant la prise des médicaments.
- 5 Fractionner la dose de Pto/Eto (matin et soir) si TDO assuré (effet dose dépendant ; la majorité des patients tolèrent mieux la plus haute dose le soir).
- 6 Pour les patients qui s'inquiètent de possible nausées : prescrire diazépam 5 mg 30 minutes avant la prise des médicaments.

#### Gastrite

Médicaments suspectés : **Pto/Eto, PAS.**

#### *Traitement :*

- 1 Recommander un petit repas avant la prise des médicaments.
- 2 L'absorption des FQs est diminuée significativement par les médicaments contenant des cations comme le magnésium et l'aluminium (et le sucralfate), modérément par le fer et faiblement par le calcium et le zinc (et les multivitaminés).
- 3 Prescrire oméprazole 20-40 mg le soir (2 heures avant ou 3 heures après la prise des médicaments).

## Diarrhée

Médicaments suspectés : **PAS**, Pto/Eto.

### *Traitement :*

- 1 Encourager le patient à supporter une légère diarrhée.
- 2 Encourager la prise de liquides.
- 3 Traiter une diarrhée non compliquée (pas de sang dans les selles ni de fièvre) avec lopéramide 4 mg suivis de 2 mg après chaque émission de selles jusqu'à un maximum de 10 mg en 24 heures.
- 4 Contrôler la kaliémie et l'état d'hydratation si la diarrhée est sévère.

## Hépatotoxicité

Médicaments suspectés : **Z, H, Pto/Eto**, Bdq, PAS, Lzd, FQ (très rarement).

- Symptômes : nausées, vomissements, douleur abdominale, ictère.

### *Conduite à tenir :*

- 1 Attention aux antécédents (hépatites virales, infection à VIH, consommation d'alcool etc.).
- 2 Si ALAT, ASAT  $\leq 5$  fois la limite supérieure de la norme et pas d'ictère, continuer le traitement et traiter nausées et vomissements.
- 3 Si ALAT, ASAT  $> 5$  fois la limite supérieure de la norme et/ou ictère (bilirubine  $> 3$  mg/dl) arrêter tous les médicaments et évaluer les transaminases chaque semaine. Si les transaminases reviennent à 2 fois la limite supérieure de la norme, réintroduire les médicaments les moins hépatotoxiques (Am, E, Mfx, Cfx) et contrôler les transaminases. Ensuite réintroduire les médicaments hépatotoxiques dans l'ordre suivant : Pto/Eto, H et Z et observer l'évolution tous les 3 jours. Contrôler les valeurs des transaminases après l'introduction de chaque médicament.
- 4 Si la réintroduction des médicaments conduit à la reprise des signes d'hépatotoxicité, éliminer le médicament responsable du traitement et le remplacer par un autre s'il s'agit d'un médicament essentiel. Ne pas remplacer H ni Z.
- 5 Mesurer les transaminases mensuellement.

## 6.2.2 Troubles rénaux

### Néphrotoxicité

Médicaments suspectés : **Km, Am, Cm**, E, Z, Cs.

- Risque plus élevé en cas de prolongation de la phase intensive.

*Traitement :*

- 1 Suivi rapproché de la créatinine (et de la kaliémie) chaque semaine ou toutes les 2 semaines.
- 2 Hydratation adéquate.
- 3 Si la clairance de la créatinine est <90 ml/min, prescrire Am 2-3 fois par semaine à 12-15 mg/kg ; donner E et Z 3 fois/semaine. Si la clairance de la créatinine demeure <60 ml/min malgré la réduction de la dose à 2-3 fois/semaine, arrêter l'injectable et le remplacer par Dlm ou Lzd. Donner E et Z 3 fois/semaine.
- 4 En cas d'indisponibilité de Dlm ou de contre-indication de Lzd, envisager la Bdq.

*NB : en cas d'augmentation de la créatinine, de malnutrition sévère ou d'âge avancé, le suivi de la fonctionnalité rénale se fera sur la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Cockcroft-Gault :*

$$Cl\ Cr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids} \times k}{Cr}$$

- Cl Cr : estimation de la clairance de la créatinine en ml/min ;
- Cr : créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$  ;
- Âge : âge en année ;
- Poids : en kg ;
- k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

*Note: Conversion de la créatinine de  $\mu\text{mol/l}$  à  $\text{mg/dl}$  :  $\text{mg/dl} = \mu\text{mol/l} / 88,4$ .*

**Tableau 6.3** Stades de l'insuffisance rénale selon les niveaux de clairance de la créatinine

<i>Stades de l'insuffisance rénale</i>	<i>Clairance de la créatinine (ml/min)</i>	<i>Action sur les antituberculeux</i>
<i>Stade 1 Normal</i>	≥ 90	
<i>Stade 2 Léger</i>	60–89	2–3 fois par semaine
<i>Stade 3 Modéré</i>	30–59	Arrêter l'injectable et le remplacer par Dlm ou Lzd ou Bdq
<i>Stade 4 Sévère</i>	15–29	
<i>Stade 5 Terminal</i>	<15	

### **Perte d'électrolytes**

Médicaments suspectés : **Cm, Km, Am.**

- Hypokaliémie :  $K^+ < 3,5$  mEq/l.
- Hypomagnésémie :  $Mg^{2+} < 1,5$  mEq/l.
- L'hypokaliémie peut être réfractaire si l'hypomagnésémie concomitante n'est pas corrigée.
- Le risque est plus élevé si la phase intensive est prolongée.
- Les vomissements, la diarrhée et les diurétiques peuvent causer des pertes d'électrolytes.
- Risque de prolongement du QTc (contrôler l'ECG).
- Les pertes d'électrolytes sont réversibles après l'arrêt de l'injectable (mais cela peut prendre des semaines ou des mois !).
- L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie sont souvent asymptomatiques.
- Symptômes à intensité modérée : fatigue, myalgies, crampes, faiblesse des membres inférieurs, somnolence, confusion.
- Symptômes associés à une perte électrolytique sévère : tétanie, paralysie et arythmies sévères.

#### *Traitement :*

- 1 Encourager la prise de potassium avec les aliments (bananes, oranges, tomates, chocolat...).
- 2 Contrôler les signes de déshydratation chez les patients avec vomissement et diarrhée. Commencer la réhydratation par voie orale ou intraveineuse.
- 3 Envisager une supplémentation en potassium : comprimés de chlorure de potassium à libération lente 1.200-3.600 mg/j en 2-3 doses (600 mg = 8 mEq).
- 4 En cas d'hypokaliémie sévère : KCl IV : 10 mEq/h (10 mEq de KCl augmente la kaliémie de 0,1 mEq/l).
- 5 Si la kaliémie est basse, contrôler aussi le magnésémie (si cela n'est pas possible, envisager un traitement empirique avec magnésium dans tous les cas d'hypokaliémie avec gluconate de magnésium 1.000 mg 2 fois par jour).
- 6 Prescrire spironolactone 25 mg/j dans les cas réfractaires.
- 7 Contrôler l'ECG pour identifier un éventuel allongement du QTc.

### 6.2.3 Troubles neurologiques

#### Neuropathies périphériques

Médicaments suspectés : **Lzd, Cs, H, FQs, ISL, Pto/Eto, E.**

- Attention aux comorbidités : diabète, VIH, abus d'alcool, hypothyroïdisme, malnutrition.
- Pas de contre-indications formelles au traitement antituberculeux en cas de comorbidités.

*Traitement :*

- 1 Pyridoxine 100-200 mg/jour (dose maximale 100 mg chez la femme enceinte).
- 2 Amitriptyline 25-50 mg le soir (dose maximale 150 mg/jour en trois prises).
- 3 Carbamazépine 100-400 mg x 2/jour (suivi des transaminases).

#### Névrite optique

Médicaments suspectés : **Lzd, E.**

- Grave et irréversible si l'arrêt des médicaments n'est pas immédiat.
- Perte de vision des couleurs (couleur verte d'abord) ; faire le test d'Ishihara (table de discrimination des couleurs). Les tables d'Ishihara sont disponibles sur internet.

*Traitement :*

- 1 Arrêt immédiat de Lzd et/ou E.

#### Convulsions

Médicaments suspectés : **Cs, H, FQs.**

*Traitement :*

- 1 Arrêter Cs qui est le médicament le plus suspect.
- 2 Contrôler toujours la créatinine chez les patients avec apparition soudaine de convulsions. Une fonctionnalité rénale compromise peut faire augmenter les concentrations sériques de Cs.
- 3 Commencer un traitement anticonvulsif (carbamazépine, phénytoïne ou acide valproïque).
- 4 Remplacer Cs par Pto/Eto (ou PAS) si non précédemment utilisé dans un régime ayant échoué.



### **6.2.4 Troubles ostéo-articulaires**

#### **Arthralgie**

Médicaments suspectés : Z, FQs, Bdq.

*Traitement :*

- Prescrire AINS : ibuprofène 600 mg 3 fois/jour.
- Laisser reposer l'articulation.
- Les symptômes diminuent généralement avec le temps et sans intervention.

#### **Tendinite (tendon d'Achille)**

Médicaments suspectés : **FQs (toutes)**.

*Traitement :*

- 1 Prescrire AINS : ibuprofène 600 mg 2-3 fois/jour.
- 2 Laisser reposer l'articulation.
- 3 La rupture du tendon est plus fréquente chez les patients diabétiques et chez les personnes âgées mais rare chez les patients TB-MR.
- 4 Si une inflammation importante persiste, arrêter la FQ et la remplacer par Bdq.

### 6.2.5 Troubles dermatologiques

#### Prurit, éruptions cutanées et réactions allergiques

Médicaments suspectés : tous.

##### *Conduite à tenir :*

- 1 Le plus souvent résolution spontanée des symptômes dans les premières semaines.
- 2 En cas de sécheresse de la peau, utiliser des crèmes hydratantes.
- 3 Prescrire des antihistaminiques (diphénhydramine 25-50 mg ou cétirizine 5-10 mg avant la prise des médicaments).
- 4 Prescrire des pommades à base de corticoïdes.
- 5 Prescrire prednisolone à faible dose (10-20 mg/j) si pas d'amélioration.
- 6 Identifier et arrêter le médicament en question seulement en cas d'effet indésirable grave (ex : syndromes de Steven Johnson et de Lyell).

### 6.2.6 Troubles thyroïdiens

#### Hypothyroïdisme

Médicaments suspectés : **Pto/Eto+PAS**, Pto/Eto, PAS.

- Réversible à la fin du traitement.
- Si augmentation du TSH (thyroid stimulating hormone), évaluer les symptômes d'hypothyroïdisme.
- Si TSH > 1,5 à 2 fois la limite supérieure de la norme, commencer le traitement.

##### *Traitement :*

- Lévothyroxine 100-150 µg/jour chez les adultes; 75-100 µg/jour chez les jeunes adultes; 50 µg/j chez les personnes âgées (> 65 ans); 25 µg en cas de maladie cardiovasculaire grave.
- Réévaluer le TSH après 1-2 mois et ajuster la dose de lévothyroxine.

### **6.2.7 Troubles métaboliques**

#### **Hypoglycémie et hyperglycémie**

Médicaments suspectés : **Gfx**, **Mfx**.

- Réversible à la fin du traitement.
- Un bon contrôle de la glycémie est important tout au long du traitement.
- Le risque est plus élevé avec la gatifloxacine qu'avec la moxifloxacine.

*Traitement :*

- 1 Traiter l'hypoglycémie et l'hyperglycémie.
- 2 Arrêter la gatifloxacine, la remplacer par la moxifloxacine et contrôler la glycémie.

#### **Acidose lactique**

Médicament suspecté : **Lzd**

- Augmentation du lactate, ce qui a comme conséquence l'excessive diminution du pH du sang.
- Conséquence de la toxicité mitochondriale.
- Suivi de la lactacidémie (dans le sang artériel ou veineux).
- Symptômes : douleur abdominale, nausées, vomissements, accélération de la fréquence respiratoire, fatigue générale.

*Traitement :*

- 1 Arrêter Lzd et le remplacer par un médicament avec les mêmes caractéristiques (par ex. imipénème ou méropénème + acide clavulanique).

### **6.2.8 Troubles hématologiques**

#### **Aplasie médullaire**

Médicament suspecté : Lzd.

*Traitement :*

- 1 Arrêter Lzd immédiatement en cas d'aplasie médullaire sévère (degré 3) concernant la série blanche, rouge ou les plaquettes.
- 2 Envisager la transfusion sanguine en cas d'anémie sévère.
- 3 Penser à des causes possibles d'anomalie hématologique non liées au Lzd.
- 4 Réduire la dose de Lzd (300 mg/j ou 600 mg 3 fois/semaine au lieu de 600 mg/jour) en cas de résolution de l'aplasie et contrôler l'hémogramme.

### **6.2.9 Troubles psychiatriques**

#### **Dépression**

Médicaments suspectés et conditions psychologiques / socio-économiques, Cs, H, FQs.

*Traitement :*

- 1 Evaluer les conditions psychologiques et socio-économiques.
- 2 Arrêter Cs qui est le médicament le plus suspect.
- 3 Contrôler toujours la créatinine chez les patients avec apparition soudaine d'une dépression. Une fonctionnalité rénale compromise peut faire augmenter les concentrations sériques de Cs.
- 4 Si des symptômes modérés ou sévères persistent, commencer un traitement antidépresseur (fluoxétine, amitriptyline ou médicaments homologues). Ne pas les donner avec Lzd (risque de syndrome sérotoninergique).
- 5 Remplacer Cs par Pto/Eto (ou PAS) si non précédemment utilisé dans un régime ayant échoué.

## **Psychose**

Médicaments suspectés : Cs, H, FQs.

### *Traitement :*

- 1 Arrêter Cs qui est le médicament le plus suspect.
- 2 Contrôler toujours la créatinine chez les patients avec apparition soudaine d'une psychose. Une fonctionnalité rénale compromise peut faire augmenter les concentrations sériques de Cs.
- 3 En cas de persistance de symptômes modérés ou sévères, commencer un traitement antipsychotique (halopéridol).
- 4 Remplacer Cs par Pto/Eto (ou PAS) si non précédemment utilisé dans un régime ayant échoué.

## **6.2.10 Troubles cardiaques**

### **Prolongement de l'espace QTc**

Médicaments suspectés : **FQ, Bdq**, Dlm, Cfz.

- Mfx prolonge le QTc plus que Lfx et Gfx.

### *Traitement :*

- 1 Répéter l'ECG et confirmer le prolongement.
- 2 Attention aux situations telles que diarrhée, vomissement, utilisation de diurétiques, alcool et médicaments auxiliaires (ondansétron à dose élevée).
- 3 Contrôler le potassium, le magnésium et le calcium et maintenir un niveau normal d'électrolytes (voir pertes d'électrolytiques dans la partie sur les troubles rénaux).
- 4 Si QTc <500 ms, continuer Mfx ou Bdq ou Dlm et contrôler l'ECG une fois par semaine.
- 5 Si QTc ≥500 ms, arrêter temporairement tous les médicaments qui prolongent le QT et remplacer Mfx par Gfx ou une dose élevée de Lfx (si Gfx n'est pas disponible) après normalisation.
- 6 Si QTc encore ≥500 ms, envisager l'arrêt définitif de Cfz et référer au cardiologue, si possible.
- 7 Si QTc encore ≥500 ms, envisager l'arrêt définitif de Bdq et/ou Dlm.

*NB : Voir l'Annexe 4 pour la définition, la mesure et les implications cliniques de l'espace QT.*

### 6.2.11 Ototoxicité

#### Perte auditive

Médicaments suspectés : **Km, Am, Cm.**

- Les fréquences entre 500 Hz et 4.000 Hz sont celles d'une conversation normale.
- Les fréquences plus élevées (4.000-8.000 Hz) sont les premières à être touchées; les fréquences de la voix humaine sont atteintes dans un second temps.
- La perte auditive devient perceptible par les patients à des fréquences <4.000 Hz si elle atteint 25-30 dB.
- L'hyposcousie signalée par les patients témoigne d'une atteinte sévère.
- Les audiogrammes réguliers aident à identifier et suivre les patients à risque.
- Effet irréversible.
- Attention : continuer avec les ISL malgré la perte auditive, entraîne presque toujours une surdité irréversible.

#### *Traitement :*

- 1 Si détérioration de la perte auditive pendant la phase intensive (de degré 1 ou plus), remplacer Am par Dlm ou Lzd si Dlm n'est pas disponible.
- 2 Si perte auditive de degré 1 ou plus déjà à M0, envisager l'utilisation de Dlm ou Lzd au lieu de Am.
- 3 En cas d'indisponibilité de Dlm et de contre-indication à Lzd, envisager Bdq.
- 4 Eviter le furosémide et les thiazides, qui augmentent la toxicité.
- 5 Proposer des audioprothèses si l'ototoxicité est de degré 2 ou 3 à la fin du traitement.

*NB : Voir l'Annexe 5 pour la description, la mesure et les implications cliniques de l'audiométrie.*

## 6.3 Pharmacovigilance

---

Tous les effets indésirables seront enregistrés dans la fiche du patient et dans une base de données par type, degré et mois d'apparition.

Les effets indésirables sévères (degrés 3 et 4) seront signalés au PNLIT et au Service de Pharmacovigilance du Ministère de la Santé (cf. Annexe 6, fiches de notification des effets indésirables).

## **7 Enregistrement, monitoring, rapports et gestion des médicaments**

### 7.1 Définitions

---

#### **7.1.1 Définitions des cas basés sur l'histoire d'un traitement antérieur :**

**Nouveau cas (N) :** patient qui n'a jamais été traité pour une tuberculose ou qui n'a jamais pris d'antituberculeux pendant plus d'un mois.

**Echec thérapeutique chez un nouveau cas (E1) :** patient dont le frottis demeure positif à 5 mois ou plus tard au cours de son primo-traitement.

**Echec thérapeutique chez un cas en retraitement (E2) :** patient dont le frottis demeure positif à 5 mois ou plus tard au cours de son retraitement.

**Rechute (R1 et R2) :** patient qui a été traité pour la tuberculose par un régime de primo-traitement (R1) ou retraitement (R2), a été déclaré « Guéri » ou « Traitement terminé » mais est à nouveau diagnostiqué tuberculeux avec une bactériologie (frottis ou culture) positive.

**Reprise de traitement (RT) :** patient à frottis positifs qui reprend le traitement après une interruption de plus de 2 mois consécutifs (qui avait été déclaré « Perdu de vue »).

**Autre (A) :** patient qui ne rentre dans aucune des catégories ci-dessus.



### 7.1.2 Définitions des résultats de traitement TB-RR

Les définitions ci-dessous sont proposées par L'Union pour le régime court de traitement de la TB-RR.

Comparé aux schémas longs individualisés précédemment recommandés, le régime de courte durée introduit plusieurs nouvelles caractéristiques : la phase intensive est beaucoup plus courte ; les critères de passage de la phase intensive à la phase de continuation sont basés sur les résultats des frottis ; la durée totale du traitement est courte, ce qui rend plus difficile de s'appuyer sur les résultats de nombreuses cultures pour prendre des décisions ; le régime est standardisé et tous les médicaments sont essentiels et très rarement remplacés.

**Guérison** : traitement terminé sans preuve d'échec et 2 cultures consécutives à au moins 30 jours d'intervalle sont négatives dans la phase de continuation.

**Traitement terminé** : traitement terminé sans preuve d'échec mais aucune preuve indiquant que 2 cultures consécutives prises à au moins 30 jours d'intervalle sont négatives dans la phase de continuation.

**Décès** : patient qui décède avant la fin de son traitement, quelle qu'en soit la raison.

#### **Échec thérapeutique :**

- patient qui a une culture positive après  $\geq 6$  mois de traitement (sauf pour une culture positive isolée, qui est une culture précédée de  $\geq 1$  et suivie de  $\geq 2$  cultures négatives) ou,
- patient qui, après une conversion initiale, a une réversion après  $\geq 6$  mois de traitement avec deux cultures consécutives positives, prises à au moins 30 jours d'intervalle ou,
- patient qui a 2 frottis positifs consécutifs avec un degré  $\geq 2+$  après  $\geq 6$  mois et sans amélioration de l'état clinique (dans des contextes où l'accès à la culture est problématique) ou,
- preuve d'une résistance acquise supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux injectables de deuxième intention ou,
- traitement terminé ou nécessité d'un changement de régime permanent d'au moins deux médicaments antituberculeux en raison de réactions indésirables aux médicaments\*.

\*L'ajout de deux médicaments sera considéré comme un échec tandis que leur retrait du régime ne le sera pas.

**Perdu de vue** : patient qui a interrompu son traitement pendant plus de 2 mois consécutifs.

**Non évalué** : patient pour lequel aucun résultat de traitement n'est attribué (cela inclut les patients « transférés » vers une autre unité de traitement et dont le résultat de traitement est inconnu).

**Succès thérapeutique** : somme des patients guéris et des patients ayant terminé leur traitement.

#### *Evaluation du taux de rechutes*

**Rechute** : patient qui a été traité pour TB-RR, a été déclaré « Guéri » ou « Traitement terminé » et qui est diagnostiqué avec un autre épisode de TB-RR confirmée dont le bacille est résistant à la rifampicine habituellement avec un suivi d'un an.

#### **Pour les schémas thérapeutiques longs, les définitions actuelles de l'OMS (2013) sont appliquées :**

**Guérison** : le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, ET, après la phase intensive, trois cultures ou plus ont été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et elles ont donné des résultats négatifs.

**Traitement terminé** : le traitement a été mené à bien conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, MAIS rien n'indique qu'après la phase intensive trois cultures ou plus aient été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et qu'elles aient produit des résultats négatifs.

**Décès** : le patient meurt pour une raison quelconque au cours du traitement.

**Échec thérapeutique** : il a été mis fin au traitement ou le schéma doit être modifié pour deux antituberculeux au moins, en raison :

- d'une absence de conversionb avant la fin de la phase intensivea ou
- d'une réversion bactériologiqueb survenant durant la phase d'entretien qui suit la conversionb au statut négatif, ou
- de signes d'acquisition d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième intention, ou
- de réactions indésirables.

**Perdu de vue** : patient dont le traitement a été interrompu pendant 2 mois consécutifs ou plus.

**Non évalué** : patient pour lequel aucun résultat de traitement n'est attribué (cela inclut les patients « transférés » vers une autre unité de traitement et dont le résultat de traitement est inconnu).

**Succès thérapeutique** : somme des patients guéris et des patients ayant terminé leur traitement.

a Dans le cas d'un échec thérapeutique, on parle d'absence de conversion avant la fin de la phase intensive si cette dernière n'a pas lieu au cours de la durée maximale retenue par le programme. En l'absence de définition, on propose de fixer ce seuil à huit mois. Pour les schémas dans lesquels la phase intensive et la phase d'entretien ne sont pas clairement distinguées, il est proposé que les critères définitoires des catégories Guérison, Traitement terminé et Échec thérapeutique commencent à s'appliquer huit mois après le début du traitement.

b Ici, les termes « conversion » et « réversion » sont définis comme suit en rapport avec les cultures :

Conversion (au statut négatif) : deux cultures consécutives, réalisées à au moins 30 jours d'intervalle, ont produit des résultats négatifs. On considère alors comme date de conversion la date à laquelle l'échantillon de la première culture négative a été collecté.

Réversion (vers un statut positif) : après une conversion initiale, deux cultures consécutives, réalisées à au moins 30 jours d'intervalle, ont produit des résultats positifs. Lorsqu'il s'agit de définir l'échec thérapeutique, la réversion n'est prise en compte que si elle survient au cours de la phase d'entretien.

---

## 7.2 Formulaire et outils de déclaration

---

**Les formulaires de demandes d'examen de frottis d'expectoration (formulaire 6.1), de test Xpert (formulaire 6.2), LPA, culture et antibiogramme (formulaire 6.3)** ainsi que tous les autres formulaires de déclaration sont fournis dans l'Annexe 6.

Un **registre de laboratoire des patients testés avec Xpert (formulaire 6.4a)** sera constitué dans chaque laboratoire sur tableur de type Excel. Il recensera tous les cas résistants à la rifampicine (RR). Le fichier sera mis à jour très régulièrement (au minimum une fois par semaine) et complété selon les informations reçues concernant la prise en charge des patients.

Les coordonnateurs TB doivent s'assurer que les registres ainsi que les rapports trimestriels des CDT sont correctement remplis, de manière à suivre la couverture en tests Xpert chez les patients tuberculeux précédemment traités et chez les nouveaux patients tuberculeux.

Le **registre de laboratoire des patients confirmés TB-RR et inclusion au traitement (formulaire 6.4b)** sert à évaluer le pourcentage de patients TB-RR qui sont mis sous traitement. Il sera mis à jour régulièrement par les unités TB-MR en format papier et électronique.

Le **dossier de traitement en format papier de chaque patient TB-RR (formulaire 6.5)** est utilisé pour assurer le suivi.

Le **registre de traitement TB-RR (formulaire 6.6)** inclut tous les patients TB-RR diagnostiqués qui ont commencé un traitement.

Le **rapport de dépistage de la TB-RR et de l'instauration du traitement (formulaire 6.7)** se fera trimestriellement à partir du registre de laboratoire des patients confirmés TB-RR et inclus au traitement et du registre TB-RR. Le **rapport des résultats du traitement de deuxième ligne (formulaire 6.8)** sera rempli trimestriellement à partir du registre de la TB-RR.

La **fiche de notification des effets indésirables (formulaire 6.9)** sera remplie en cas d'apparition d'effets indésirables graves (degrés 3 et 4) et transmise au service de pharmacovigilance du Ministère de la Santé. Tout effet indésirable sera noté dans une base de données électronique individuelle qui sera mise à jour sur la base de l'analyse annuelle de chaque cohorte de patients.

## 7.3 Gestion des médicaments

---

L'unité centrale du PNLT quantifie les besoins en médicaments de deuxième ligne semestriellement en s'appuyant sur le nombre de cas de TB-RR notifiés, les rapports sur la couverture en Xpert et l'expansion prévue des services pour estimer le nombre de patients TB-RR et TB pré-UR/UR attendus pour les 12 mois à venir. Les besoins en médicaments pour ces patients seront alors calculés et on soustraira les stocks existants pour obtenir les quantités à commander. Il faut aussi tenir compte des péremptions possibles en fonction des dates limites d'utilisation des médicaments en stock.

Il s'écoule en général une période de 6-8 mois entre la commande et la livraison ; il faut en tenir compte dans les calculs. Un stock de sécurité de 6 mois minimum doit être maintenu.

Les médicaments sont livrés en général du niveau central vers les unités TB-MR où les traitements sont administrés.

Les médicaments de deuxième ligne sont souvent confectionnés en kits individuels pour chaque patient et pour toute la durée du traitement court tandis que les médicaments pour les régimes longs individualisés sont envoyés périodiquement afin d'éviter leur expiration.

L'unité centrale doit suivre de près les niveaux de stock de médicaments et les dates de péremption dans les unités TB-MR et les redistribuer si nécessaire.

## 8 Contrôle de l'infection

La tuberculose se transmet d'une personne à l'autre, principalement par voie aérienne, par l'intermédiaire d'aérosols infectés émis dans l'environnement par un malade contagieux qui n'a pas encore commencé un traitement approprié.

Les facteurs de risque pour la transmission de la tuberculose sont liés à :

- La contagiosité du patient (bacilloscopie positive, cavernes, intensité et fréquence de la toux) ;
- L'absence de traitement ou un traitement mal suivi ;
- La prédisposition individuelle et acquise : VIH, malnutrition, diabète, enfants, etc.

La transmission dépend :

- Du nombre de bacilles produits par le patient ;
- Du nombre de personnes dans la zone d'exposition (mauvaise circulation de l'air) ;
- Du degré de ventilation dans la zone d'exposition ;
- De la durée d'exposition.

Les mesures de contrôle de l'infection sont classées par ordre de priorité.

**Tableau 8.1** Mesures de contrôle de l'infection par ordre de priorité

<i>Priorité</i>	<i>Type de mesure</i>	<i>Objectif</i>
<i>Première</i>	Contrôle administratif	Réduire l'exposition de toutes les personnes dans les endroits où elles peuvent être exposées à la TB.
<i>Deuxième</i>	Contrôle de l'environnement	Réduire la concentration des particules infectieuses.
<i>Troisième</i>	Protection respiratoire	Protéger le personnel de santé dans les zones où la concentration des particules ne peut pas être réduite.

Les mesures de contrôle administratif sont les plus économiques et efficaces, celles du contrôle de l'environnement sont plus difficiles à appliquer et plus coûteuses et celles de protection respiratoire peuvent ne pas être utiles sans l'application des deux autres.

## 8.1 Mesures de contrôle administratif

---

### **En milieu de soins :**

- Diagnostic rapide du patient présentant une tuberculose.
- Séparation et triage des patients touseurs.
- Prélèvement des crachats toujours à l'extérieur, dans un endroit isolé.
- Début rapide d'un traitement efficace.
- Evaluation du risque de transmission en milieu de soins.
- Information du personnel, des patients et de leurs familles et des visiteurs.
- Monitoring de la TB chez les agents de santé impliqués.

### **A domicile :**

- Mesures simples :
  - Le malade doit utiliser un mouchoir s'il tousse.
  - Ouvrir les fenêtres, aérer les chambres.
- Quand le malade sous traitement ne tousse plus, pas de précaution particulière.
- Pas de conseils inutiles du style : couverts à part, isolement.

## 8.2 Mesures de contrôle de l'environnement

Pour réduire le nombre d'aérosols infectieux dans les centres de santé, il faut assurer une bonne ventilation des salles d'attente, des salles de consultation et des salles d'hospitalisation.

### Ventilation naturelle



Figure 8.1 Exemples de ventilation naturelle dans deux unités TB-MR au Niger

- Ouvrir portes et fenêtres pour maximiser la ventilation naturelle.
- Le risque de contagion avec une ventilation naturelle peut être moindre qu'avec un système de ventilation mécanique mal entretenu.
- Les structures avec des toits et des plafonds hauts et de grandes fenêtres permettent une meilleure ventilation naturelle que celles avec des toits et plafonds bas et de petites fenêtres ou pas de fenêtres.
- Moindres coûts d'entretien.
- Adéquat en région tropicale.



### Ventilation mécanique

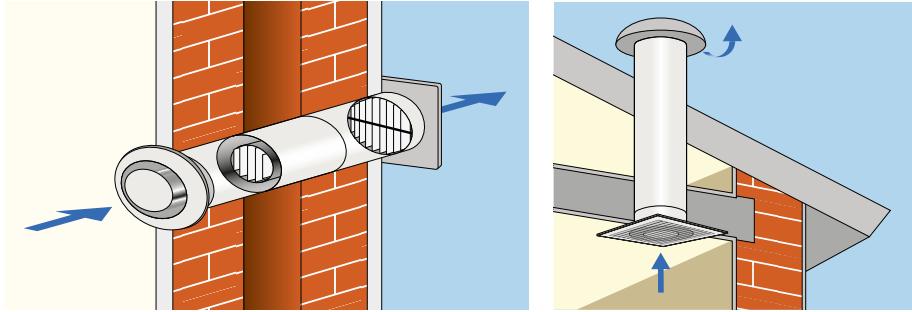


Figure 8.2 Exemples de ventilation mécanique

### Lampes UV

Durée de vie : 7-14 mois ; nettoyer tous les mois avec alcool à 70°.



Figure 8.3 Lampe UV

### 8.3 Mesures de protection respiratoire

- Les masques chirurgicaux préviennent le passage des germes du porteur aux autres mais ne protègent pas le porteur des germes des autres.
- Les respirateurs N95 sont la dernière ligne de défense pour les agents de santé contre la transmission nosocomiale. Sans un contrôle administratif et environnemental, les respirateurs ne protègent pas les agents de santé de façon adéquate. On peut les utiliser plusieurs fois s'ils sont entretenus correctement. Les causes de détérioration les plus communes sont l'humidité, la poussière et les mauvaises manipulations.

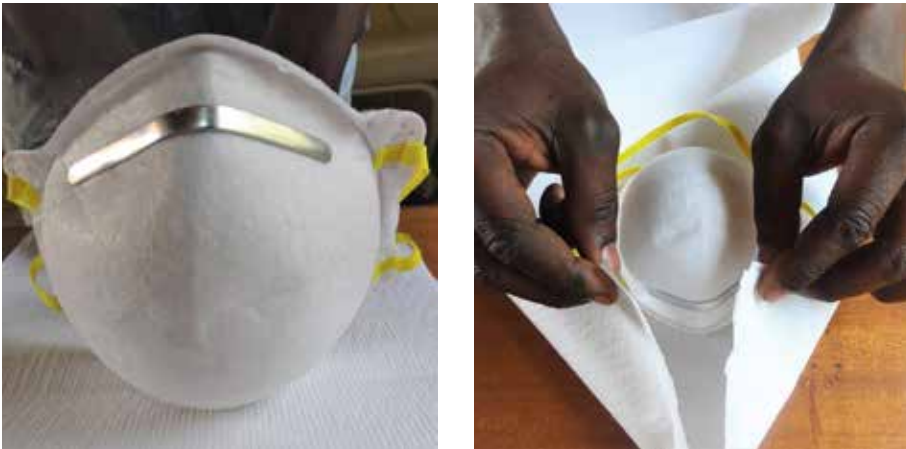


Figure 8.4 Respirateur N95 (gauche) et sa protection quotidienne contre la poussière (droite)

## Annexes

1	Interprétation des résultats des tests de résistance au laboratoire douteux ou discordants	67
2	Préparation, transport et traitement des échantillons de crachats	69
3	Echelle des examens para-cliniques, signes, symptômes et examens spécialisés	74
4	Espace QT et QTc : définition, mesure et implications cliniques	76
5	Audiométrie : description, mesure et implications cliniques	83
6	Formulaires	89

## Annexe 1

### Interprétation des résultats des tests de résistance au laboratoire douteux ou discordants

---

Tout résultat montrant une résistance (par n'importe quel test) chez une personne présentant des facteurs de risque pour la résistance doit être considéré initialement comme exact.

**1) Cas RR au test Xpert mais résistance à la rifampicine peu probable**  
(ex : chez les nouveaux cas dans les contextes où la prévalence de la résistance à la rifampicine est basse). Possible erreur d'identification ou de laboratoire.

a. Interprétation : répéter le test Xpert avec un autre échantillon et retenir le deuxième résultat.

**2) Cas RS au test Xpert mais résistance à la rifampicine très probable**  
(ex : pour un échec ou une rechute de traitement ou un contact d'un patient TB-RR).

a. Interprétation : le test Xpert peut ne pas détecter la résistance à cause de certaines mutations. Dans la mesure du possible, réaliser les TDS phénotypiques sur LJ.

**3) MTB détecté, RR avec Xpert mais culture négative**

a. Raisons : quantité d'échantillon insuffisante, longs délais de transport, faible viabilité des bacilles, problèmes dans les procédures de laboratoire (décontamination, qualité du milieu de culture, incubation, erreurs d'identification, etc). Les bacilles morts sont à l'origine d'un résultat Xpert positif.

b. Interprétation : retenir le résultat du test Xpert (RR) ; mais ne pas en tenir compte pour les cas RR guéris.

**4) MTB détecté, RS avec Xpert mais RR d'après le LPA**

- a. Raisons : erreurs de laboratoire ; hétéro-résistance (populations bactériennes sensibles et résistantes qui coexistent). En fonction de la viabilité des bactéries, on peut avoir différents profils de résistance d'après le TDS pratiqué sur différents échantillons. L'hétéro-résistance est bien mieux détectée par le LPA que par le test Xpert, et est cliniquement significative. Attention aux possibles erreurs techniques pour le LPA : bandes wildtype mal développées et faussement interprétées comme indiquant une résistance.
- b. Interprétation : retenir le résultat du LPA (RR).

**5) MTB détecté, RR avec Xpert mais RS d'après le LPA**

- a. Raisons : les mutations sont le plus souvent non identifiées par le LPA aux deux bouts du segment amplifié ; hétéro-résistance, détectée accidentellement par l'un ou l'autre test. Possible erreur de lecture du LPA : bande wildtype trop faiblement développée et non reconnue comme indiquant une résistance.
- b. Interprétation : retenir le résultat du test Xpert (RR).

**6) MTB détecté, RR avec Xpert mais RS par culture avec TDS**

- a. Raisons : mutations silencieuses qui ne modifient pas la protéine cible. Raison importante seulement dans les pays à très faible prévalence RR mais très rare dans les pays à haute prévalence RR. Le TDS en culture pour la rifampicine pourrait produire des résultats faussement sensibles à cause d'une basse résistance ou d'une faible croissance des bacilles résistants (assez fréquent, surtout dans la culture en milieu liquide), en partie liée à une technique pauvre.
- b. Interprétation : retenir le résultat du test Xpert (RR).

**7) MTB détecté, RS avec Xpert mais RR par culture avec TDS**

- a. Raisons : mutations rares en dehors de la région du gène *rpoB* non couvertes par le test en commerce. L'hétéro-résistance n'est pas détectée par le test Xpert.
- b. Interprétation : retenir le résultat de la culture avec TDS (RR).

---

## Annexe 2

### Préparation, transport et traitement des échantillons de crachats

---

*(Basé sur des données non publiées de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, Belgique)*

#### **a) Pour des tests avec des bacilles morts (tests moléculaires)**

##### **Principe**

Devant tout cas présumé de TB-RR, le professionnel de santé doit conserver l'échantillon de crachat dont l'examen microscopique est positif dans de l'éthanol pour son envoi au laboratoire disposant d'une machine Xpert ou LPA (GenoType® MTBDRPlus ou MTBDRsl).

Afin d'assurer une inactivation des bacilles TB, la concentration finale de l'éthanol devra être d'approximativement 70%. A cette fin, on ajoutera 1 volume de crachat à 2 volumes d'éthanol (à usage industriel) à 95%.

##### **Matériel**

###### *Option 1 :*

tube de 50 ml, conique à fermeture hermétique de type Falcon®, contenant 10 ml d'éthanol à 95%.

Ou

###### *Option 2 :*

- tube de 50 ml de type Falcon®
- éthanol à 95% (alcool dénaturé)

##### **Préparation**

- laisser le crachat sur la paillasse pendant une nuit afin qu'il se liquéfie ;
- le lendemain, le mélanger quelques secondes doucement par mouvements circulaires, le couvercle toujours fermé ;
- laisser reposer le crachoir pendant 15-30 minutes avant d'ouvrir ;
- évaluer le volume de l'échantillon.

*Option 1 :*

Si le volume de l'échantillon est inférieur à 5 ml, réduire le volume d'éthanol dans le tube de 50 ml de type Falcon® pour obtenir un volume d'éthanol approximativement égal à 2 fois celui du crachat. Si le volume de l'échantillon est supérieur à 5 ml, transférer le volume d'éthanol nécessaire d'un autre tube de 50 ml pour obtenir un volume d'éthanol approximativement égal à 2 fois celui du crachat.

*Option 2 :*

- transférer un volume d'éthanol à 95% deux fois supérieur à celui du crachat dans un tube de 50 ml, transvaser l'échantillon dans le tube de 50 ml contenant l'éthanol à 95% en le laissant s'écouler le long des parois ;
- fermer hermétiquement le tube de 50 ml et mélanger en retournant le tube environ 20 fois ;
- écrire le nom du malade et le nom du CDT sur le tube au marqueur indélébile ;
- conserver à température ambiante jusqu'au lendemain afin d'assurer l'inactivation des bacilles ;
- remplir le formulaire de demande de test Xpert.

**Transport**

Aucun emballage de sécurité n'est nécessaire du fait que les bacilles sont morts. S'assurer que les tubes sont bien fermés et les envoyer dans une chemise en plastique épaisse scellée à la flamme.

Si on se sert du transport aérien, le volume total d'éthanol ne peut pas dépasser 30 ml par tube et 300 ml par paquet de x nombre de tubes (Inflammable, Marchandises Dangereuses Classe A d'après la réglementation de l'Association internationale du transport aérien).

**Procédures de laboratoire pour le test Xpert :**

- transférer au minimum 2 ml du mélange crachat-éthanol dans la cartouche sans utiliser le réactif Cepheid.

**Procédures de laboratoire pour LPA :**

- centrifuger le tube à 3.000 g pendant 15 minutes ;
- retirer le surnageant ;
- remettre le sédiment en suspension dans 50 ml d'eau distillée stérile ;
- effectuer une deuxième centrifugation à 3.000 g pendant 15 minutes ;
- retirer le surnageant et utiliser le sédiment.

## **b) Pour les cultures en milieu solide sur base d'œufs**

### **Principe**

Cette technique de transport avec l'antiseptique CPC permet la conservation de bacilles TB vivants à température ambiante pendant un mois.

### **Matériel requis**

- tubes de 50 ml (type Falcon®), stériles, coniques, en plastique, gradués (ne pas réutiliser les tubes).
- solution CPC 1% : dissoudre 20 g de sel (NaCl) et 10 g de poudre CPC dans 1.000 ml d'eau distillée et mettre le mélange dans un autoclave ; garder à température ambiante pour éviter la précipitation et l'inactivation (la durée de vie de la solution est de 1-2 ans) ; remplir chaque tube de 50 ml avec 5 ml de solution en asepsie.
- papier hygiénique, coton, étiquettes, ruban adhésif, pochettes plastique, enveloppes plastifiées, boîtes en carton.

### **Préparation**

- arrêter tous les médicaments antituberculeux pendant 1-2 jours.
- donner 2 tubes Falcon® de 50 ml contenant 5 ml de CPC en solution (voir ci-après pour les détails) au patient en lui demandant de recueillir un échantillon de crachat le matin.
- s'assurer que les tubes sont hermétiquement fermés sans forcer pour ne pas endommager le bouchon.
- secouer doucement pour mélanger le crachat avec la solution CPC.
- étiqueter le tube et écrire un numéro unique sur chaque étiquette (étiquette adhésive type leukoplast ou papier couvert d'un ruban adhésif transparent) ; ne pas écrire sur le tube avec un marqueur indélébile car certains réactifs utilisés au laboratoire peuvent effacer l'écriture.



- reporter les données dans un registre avec le numéro d'identification de l'échantillon et les coordonnées du patient ; pour créer un numéro d'identification, prendre par exemple le code de la ville (ex : RAB), l'année (ex : 17) et le numéro séquentiel du registre de laboratoire (ex : 001) pour chaque échantillon, avec l'extension « A » ou « B » pour indiquer les échantillons du même patient recueillis sur deux jours consécutifs. Ces numéros ne doivent plus jamais être utilisés ; si d'autres échantillons du même patient sont recueillis par la suite, ils devront avoir un autre numéro d'identification.
- toujours conserver les tubes avec la solution CPC, qu'ils contiennent ou non des crachats, à température ambiante (le CPC se cristallise à basse température).

### **Emballage**

- emballer les tubes un par un avec du papier absorbant (papier hygiénique).
- entourer les tubes de coton.
- les mettre dans une enveloppe en plastique robuste et la sceller hermétiquement à la flamme ; on peut aussi utiliser des sacs à congélation avec fermeture à glissière.
- placer l'enveloppe dans une boîte en carton solide en ajoutant du matériel absorbant.
- inclure la liste des échantillons (numéro d'identification unique, nom et prénom du patient) dans le colis après avoir mis les échantillons dans un sac en plastique.
- fermer hermétiquement la boîte avec du ruban adhésif et coller l'étiquette avec l'adresse sur la boîte.

### **Transport**

- acheminer les échantillons idéalement dans un délai de 10 jours maximum après leur collecte, sans dépasser les 4 semaines. Passé ce délai, on pourra trouver peu ou pas de bacilles viables.
- les tubes doivent être envoyés en utilisant le moyen de transport le plus rapide.

### **c) Pour les cultures en milieu liquide ou agar**

Le CPC ou d'autres produits antiseptiques de type détergent ne conviennent pas pour le transport des crachats si la culture se fait en milieu liquide (milieu 7H9, tel MGIT™ automatisé) ou solide sur base d'agar (milieux Middlebrook). Le produit y reste actif et la croissance des bacilles TB est inhibée. Il faut aussi noter que les colorations de Ziehl-Neelsen et auramine à partir des crachats transportés en CPC donnent souvent des résultats faussement négatifs.

Pour ces échantillons, la microscopie à leur arrivée au laboratoire de référence a peu ou pas d'utilité et ne doit jamais être utilisée pour le diagnostic si un résultat de laboratoire obtenu directement d'un crachat est disponible.

Les échantillons destinés à la culture liquide ou en agar doivent être transportés et traités en urgence et réfrigérés (chaîne du froid). Des résultats optimaux ne sont possibles qu'avec des échantillons traités immédiatement après leur collecte au laboratoire. Plus la durée de transport est longue et le nombre de bacilles est faible au départ, plus les résultats auront de chances d'être mauvais - soit à cause du taux de contamination excessivement élevé en cas de décontamination douce (par ex. quand NaCl-NaOH 1% standard est utilisé) soit à cause du nombre élevé de faux négatifs en cas de décontamination forte (par ex. quand la méthode Petroff est utilisée pendant une longue durée). Une double dose du cocktail antibiotique PANTA™ (polymyxine B, amphotéricine B, acide nalidixique, triméthoprime, azlocilline ; BD, Sparks, MD, USA) ou Selectatabs™ (méthode Mitchison) ajoutée dans le milieu peut aider à réduire la contamination sans trop interférer avec la technique de décontamination.

## Annexe 3

### Echelle des examens para-cliniques, signes, symptômes et examens spécialisés

	<i>ASAT</i> (IU/l)	<i>ALAT</i> (IU/l)	<i>Creatinine</i> ( $\mu\text{mol/l}$ )	<i>K<sup>+</sup></i> (mEq/l)	<i>Lactate</i> (mmol/l) <i>Sang veineux</i>
<i>Valeurs normales</i>	X-N	X-N	X-N	$\geq 3,5$	0,5-2
<i>Degré 1</i>	1,25-2,5 x N	1,25-2,5 x N	>1-1,5 x N	3,2-3,4	1,9-2,9
<i>Degré 2</i>	>2,5-5 x N	>2,5-5 x N	>1,5-3 x N	2,8-3,1	3-3,9
<i>Degré 3</i>	>5-10 x N	>5-10 x N	>3-6 x N	2,5-2,7	4-4,9
<i>Degré 4</i>	>10 x N	>10 x N	>6 x N	<2,5	$\geq 5$

Note : X = borne inférieure de la fourchette des valeurs normales dans le pays ; N = borne supérieure de la fourchette des valeurs normales dans le pays

	<i>Lipase<sup>o</sup></i> (IU/l)	<i>Hb</i> (g/dl)	<i>Plaquettes</i> (/mm <sup>3</sup> )	<i>Neutrophiles</i> (/mm <sup>3</sup> )
<i>Valeurs normales</i>	X-N	>10,5	>100.000	>1.500
<i>Degré 1</i>	>1-1,5 x N	9,5-10,5	75.000-99.999	1.000-1.500
<i>Degré 2</i>	>1,5-2 x N	8-9,4	50.000-74.999	750-999
<i>Degré 3</i>	>2-5 x N	6,5-7,9	20.000-49.999	500-749
<i>Degré 4</i>	>5 x N	<6,5	<20.000	<500

Note : X = borne inférieure de la fourchette des valeurs normales dans le pays ; N = borne supérieure de la fourchette des valeurs normales dans le pays

<sup>o</sup> Ref. Programme compassionnel d'utilisation de la bédacuiline. Janssen 2012.

	<i>QTc</i>	<i>Perte auditive</i>	<i>Vomissement</i>	<i>Diarrhée</i>	<i>Néuropathie périphérique</i>
<i>Valeurs normales</i>	Hommes $\leq 450$ ms Femmes $\leq 470$ ms	0–20 dB			
<i>Degré 1</i>		Légère : 21–40 dB	Transitoire : 2–3 épisodes/jour ou durée $\leq 1$ semaine	Transitoire : 3–4 selles/jour ou durée $\leq 1$ semaine	Douleur discrète ; pas de traitement
<i>Degré 2</i>	Hommes 450–500 ms Femmes 470–500 ms	Modérée : 41–70 dB	Répété 4–5 épisodes/jour ou durée $>1$ semaine	Persistante : 5–7 selles/jour ou durée $>1$ semaine	Douleur permanente modérée ; vitamine B6
<i>Degré 3</i>	$>500$ ms	Sévère : 71–90 dB	Vomissement pendant 24h ; hypotension orthostatique	$>7$ selles/jour ou nécessitant une perfusion ; selles sanglantes	Douleur permanente sévère ; AINS ; antidépresseurs
<i>Degré 4</i>	$>500$ ms avec symptômes	Profonde : $>90$ dB	Choc hypovolémique	Choc hypovolémique	Douleur insupportable malgré le traitement

	<i>Arthralgies</i>	<i>Myalgie</i>	<i>Hypothyroïdie</i>	<i>Eruptions cutanées</i>	<i>Troubles psychiques</i>	<i>Névrite optique</i>
<i>Degré 1</i>	Arthralgie	Légère, sans limitation de l'activité	Hypothyroïdie infraclinique ; TSH $<12$ mU/l ; T4 libre normale	Erythème ; prurit modéré	Anxiété mineure	
<i>Degré 2</i>	Arthralgie avec gêne fonctionnelle modérée	Faiblesse musculaire ; limitation de l'activité	Hypothyroïdie sans complications ; traitement nécessaire	Eruption maculo-papuleuse étendue avec ou sans prurit	Anxiété nécessitant un traitement ou dépression mineure	
<i>Degré 3</i>	Arthralgie avec gêne fonctionnelle importante	Faiblesse sévère avec limitation importante des activités quotidiennes	Hypothyroïdie sévère avec signes cliniques ; traitement urgent en hospitalisation	Eruption papulo-vésiculaire ou suintante, purpura, ulcérations cutanées ou muqueuses	Dépression majeure nécessitant un traitement	Perte soudaine de la vision, douleur rétro-oculaire, réflexe photo-moteur diminué
<i>Degré 4</i>		Mionécrose	Coma myxoedemateux	Lésions muqueuses-bulleuses (type Lyell ou Stevens Johnson), érythrodermie fébrile, nécrose cutanée	Psychose aiguë (idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire)	Cécité

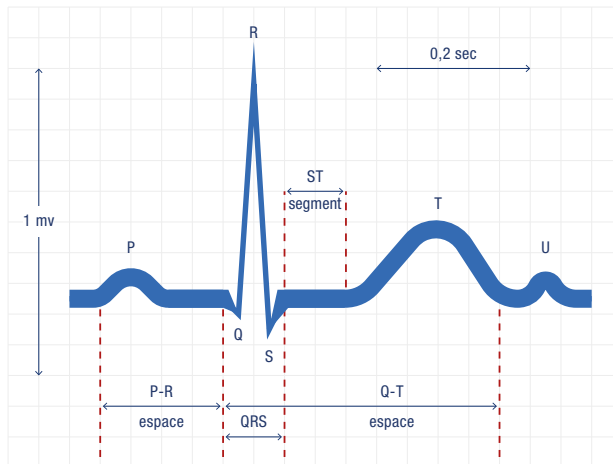
Réf. : Adapté de l'échelle ANRS\* 2008 de cotation de la gravité des effets indésirables chez l'adulte.  
\*Agence Nationale pour la Recherche sur le SIDA et les Hépatites, Paris, France.

## Annexe 4

### QT et QTc : définition, mesure et implications cliniques

#### L'espace QT

- L'espace QT est le trait d'ECG qui commence au début de l'onde Q et se termine à la fin de l'onde T.
- Il mesure le temps nécessaire au ventricule pour se dépolariser et se repolariser.
- Il est mesuré en secondes (s).



#### Caractéristiques de l'espace QT

- L'espace QT varie en durée d'une dérivation à l'autre et peut durer jusqu'à 50 ms chez les sujets sains. Il est plus long dans les dérivations précordiales V2 et V3.
- L'espace QT peut varier chez le même sujet jusqu'à 75 ms dans la même journée.
- Plusieurs conditions physiologiques peuvent affecter la durée du QT : sommeil, position couchée, orthostatisme, etc.

### **Facteurs de risque pour l'allongement du QT**

- Sexe féminin.
- Personnes âgées.
- Pathologies cardiaques (hypertrophie, insuffisance cardiaque, ischémie, etc.).
- Hypothyroïdisme.
- **Hypokaliémie**, hypomagnésémie, hypocalcémie.
- **Médicaments qui prolongent le QT** (antituberculeux et médicaments pour la prise en charge des effets indésirables : Mfx, Bdq, Dlm, Cfz et ondansétron à dose élevée).
- Bradycardie.
- Utilisation des diurétiques (furosémide et thiazides).
- Antécédents de syndrome du QT long congénital.
- VIH.

### **L'espace QT est inversement proportionnel à la fréquence cardiaque.**

- Le QT devient plus court en cas de haute fréquence cardiaque.
- Le QT s'allonge en cas de basse fréquence cardiaque.

### **Pourquoi doit-on corriger l'espace QT ?**

- L'espace QT corrigé (QTc) estime la valeur du QT à une fréquence cardiaque de 60 battements par minute.
- Ceci permet la comparaison des valeurs du QT à des fréquences cardiaques différentes et améliore la détection des patients à risque accru d'arythmies.

### **Quelle est l'importance du QTc ?**

Un prolongement du QTc signifie que le muscle cardiaque prend un temps supérieur à la norme pour se repolariser entre les contractions.

- Augmentation du risque d'arythmies (torsade de pointe) = syncope, mort subite.

**Quelle est la signification d'un prolongement du QTc ?**

- Le QTc normal est <450 ms chez les hommes et <470 ms chez les femmes.
- On parle de QTc prolongé lorsque que le QTc est >500 ms chez l'homme comme chez la femme.

Un QTc prolongé ne signifie pas toujours qu'il y a un trouble cardiaque, mais c'est un facteur de risque d'arythmies (torsade de pointe) pouvant entraîner syncope ou mort subite. C'est pourquoi certains médicaments antituberculeux (Mfx, Cfx, Bdq, Dlm) sont contre-indiqués en cas de QTc prolongé.

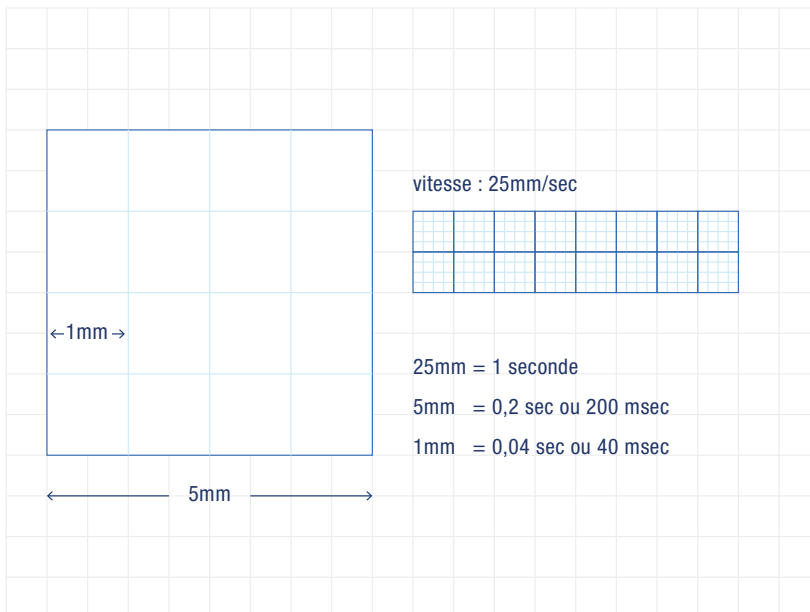
**Mesure du QTc**

La plupart des appareils à ECG fournissent automatiquement une mesure du QT et du QT corrigé (QTc). Cependant, ces mesures ne sont pas toujours fiables car : les fabricants utilisent des algorithmes différents pour le calcul ; l'interprétation des ondes T et U pose des difficultés ; et la formule utilisée n'est pas toujours spécifiée (la formule de Bazett qui peut surestimer ou sous-estimer le QTc en fonction de la fréquence cardiaque est largement utilisée).

*C'est pourquoi il est important de connaître comment mesurer et calculer le QTc manuellement.*

### Etape 1 : mesurer l'espace QT

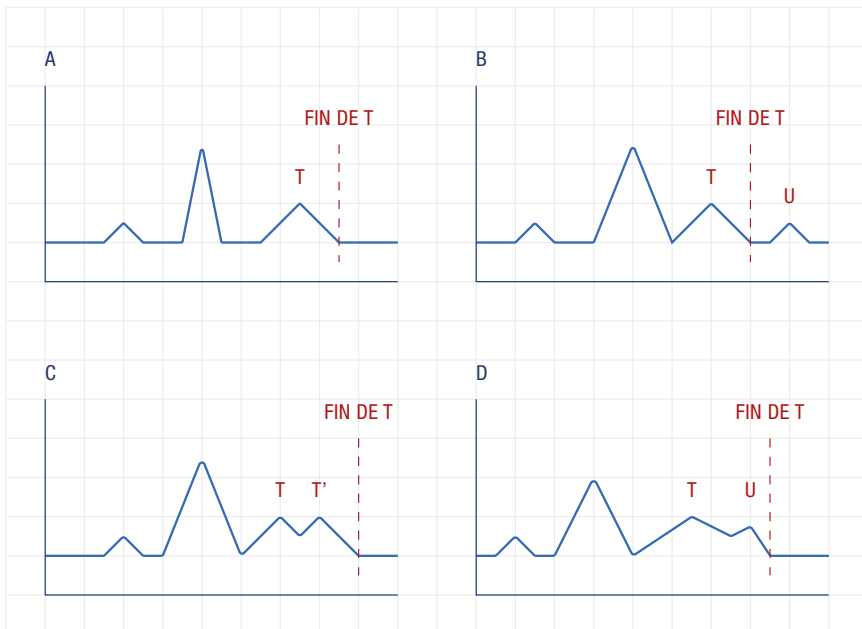
- Mesurer l'espace QT dans la dérivation II, V5 ou V6 qui montrent plus clairement la fin de l'onde T.
- Plusieurs espaces (3 à 5) devraient être mesurés. On prendra en compte l'espace le plus long.
- Mesure du QT (en secondes) : compter le nombre de petits carreaux allant du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Chaque carreau représente 0,04 secondes quand la vitesse de défilement est de 25 mm/sec comme d'habitude.
  - 1 petit carreau = 1mm = 0,04 sec (ou 40 msec)
  - QT (sec) = nombre de petits carreaux x 0,04





## Ondes U

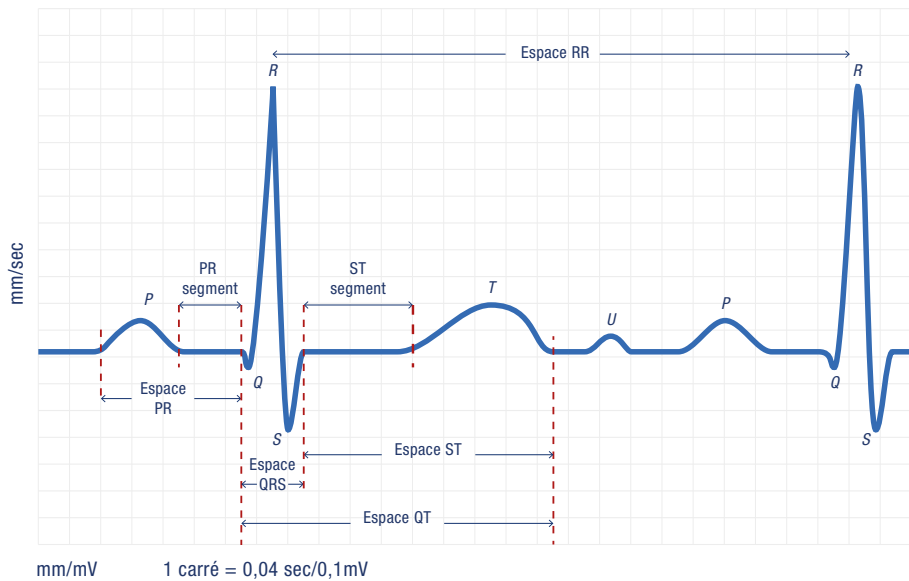
- Les petites ondes U distinctes de l'onde T ne doivent pas être mesurées tandis que les grandes ondes U (>1 mm) qui sont fusionnées avec l'onde T doivent être comprises dans la mesure du QT.
- L'hypokaliémie provoque un allongement apparent du QT à cause de la fusion entre ondes T et ondes U, avec des ondes U évidentes dans les dérivations précordiales.



- A) Onde T : mesurer l'espace QT à la fin de l'onde T.
- B) Petite onde U séparée de l'onde T : mesurer l'espace QT à la fin de l'onde T.
- C) Onde T dysphasique (même morphologie) : mesurer le QT à la fin de l'onde T'.
- D) Onde U fusionnée avec l'onde T : mesurer le QT à la fin de l'onde U.

## Etape 2 : mesurer l'espace R-R

- L'espace R-R correspond au temps écoulé entre une onde R et la suivante (durée du cycle R-R).
- Il mesure le temps qui s'écoule entre une dépolarisation et une autre.
- Il est mesuré en secondes (s).
- Plusieurs cycles successifs (3 à 5) doivent être mesurés. On tiendra compte de l'espace le plus court.



- Mesure de l'espace R-R (en secondes) : compter le nombre de petits carreaux allant de la première onde R jusqu'à la suivante. Chaque carreau représente 0,04 secondes quand la vitesse de défilement est de 25 mm/sec comme d'habitude.
  - 1 petit carreau = 1mm = 0,04 sec (ou 40 msec)
  - R-R (sec) = nombre de petits carreaux x 0,04

**Etape 3 : calculer le QTc**

*La formule de Framingham est fiable et utilisée pour la correction de l'espace QT.*

$$QT_{cFra}(s) = QT + 0,154 [1-RR(s)]$$

- QT : distance entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T en secondes (nombre de petits carreaux x 0,04).
- R-R : distance entre deux ondes R : R et R' en secondes (nombre de petits carreaux x 0,04).
- $QT_{cFra}(sec) \times 1.000 = QT_{cFra}(ms)$ .

*La formule de Fridericia est aussi fiable et utilisée pour la correction de l'espace QT.*

$$QT_{cF}(s) = QT/\sqrt[3]{RR}$$

## Annexe 5

### Audiométrie : description, mesure et implications cliniques

---

#### Le suivi de la perte auditive est important pour deux raisons :

- Avec une détection précoce, il est possible de réduire la dose ou d'arrêter l'utilisation du médicament responsable, ce qui permet de prévenir une perte auditive additionnelle.
- Si la perte auditive est importante, des audioprothèses devraient être fournies aux patients.

#### Il y a trois types de perte auditive :

- Perte auditive de transmission : liée à une atteinte de l'oreille externe (en général conduit bouché : ex. bouchon de cérumen), ou à une atteinte de l'oreille moyenne (otites, lésion des osselets, etc).
- Perte auditive neurosensorielle : due au dysfonctionnement de l'oreille interne (cochlée) qui entraîne généralement des lésions des cellules ciliées ou du nerf auditif. **Dans le traitement de la TB-MR, l'utilisation des injectables de deuxième ligne peut provoquer ce type de perte auditive.**
- Perte auditive mixte : combinaison de perte de transmission et de perte neurosensorielle.

La première étape du dépistage des troubles auditifs est d'exclure la possibilité d'une perte auditive de transmission en examinant le conduit auditif avec un otoscope.

La deuxième étape consiste à réaliser une audiométrie.

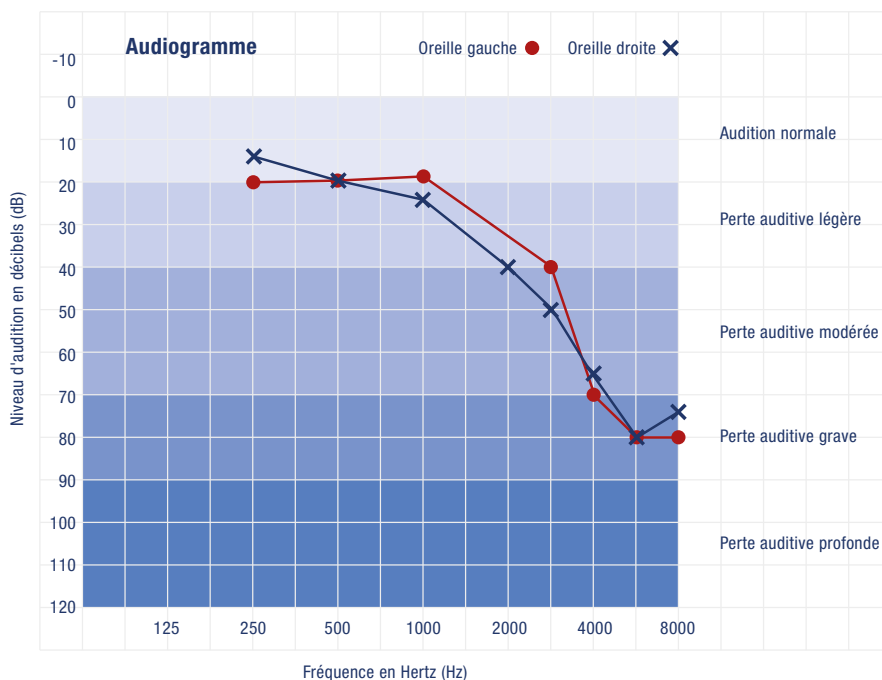
### **Audiométrie :**



- L'examen consiste à faire entendre un son de fréquence pure mesurée en Hertz (Hz) avec une intensité mesurée en décibels (dB) de plus en plus forte, pour apprécier à partir de quelle intensité le patient commence à percevoir cette fréquence.
- L'audiométrie est effectuée en utilisant un appareil électronique appelé audiomètre.

### Caractéristiques désirables de l'audiomètre :

- Fréquences entre 125 et 8.000 Hz.
- Alimentation par courant (A/C) et par batteries.
- Tonalité des sons claire pour éviter la nécessité d'une cabine insonorisée. Une simple salle silencieuse devrait pouvoir suffire.
- Facile à utiliser à la fois pour le patient et pour le soignant, ce qui permet de limiter la durée de la formation.



- Un audiogramme est un graphique sur lequel sont inscrits les résultats de l'audiométrie.
- Il détermine la tonalité la plus faible qu'une personne peut entendre à des fréquences déterminées des plus basses aux plus élevées.

## Mesure de la perte auditive

- La Perte Auditive Moyenne (PAM) est calculée pour chaque oreille aux fréquences de 500, 1.000, 2.000 et 4.000 Hz.

$$PAM = \frac{PA500Hz + PA1.000Hz + PA2.000Hz + PA4.000Hz}{4}$$

- Arrondir la PAM à l'unité supérieure.
- Prendre en compte l'oreille qui entend le moins bien (PAM la plus élevée) pour déterminer la perte.
- Déterminer le degré de la PAM selon l'échelle de cotation des effets indésirables.

<i>Degré 1 Léger</i>	<i>Degré 2 Modéré</i>	<i>Degré 3 Sévère</i>	<i>Degré 4 Profond</i>
Déficit léger : 20–40 dB	Déficit moyen : 41–70 dB 1ère bande : 41–55 dB 2ème bande : 56–70 dB	Déficit sévère : 71–90 dB 1ère bande : 71–80 dB 2ème bande : 81–90 dB	Déficit profond : >90 dB 1ère bande : 91–100 dB 2ème bande : 101–110 dB 3ème bande : 111–120 dB
La parole est entendue si la voix est normale. Difficulté à percevoir les sons de faible intensité et la parole à voix basse.	Difficulté à percevoir les sons de forte intensité et les voix fortes. Nécessité d'audioprothèses.	Les mots sont entendus seulement si criés dans l'oreille. Nécessité d'audioprothèses.	Les mots ne sont pas compris du tout. Seuls les sons de très haute intensité sont entendus.

## Exemple pratique :

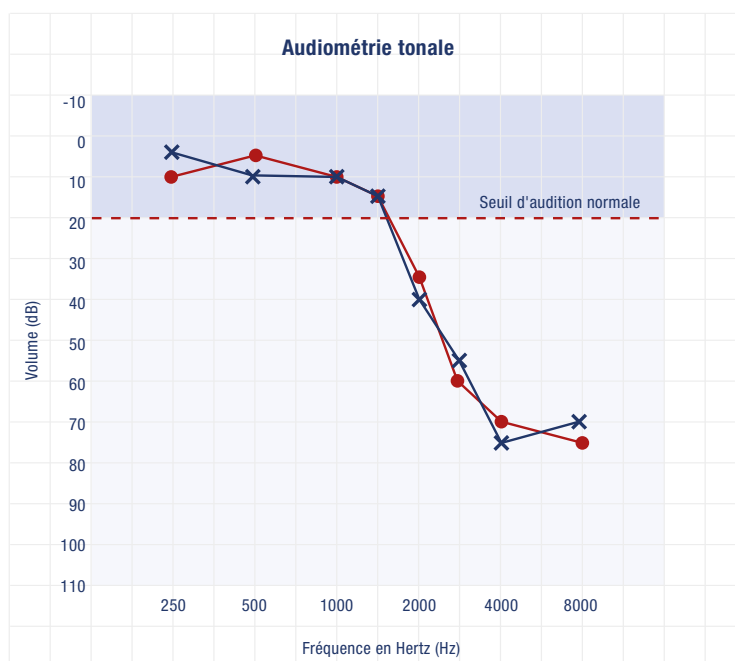
Perte auditive

Fréquence	Oreille droite (dB)	Oreille gauche (dB)
500 Hz	30	55
1.000 Hz	50	65
2.000 Hz	65	70
4.000 Hz	65	75
Perte auditive moyenne	53*	67°

\*52,5 dB arrondi à 53

°66,25 dB arrondi à 67

- PAM de l'oreille qui entend le moins bien : 67 dB (oreille gauche)
- Degré de la perte : D2 (deuxième bande).



Exemple d'audiogrammes



## **Annexe 6**

Formulaires

---

## 6.1 FORMULAIRE DE DEMANDE DE FROTTIS D'EXPECTORATION

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

Unité qui a adressé le malade : \_\_\_\_\_

Date de recueil : \_\_\_\_\_

Nom et prénom du malade : \_\_\_\_\_

Age : \_\_\_\_\_ Sexe :  M  F Téléphone : \_\_\_\_\_

Adresse (*village et district*) : \_\_\_\_\_

Motif de l'examen :  Diagnostique  Suivi Si examen de suivi, le mois : \_\_\_\_\_

Si examen de suivi :

N. TB du CDT du patient : \_\_\_\_\_

N. TB du CDT/MR du patient : \_\_\_\_\_

Nom et prénom de l'agent demandant l'examen : \_\_\_\_\_

Signature de l'agent demandant l'examen : \_\_\_\_\_

### RESULTATS (à compléter au laboratoire)

No de série du laboratoire : \_\_\_\_\_ Date de réception : \_\_\_\_\_

Ziehl-Neelsen  Auramine

Date de recueil	Echantillon	Aspect visuel*	Résultat				
			Nég	Rares N. BAAR	+	++	+++
	1						
	2						

\* Muco purulent, traces de sang, salive

Examen effectué par (nom et prénom) : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

**Le formulaire dûment rempli doit être transmis à l'Unité de Traitement.**

## 6.2 FORMULAIRE DE DEMANDE D'EXAMEN XPERT

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

CDT : \_\_\_\_\_ Région : \_\_\_\_\_ District : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nom / Prénom du malade : \_\_\_\_\_

Age : \_\_\_\_\_ Sexe :  M  F Téléphone : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Date et résultat de la microscopie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

N° laboratoire : \_\_\_\_\_ N° d'enregistrement TB\* : \_\_\_\_\_ (\* à remplir s'il s'agit d'un malade TB enregistré)

Nature de l'échantillon :  Crachat  Autre Préciser : \_\_\_\_\_

VIH :  Négatif  Positif  Inconnu

Motif de l'examen (cocher une des cases suivantes) :

Suspicion de résistance à la rifampicine chez un patient TPM+ déjà traité

Echec de retraitement  Echec du primo-traitement

Rechute de retraitement  Rechute du primo-traitement

Reprise après abandon

Contact d'un patient TB-RR connu

Diagnostic de tuberculose (examen microscopique négatif mais suspicion clinique)

Renseignements sur le prescripteur (nécessaire pour le rendu rapide du résultat)

Nom : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_

### Résultats Xpert

Date	Numéro Xpert	Résultats	
		MTB*	RIF**

Si Erreur : Code d'erreur : \_\_\_\_\_

\* D (Déteecté), ND (Non Déteecté), E (Erreur), Iv (Invalide) \*\* S (Sensible), R (Résistant), Id (Indéterminé)

Examens faits par : Nom : \_\_\_\_\_ Fonction : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_

## 6.3 FORMULAIRE DE DEMANDE DE CULTURE/ANTIBIOGRAMME/LPA

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Demande de culture     Antibiogramme     LPA 1<sup>ère</sup> ligne     LPA 2<sup>ème</sup> ligne

Nom du patient : \_\_\_\_\_ CDT du patient : \_\_\_\_\_

Age : \_\_\_\_\_ Sexe :  M  F      Téléphone : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

### Raison de l'examen

bilan initial avant mise sous traitement TB-RR

suivi du traitement TB-RR, si oui, au mois de : \_\_\_\_\_  autre, préciser : \_\_\_\_\_

N° CDT/MR du patient : \_\_\_\_\_

Nom du laboratoire qui a fait le test Xpert montrant la résistance à la rifampicine : \_\_\_\_\_

Nature de l'échantillon :  Crachat       Autre, spécifier : \_\_\_\_\_

Méthode de transport de l'échantillon :  Echantillon frais     dans CPC     dans l'alcool

Nom de la personne demandant cet examen : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_\_

### Résultat de la culture

Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

N°	Contaminée	Nég	Mycobactérie non tuberculeuse (espèce)	Mycobacterium tuberculosis complex			
				1-9 colonies (#)	10-100 (1+)	> 100-200 (2+)	>200 (3+)

### Résultat de l'antibiogramme

Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ID#	S = Sensible ; R = Résistant ; C = Contaminé ; NF = Non fait								
	H			R	E	S	Mfx or Gfx		Am
µg/ml	<input type="checkbox"/> 0,2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 40	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 30
Résultat									

*Note : les concentrations se réfèrent à la méthode LJ. A adapter par rapport à la méthode utilisée.*

### Résultat du LPA

Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ID#	R	H	FQ	Km	Am	Cm
Résultat						
Mutation						

**S** : Sensible ; **R** : Résistance ; **FR** : Faible Résistance ; **HR** : Haute Résistance ; **Mutation** : spécifier la mutation

Examen réalisé par : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

(nom)

# VARIABLES POUR LES REGISTRES DE LABORATOIRE 6.4A ET 6.4B (VOIR APRÈS)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Nom du laboratoire / ville	
Lab ID	Nom du laboratoire
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Sexe	
F	féminin
M	masculin

Provenance
Inscrire le CDT qui a envoyé le malade et la Région de provenance

Type	
E1	Echec de primo-traitement
E2	Echec de retraitement
R1	Rechute du primo-traitement
R2	Rechute de retraitement
RT	Reprise après abandon du traitement
CRR	Contact TBRR
TPB-	Diagnostic de tuberculose (examen microscopique négatif et suspicion clinique)
A	Autre

Statut VIH	
Neg	Négatif
Pos	Positif

MTB	
D	Détecté
ND	Non Détecté
E	Erreur
Iv	Invalide

Résistance à RMP	
S	Sensible
R	Résistance détectée
Id	Résultat Indeterminé

Statut du malade	
T	traité
PT	pas traité

Unité de prise en charge	
1	
2	
3	
4	

Raisons de non traitement	
MI	mineur
XR	cas XDR
DT	déjà traité par méd 2ème ligne
FE	femme enceinte
CI	autre contreindication médicale
RE	refus de consentement / traitement
CH	patient cherché
PM	pas de médicaments
NR	non résident
SO	problèmes sociaux
DC	décédé
AU	autre raison





## 6.5 DOSSIER DE TRAITEMENT TB-RR/MR (1/7)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Nom de l'Unité RR/MR : \_\_\_\_\_  
 Nom : \_\_\_\_\_  
 Dernier numéro registre TB/an : \_\_\_\_\_ CDT : \_\_\_\_\_  
 Adresse et n° tél. : \_\_\_\_\_  
 Nom, adresse et n° tél d'un garant : \_\_\_\_\_

Age : \_\_\_\_\_ Sexe :  M  F  
 MDR-TB en début de traitement Confirmé ou Suspect :  C  S  
 A déjà pris des médicaments de deuxième ligne pendant plus d'un mois ? :  Oui  Non  
 Si oui, le(s)quel(s) : \_\_\_\_\_

Numéro Registre RR/MR : \_\_\_\_\_  
 Date début traitement RR/MR : \_\_\_\_\_  
 Forme pulmonaire ou extra :  P et/ou  EP  
 Si EP, site : \_\_\_\_\_  
 Taille : \_\_\_\_\_

### Episodes précédants de traitement

Date début (année si inconnue)	Régime	Résultat

### Zones atteintes

Poumon gauche	Poumon droit
0	
1	
2	
3	

### Sérologie

Test** (P;N,I, R,A)	Date	Résultat
CD4		
CTM		
ARV détails page 3/7		

\*\*P=Positif, N=Négatif, I=Indéterminé, R=Refus, A=Non fait  
 CTM = cotrimoxazole

### Type de patient

- Nouveau (N)  Echec retraitement (E2)  
 Rechute Cat1 (R1)  Reprise du trait (RT)  
 Rechute retraitement (R2)  Autre (A)  
 Echec Cat1 (E1)



## 6.5 DOSSIER DE TRAITEMENT TB-RR/MR (2/7)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

### Surveillance au cours du traitement

	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M15	M21
Date														
Frottis <sup>§</sup>														
Culture <sup>§</sup>														
VIH <sup>§</sup>														
Audiogramme <sup>§</sup>														
Poids (kg) <sup>§</sup>														
NFS <sup>®</sup>														
Créatininémie <sup>§</sup>														
K <sup>+</sup> <sup>§</sup>														
ALAT <sup>§</sup>														
ASAT <sup>§</sup>														
Glycémie														
ECG (M0 : J1 et J7) <sup>§</sup>														
Test de grossesse <sup>§</sup>														
Radio pulm <sup>®</sup>														

§ inscrire le résultat    ® mettre une croix si fait

### Posologie du médicament modifiée

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Raison : \_\_\_\_\_

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Raison : \_\_\_\_\_

## 6.5 DOSSIER DE TRAITEMENT TB-RR/MR (3/7)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Mois de traitement	Frottis		
	Date*	N°.	Résultat
Avant**			
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
Après tt			
15			
21			
27			
33			

Mois de traitement	Culture		Résultat
	Date*	N°.	
Avant**			
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
Après tt			
15			
21			
27			
33			

### Valeurs pour les frottis

Non fait (absent)	A
Pas de BAAR	Neg (N)
1 – 9 BAAR pour 100 champs	Rares (R)
10 – 99 BAAR pour 100 champs	+
1 – 10 BAAR par champ	++
> 10 BAAR par champ	+++

### Valeurs pour les frottis cultures

Non fait (absent)	A
Pas de colonie	Neg (N)
Contaminée	Contaminée (C)
< 10 colonies	Rares (R)
10 – 100 colonies	+
101 – 200 colonies	++
> 200 colonies	+++

Si traitement ARV, lister les médicaments pris

\*Toutes les dates correspondent à la date à laquelle le crachat a été collecté. \*\*Date à laquelle le crachat qui a servi à identifier le cas comme MDR a été collecté

## 6.5 DOSSIER DE TRAITEMENT TB-RR/MR (4/7)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

**Résultat du test de sensibilité** (R = Résistant ; S = Sensible ; C = Contaminée ; N = Non testé)

Date collection du crachat	Méthode d'analyse	Date résultat test	R	H	S	E	Am	Fq	Autres

**Régime thérapeutique** (nombre de comprimés ou de mg pour l'amikacine)

Date	Am	Mfx ou Gfx	Pto	H	Cfz	E	Z	Autre (s)

Médicament(s) arrêté(s) définitivement :  Oui  Non

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Raison : \_\_\_\_\_

Si oui, lequel : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Raison : \_\_\_\_\_

## 6.5 DOSSIER DE TRAITEMENT TB-RR/MR (5/7)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

### Tableau des effets indésirables

Inscrire un mot chaque mois. S'il n'y a pas eu d'effets secondaires, noter "Pas d'effet indésirable"

Mois de traitement	Date d'apparition	Effets indésirables et actions menées
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

## 6.5 DOSSIER DE TRAITEMENT TB-RR/MR (6/7)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

### Suivi clinique. Mettre un mot chaque mois.

Mois 0 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 6 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 1 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 7 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 2 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 8 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 3 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 9 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 4 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Autres Mois : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mois 5 date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_











## 6.8 RAPPORT DES RÉSULTATS DU TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

### Rapport des résultats du traitement de 2ème ligne pour les cas de TB-RR (à partir du registre de la TB-RR)

TB-RR : tuberculose résistante à la rifampicine, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux

Nom du CAT : \_\_\_\_\_ Nom de l'agent du CDT chargé du rapport : \_\_\_\_\_

Rapport réalisé à la fin du \_\_\_\_\_ trimestre de l'an 20 \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

Patients sous traitement court Patients ayant débuté leur traitement pendant le trimestre qui s'est terminé <b>12 mois auparavant :</b> Au _____ trimestre de l'année _____	Guérison <sup>1</sup>	Traitement terminé <sup>2a</sup>	Echec du traitement <sup>3a</sup>	Perdu de vue <sup>4</sup>	Décès <sup>5</sup>	Non évalué <sup>6</sup>	TOTAL
Patients sous traitement long Patients ayant débuté leur traitement pendant le trimestre qui s'est terminé <b>24 mois auparavant :</b> Au _____ trimestre de l'année _____	Guérison <sup>1a</sup>	Traitement terminé <sup>2a</sup>	Echec du traitement <sup>3a</sup>	Perdu de vue <sup>4</sup>	Décès <sup>5</sup>	Non évalué <sup>6</sup>	TOTAL

**1 Guérison** : le patient a terminé son traitement de 2ème ligne sans signe d'échec avec au moins 2 cultures négatives réalisées à  $\geq 30$  jours d'intervalle après la fin de la phase intensive.

**1a Guérison** : le patient a terminé son traitement de 2ème ligne sans signe d'échec avec au moins 3 cultures négatives réalisées à  $\geq 30$  jours d'intervalle après la fin de la phase intensive.

**2 Traitement terminé** : le patient a terminé son traitement de 2ème ligne sans signe d'échec mais il n'y a pas eu 2 cultures négatives à  $\geq 30$  jours d'intervalle après la fin de la phase intensive.

**2a Traitement terminé** : le patient a terminé son traitement de 2ème ligne sans signe d'échec mais il n'y a pas eu 3 cultures négatives à  $\geq 30$  jours d'intervalle après la fin de la phase intensive.

**3 Echec du traitement** : patient qui a une culture positive après  $\leq 6$  mois de traitement (sauf pour une culture positive isolée, qui est une culture précédée de  $\geq 1$  et suivie de  $\geq 2$  cultures négatives) ou, patient qui, après une conversion initiale, a une réversion avec deux cultures consécutives positives, prises à au moins 30 jours d'intervalle ou, patient qui a 2 frottis positifs consécutifs avec un degré  $\geq 2+$ , après  $\geq 6$  mois et sans amélioration de l'état clinique ou, preuve d'une résistance acquise supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux injectables de deuxième intention ou, arrêt définitif du traitement ou, arrêt de moins de 2 médicaments.

**3a Echec du traitement** : il a été mis fin au traitement ou le schéma doit être modifié pour deux antituberculeux au moins, en raison : d'une absence de conversion avant la fin de la phase intensive ou d'une réversion bactériologique survenant durant la phase d'entretien qui suit la conversion au statut négatif, ou de signes d'acquisition d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième intention ou de réactions indésirables.

**4 Perdu de vue** : le patient a interrompu son traitement de 2ème ligne pendant 2 mois consécutifs ou plus.

**5 Décès** : le patient est décédé avant la fin de son traitement de 2ème ligne quelle qu'en soit la raison.

**6 Non évalué** : y compris les transferts dont le résultat de traitement est inconnu.

## 6.9 FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES (1/2)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

### Formulaire d'alerte pour les effets indésirables graves survenant en raison du traitement TB-RR, TB pré-UR ou TB-UR

*CONFIDENTIEL – A envoyer au Service de Pharmacovigilance du Ministère de la Santé et au PNLT en cas de suspicion d'effet indésirable grave (EIG)*

S'agit-il d'un effet indésirable nouveau ?  Oui  Non

Si Non, date de l'envoi du dernier formulaire EIG : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### 1. Informations sur le patient

Nom de famille : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Sexe :  M  F Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Femme enceinte :  Oui  Non

N° de dossier TB : \_\_\_\_\_ N° de téléphone : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

#### 2. Médicament(s) suspecté(s) et traitement concomitant

Nom du médicament (commercial ou générique)	Dose totale quotidienne	Date de début d'utilisation du médicament en question	Date d'arrêt	Continue à être utilisé

#### 3. Informations sur l'effet indésirable grave (EIG)

Date du début de l'EIG : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Date de fin de l'EIG : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Description de l'EIG : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Raisons pour lesquelles l'effet indésirable est grave :

Décès  Risque vital (préciser) : \_\_\_\_\_

Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation

Permanence d'un handicap ou gravité du handicap (préciser) : \_\_\_\_\_

Anomalie congénitale

Autre (préciser) : \_\_\_\_\_

## 6.9 FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES (2/2)

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

---

### 4. Actions entreprises

- Arrêt du médicament
- Augmentation de la dose
- Diminution de la dose
- Dose inchangée
- Inconnu

### 5. Résultat de l'EIG

- Guérison / résolu
- En cours de guérison / de résolution
- Résolu avec séquelles
- Non guéri / non résolu
- Décédé
- Inconnu

### 6. Auteur du rapport

Nom : \_\_\_\_\_

Fonction : \_\_\_\_\_

Nom de l'Unité TB-MR : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Courriel : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_

---

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

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