

COURS SUR LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE TB-MR



ICRC



ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE
AVEC LE SOUTIEN DE
THE LILLY MDR-TB PARTNERSHIP

COURS SUR LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE (TB-MR)

COURS SUR LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE (TB-MR)

© Association Médicale Mondiale

L'Association Médicale Mondiale (AMM) est une organisation internationale représentant quelque 7 millions de médecins de toutes les spécialités et de tous les domaines. Elle a été fondée le 18 septembre 1947, alors que des médecins de 27 pays se réunissaient en première assemblée générale à Paris, avec pour objectif d'assurer l'indépendance des médecins et de garantir à tous, et en tout temps, les plus hautes normes possibles en matière de soins médicaux, d'éthique, de formation et de droits humains en relation avec la santé. L'AMM regroupe des associations médicales membres dans le monde entier et propose le statut de membre associé aux médecins à titre individuel.

L'AMM constitue un forum où ses associations membres peuvent communiquer librement et coopérer activement pour parvenir à un consensus sur les normes les plus élevées d'éthique médicale et de compétence professionnelle, promouvoir l'indépendance professionnelle des médecins partout dans le monde et faire respecter les traditions séculaires de la profession : soins, éthique et science. Ce partenariat unique en son genre permet d'assurer aux patients l'accès à des soins de très haute qualité et humains dans un environnement sain, améliorant la qualité de vie de tous les peuples du monde.

Association Médicale Mondiale
13, Chemin du Levant – 01212 Ferney-Voltaire, France
Tél. : +33450407575 • Fax : +33450405937
Courriel : wma@wma.net
www.wma.net

Avertissement

L'Association Médicale Mondiale, la Fondation pour le développement professionnel de l'Association médicale sud-africaine et l'Association médicale norvégienne ont pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans cette publication. Cependant, ce cours est distribué sans garantie d'aucune sorte, expresse ou implicite. Le lecteur est seul responsable de l'interprétation et de l'utilisation de ce document. L'Association Médicale Mondiale, la Fondation pour le développement professionnel et l'Association médicale norvégienne ne peuvent en aucun cas être tenues pour responsables de dommages résultant de son utilisation. À mesure des progrès réalisés par la recherche et de l'expérience acquise en matière de TB-MR, nous comptons sur l'OMS pour mettre à jour ses directives. Nous ferons de notre mieux pour intégrer les changements dans le cours, mais nous vous invitons à consulter le site Internet de l'OMS pour la dernière version des directives.

Remerciements :

L'Association Médicale Mondiale tient à remercier chaleureusement :

The Lilly MDR-TB Partnership pour sa subvention généreuse et sans restriction et sa coordination sans relâche des efforts humanitaires de lutte contre la tuberculose au sein de la communauté des ONG

Ses membres constituants pour leur soutien :

Fondation pour le développement professionnel (FPD), division de l'éducation, Association médicale sud-africaine (SAMA)
Association médicale norvégienne et son centre de formation pour avoir converti le cours au format électronique et l'avoir mis en ligne
Association médicale allemande pour avoir coordonné ce projet de l'AMM

Notre comité consultatif pour son soutien bénévole :

Dr Oumou Bah-Sow, programme sur la tuberculose, division ATM (SIDA, tuberculose et paludisme), Organisation mondiale de la Santé/Bureau régional pour l'Afrique (OMS/AFRO), Zimbabwe
Dr Liu Jianjun, Centre national de lutte et de prévention en matière de tuberculose, Chine
Dr Yao Hongyan, Centre national de lutte et de prévention en matière de tuberculose, Chine
Dr John Sbarbaro, Université du Colorado, États-Unis
Prof. Mohammad Reza Masjedi, Institut national de recherche sur la tuberculose et les maladies respiratoires, Iran
M. Bjørn Hoftvedt, Association médicale norvégienne, Norvège
Dr Vaira Leimane, Centre d'excellence en matière de formation sur la TB-MR, Lettonie
Dr Jose Caminero Luna, consultant, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Espagne
Dr Thelma Tupasi, Tropical Disease Foundation, Philippines

Diverses personnes qui ont investi du temps dans ce programme :

Dr. Julia Seyer, Association Médicale Mondiale, pour la coordination globale du projet
Dr Karin Weyer, Conseil de recherche médicale, Afrique du Sud, pour son excellent travail d'auteur
Dr Hernán Reyes, CICR, pour avoir rédigé le chapitre sur la tuberculose en milieu carcéral
Dr Patrizia Carlevaro, Suisse, pour avoir coordonné, inspiré et stimulé le travail de la communauté internationale des ONG en matière de TB-MR

Fondation pour le développement professionnel, Afrique du Sud :

Dr Elmie Castleman
Mme Ronel Chickory
Mme Helga Swart
Prof. Pierre J. T. de Villiers, de l'Université Stellenbosch pour le compte de la Fondation pour le développement professionnel
Mme Karoline Borgen, pour avoir rendu ce cours disponible sur Internet
M. Bjørn Hoftvedt, pour avoir révisé les manuscrits
Dr Terje Vigen, Norvège, pour avoir mis à disposition des ressources de l'Association médicale norvégienne
Dr Ramin Pasa Parsi, Allemagne, pour avoir coordonné le projet de l'AMM
Dr Delon Human, Suisse, pour avoir lancé le projet
Dr Michael L. Rich, Partners in Health, Rwanda, pour avoir mis à jour le cours en 2008
Mme Minda Nicolas, Partners in Health, Rwanda, pour avoir mis à jour le cours en 2008
Stefano Cavapozzi pour sa contribution à la version française

Conception : HELP Design Group

© 2008 Association Médicale Mondiale, 13, Chemin du Levant, 01212 Ferney-Voltaire, France. Tous droits réservés, y compris la traduction en d'autres langues. Aucune partie de cette publication ne peut être photocopiée ou reproduite sous quelque autre forme que ce soit, ni stockée dans un système de recherche documentaire, ni transmise sous quelque forme que ce soit sans l'autorisation expresse par écrit de l'Association Médicale Mondiale. Seuls de courts extraits (moins de 300 mots) peuvent être reproduits sans autorisation, à condition que la source soit indiquée.

COURS SUR LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE TB-MR

ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE
AVEC LE SOUTIEN DE
THE LILLY MDR-TB PARTNERSHIP



6	INTRODUCTION
<hr/>	
7	MODULE 1 - STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LA TB-MR
<hr/>	
8	Objectifs pédagogiques
9	Introduction
9	Apparition de la TB-MR
10	La stratégie DOTS, pierre angulaire de la prévention de la TB-MR
16	<i>Causes d'inefficacité d'un traitement antituberculeux de première ligne</i>
17	<i>TB-MR primaire et secondaire</i>
18	Traitement contre la TB-MR
18	<i>Approche cadre de la TB-MR</i>
21	<i>Composantes du traitement contre la TB-MR</i>
26	<i>Éléments indispensables des programmes de lutte contre la TB-MR</i>
30	Questions et exercices d'autoévaluation
<hr/>	
31	MODULE 2 - ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TB-MR
<hr/>	
32	Objectifs pédagogiques
33	Introduction
33	Définitions épidémiologiques
36	Ampleur du problème de la TB-MR dans le monde
39	Facteurs de risque de la TB-MR
40	Questions et exercices d'autoévaluation
<hr/>	
41	MODULE 3 - STRATÉGIES DE DÉPISTAGE ET DÉFINITIONS DES CAS
<hr/>	
42	Objectifs pédagogiques
43	Introduction
43	Groupes à risque de TB-MR
45	Stratégies de dépistage
46	<i>Stratégies pour les programmes n'ayant pas accès aux antibiogrammes</i>
47	<i>Stratégies pour les programmes ayant accès aux antibiogrammes</i>
49	Définitions des cas de TB-MR
49	<i>Pourquoi utiliser des définitions de cas ?</i>
50	<i>Définitions</i>
51	<i>Enregistrement des cas pour l'analyse de cohorte</i>
54	Questions et exercices d'autoévaluation
<hr/>	
55	MODULE 4 - DIAGNOSTIC DE LA TB-MR
<hr/>	
56	Objectifs pédagogiques
57	Introduction
57	Signes et symptômes de la TB-MR
58	Examen de dépistage de la TB-MR
59	<i>Antécédents médicaux</i>
59	<i>Examen médical</i>
60	Diagnostic de la TB-MR en laboratoire
61	<i>Microscopie</i>
63	<i>Cultures</i>
65	<i>Identification de M. tuberculosis</i>
65	<i>Antibiogrammes</i>
67	<i>Limites des antibiogrammes</i>
69	Rôle des services de laboratoire dans les programmes de lutte contre la TB-MR
70	Questions et exercices d'autoévaluation

71 **MODULE 5 - STRATÉGIES DE TRAITEMENT DE LA TB-MR**

- 72 Objectifs pédagogiques
 - 73 Introduction
 - 73 Médicaments disponibles contre la TB-MR
 - 77 Codes standard des médicaments et des schémas thérapeutiques
 - 78 Stratégies de traitement
 - 79 Choisir entre différentes stratégies de traitement
 - 80 Questions et exercices d'autoévaluation
-

81 **MODULE 6 - CONCEPTION DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTRE LA TB-MR**

- 82 Objectifs pédagogiques
 - 83 Introduction
 - 83 Conception des schémas thérapeutiques
 - 83 *Principes fondamentaux*
 - 85 *Sélection des médicaments et conception des schémas*
 - 87 *Schémas thérapeutiques standardisés*
 - 87 *Schémas thérapeutiques empiriques*
 - 88 *Schémas thérapeutiques personnalisés*
 - 89 *Durée d'administration de l'agent injectable*
 - 89 *Durée du traitement*
 - 90 Conception d'une stratégie de traitement
 - 93 Traitement de la TB-MR extrapulmonaire
 - 93 Traitement de la TB-UR
 - 96 Questions et exercices d'autoévaluation
-

97 **MODULE 7 - MÉDICAMENTS D'APPOINT ET TRAITEMENTS ADJUVANTS**

- 98 Objectifs pédagogiques
 - 99 Introduction
 - 99 Médicaments d'appoint et traitements adjuvants
 - 101 Chirurgie
 - 103 Questions et exercices d'autoévaluation
-

104 **MODULE 8 - EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS**

- 105 Objectifs pédagogiques
 - 106 Introduction
 - 106 Effets indésirables les plus courants
 - 108 Surveillance des effets indésirables des médicaments
 - 109 Prise en charge des effets indésirables
 - 116 Questions et exercices d'autoévaluation
-

117 **MODULE 9 - CAS PARTICULIERS**

- 118 Objectifs pédagogiques
- 119 Introduction
- 119 Contraception orale
- 119 Grossesse
- 121 Allaitement
- 121 Enfants
- 125 Diabète
- 126 Insuffisance rénale
- 127 Troubles hépatiques
- 129 Troubles convulsifs
- 130 Toxicodépendance
- 130 Cas psychiatriques
- 131 Échecs du traitement contre la TB-MR
- 131 *Cas présumés d'échec de traitement contre la TB-MR*
- 132 *Cas d'échec apparent du traitement contre TB-MR*
- 133 *Interruption du traitement*
- 134 *Soins palliatifs*
- 136 Questions et exercices d'autoévaluation

137	MODULE 10 - TB-MR ET VIH
138	Objectifs pédagogiques
139	Introduction
139	Tableau clinique de la TB-MR associée au VIH
139	Diagnostic de TB-MR associée au VIH
140	Traitement de la TB-MR
140	Traitement antirétroviral
141	<i>Buts du traitement antirétroviral</i>
141	<i>Quand débiter le TAR chez les adultes atteints de TB-MR</i>
144	<i>TB-MR concomitante chez les enfants séropositifs</i>
144	Prophylaxie des infections opportunistes
145	Syndrome de reconstitution immunitaire
146	Suivi des patients
147	Prise en charge des effets indésirables des médicaments
148	Questions et exercices d'autoévaluation

149	MODULE 11 - SUIVI ET ÉVALUATION DU RÉSULTAT DU TRAITEMENT DE LA TB-MR
150	Objectifs pédagogiques
151	Introduction
151	Informations et soutien aux patients
152	Observance du traitement
152	<i>Traitement sous observation directe (TOD)</i>
153	<i>Garantir la confidentialité du traitement</i>
153	<i>Soutien social et émotionnel</i>
153	Gestion des cas d'interruption ou d'abandon du traitement
155	Suivi du patient après la fin du traitement
155	Documentation des cas de TB-MR
156	Examens bactériologiques
156	<i>Fréquence des tests</i>
157	<i>Définition de la conversion</i>
158	Radiologie
158	Définitions des résultats du traitement pour les programmes de lutte contre la TB-MR
159	Analyse de cohorte des résultats des traitements
162	Questions et exercices d'autoévaluation

163	MODULE 12 - ENREGISTREMENT ET NOTIFICATION
164	Objectifs pédagogiques
165	Introduction
165	Formulaires / registres relatifs à la TB-MR et flux d'informations
165	<i>Fiche de traitement</i>
167	<i>Registre des cas de TB-MR</i>
168	<i>Demande d'examen d'expectorations</i>
168	<i>Registres de laboratoire</i>
169	<i>Rapport trimestriel sur les nouveaux cas de TB-MR</i>
169	<i>Formulaire d'évaluation intermédiaire des résultats après six mois de traitement</i>
169	<i>Rapport annuel sur les résultats de traitement des cas de TB-MR</i>
169	<i>Carte d'identité du patient tuberculeux</i>
170	Systèmes informatisés
171	Questions et exercices d'autoévaluation

172	MODULE 13 - CONTACTS DES CAS DE TB-MR
173	Objectifs pédagogiques
174	Introduction
174	Évaluation des risques de TB-MR chez les contacts
174	<i>Contagiosité du cas index</i>
174	<i>Proximité et intensité de l'exposition à la TB-MR</i>
175	<i>Antécédents du contact</i>
175	Vaccination
176	Prise en charge des contacts asymptomatiques de cas de TB-MR
177	Prise en charge des contacts symptomatiques de cas de TB-MR
177	<i>Adultes</i>
177	<i>Enfants</i>
179	Questions et exercices d'autoévaluation
180	MODULE 14 - PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION NOSOCOMIALE ET LUTTE CONTRE L'INFECTION
181	Objectifs pédagogiques
182	Introduction
182	Priorités de la lutte contre l'infection
183	Mesures administratives
185	Mesures d'aménagement
185	<i>Considérations générales</i>
188	<i>Ventilation naturelle</i>
191	Protection respiratoire individuelle
192	<i>Masques chirurgicaux</i>
193	<i>Respirateurs</i>
193	Zones et procédures particulières
193	<i>Radiologie</i>
194	<i>Salles d'attente</i>
194	<i>Procédures de collecte des expectorations et d'induction de la toux</i>
194	<i>Salles d'opération et d'autopsie</i>
194	<i>Services de soins intensifs</i>
195	Questions et exercices d'autoévaluation
196	MODULE 15 - TUBERCULOSE ET TB-MR EN MILIEU CARCÉRAL
197	Objectifs pédagogiques
198	Introduction
199	<i>Pourquoi les prisons ?</i>
199	<i>Les détenus ne sont pas les seuls concernés</i>
200	<i>La tuberculose : une maladie particulièrement difficile à prendre en charge en milieu carcéral</i>
201	<i>Remarque générale</i>
202	Les prisons sont un contexte propice à la tuberculose
202	<i>Prisons et tuberculose</i>
202	<i>Les prisons, réceptacles de la tuberculose</i>
203	<i>Les prisons, lieux de concentration de la tuberculose</i>
204	<i>Les prisons, foyers de propagation de la tuberculose</i>
204	<i>Les prisons, facteurs d'aggravation de la tuberculose</i>
206	<i>Les prisons, pôles d'exportation de la tuberculose</i>
207	La tuberculose est un problème majeur pour les prisons
208	<i>Problèmes propres aux prisons en tant que milieux fermés et coercitifs</i>
210	<i>Problèmes liés aux détenus en tant que tels</i>
217	<i>Problèmes médicaux spécifiques (TB-MR et VIH) rencontrés dans les prisons</i>
219	<i>Problèmes sociaux relatifs à la santé dans les prisons et à l'attribution des ressources</i>
219	Conclusion
221	Questions et exercices d'autoévaluation
225	BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

INTRODUCTION

Le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR) est considéré aujourd'hui comme une composante essentielle des standards internationaux pour les soins de la tuberculose, et est en voie d'être intégré dans la stratégie DOTS (*Directly Observed Treatment Short-course* – traitement de brève durée sous observation directe) de lutte antituberculeuse. Cependant, contrairement aux programmes DOTS, le traitement de la TB-MR est complexe et onéreux, et requiert des compétences et des ressources considérables. Ce cours s'adresse aux médecins qui sont amenés à prendre en charge des patients atteints de TB-MR ; il se fonde sur les principes directeurs qui sous-tendent le cadre élargi de la stratégie DOTS.

Le cours présuppose des connaissances de base de la transmission et de la pathogenèse de la tuberculose ainsi que de la stratégie internationale DOTS de lutte antituberculeuse. Il vise à aider les médecins dans l'étude individuelle des normes actuelles (fondées sur la pratique) en matière de diagnostic et de prise en charge clinique de la TB-MR dans divers contextes géographiques, économiques et sociaux.

Du moment que le traitement de la TB-MR est une activité programmatique et que les soins aux patients devraient être dispensés sous la supervision des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, des liens hypertexte vers les lignes directrices internationales pertinentes ont été inclus dans le document.

MODULE 1

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LA TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- comprendre pourquoi la stratégie DOTS est un élément essentiel de la prévention de la TB-MR ;
- repérer les causes microbiennes, cliniques et programmatiques de la TB-MR ;
- décrire les pratiques cliniques qui mènent à l'apparition de la TB-MR ;
- comprendre l'approche des programmes de prise en charge de la TB-MR ;
- décrire les différentes composantes des stratégies de lutte contre la TB-MR.

2 INTRODUCTION

Les médicaments antituberculeux sont à double tranchant : ils éliminent les organismes tuberculeux, mais entraînent aussi la sélection de micro-organismes naturellement résistants. Ainsi, les souches peuvent devenir résistantes à plusieurs agents, et les patients ont plus de risques d'acquérir de nouvelles résistances. Un des exemples les plus graves de ce phénomène dans le domaine de la santé publique est l'émergence dans le monde de la tuberculose multirésistante (TB-MR – *MDR-TB* en anglais), c'est-à-dire résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine (les deux agents antituberculeux de première ligne les plus efficaces), avec ou sans résistance à d'autres médicaments de première ligne. L'apparition d'une forme de tuberculose ultrarésistante (TB-UR – *XDR-TB* en anglais), définie comme une TB-MR qui résiste, en plus, à toutes les fluoroquinolones et à au moins un des trois agents injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine ou kanamycine), a encore aggravé cette menace.

3 APPARITION DE LA TB-MR

QUESTION

Quelles sont les principales causes de l'apparition de la TB-MR ?

- Une mutation bactérienne continue.
- La pression sélective de mutants naturellement pharmacorésistants.
- Les traitements préventifs.
- Le métabolisme inactif des médicaments dans les cavernes formées par la tuberculose.
- Des cellules macrophages inefficaces.
- L'interruption prématurée du traitement.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a) et f)

Les causes de l'apparition de la TB-MR sont les suivantes :

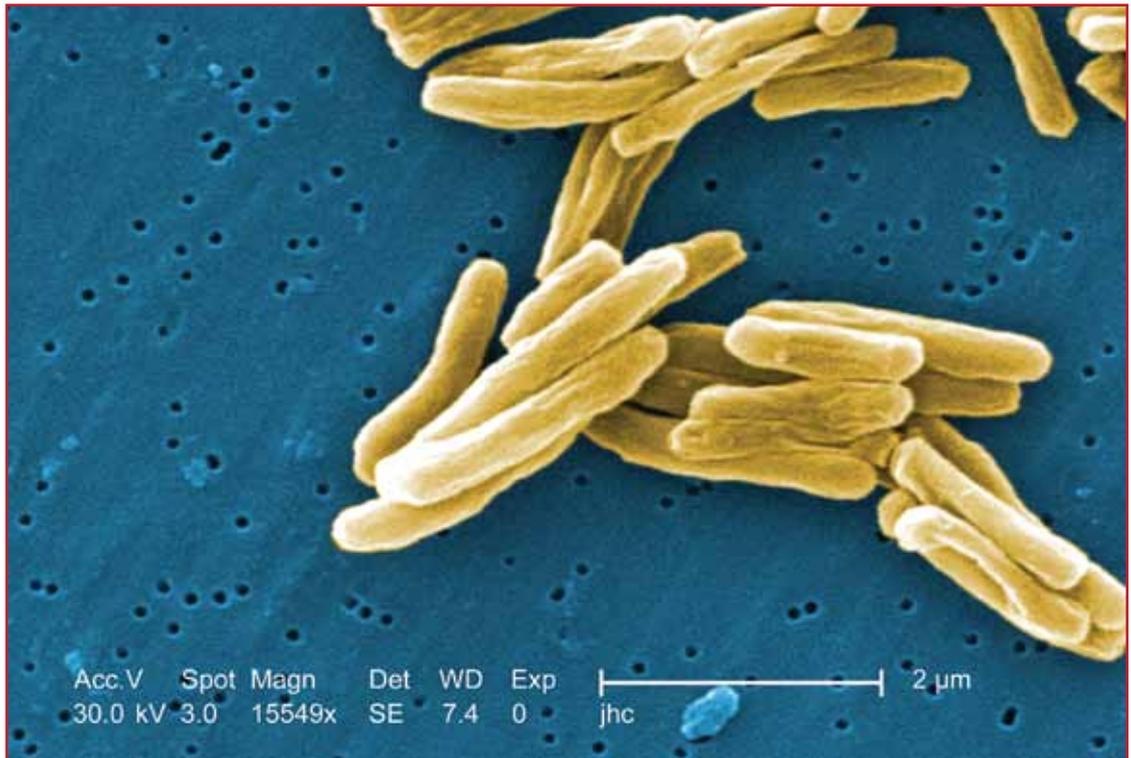
- La sélection de mutants résistants dans la population bactérienne, en raison de l'élimination des bacilles pharmacosensibles par les médicaments antituberculeux.
- Un traitement inadéquat, notamment une monothérapie directe ou indirecte.
- La capacité de *Mycobacterium tuberculosis* de muter de façon spontanée, lente mais continue, pour donner naissance à des organismes mutants résistants.
- L'interruption du traitement contre la tuberculose primaire avant son terme.

La pharmacorésistance de la tuberculose résulte de la sélection de mutants résistants dans la population bactérienne, suite à l'élimination des bacilles pharmacosensibles par les médicaments antituberculeux. Le problème est fortement exacerbé par des traitements inadéquats, comme une monothérapie directe ou indirecte, c'est-à-dire la prise d'un seul antituberculeux ou de plusieurs médicaments à des concentrations trop faibles. Les bacilles pharmacosensibles sont rapidement éliminés et les mutants résistants peuvent ensuite se multiplier.

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

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

Image de
*Mycobacterium
tuberculosis*



Centres de prévention et de contrôle des maladies

En principe, il n'existe aucun lien entre la localisation chromosomique de la résistance aux différents médicaments. Par conséquent, la multirésistance spontanée est extrêmement rare. Par exemple, la probabilité qu'une mutation aboutisse à une résistance à l'isoniazide est de 10^{-6} , tandis qu'elle est de 10^{-9} pour la rifampicine. La probabilité d'une résistance spontanée à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine est donc le produit des deux probabilités, soit 10^{-15} . Comme la probabilité de la présence de mutants naturellement résistants est très faible, une forte charge bactérienne (par exemple dans les cavernes pulmonaires) est nécessaire pour que des souches de TB-MR apparaissent.

La TB-MR est différente des maladies dues aux mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Ces dernières sont généralement résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine, mais il ne faut pas les confondre avec la TB-MR. Ce cours ne traite que de la prise en charge de la TB-MR, et non des maladies causées par les MNT, qui sont diagnostiquées en soumettant les cultures à des analyses spécialisées. Les MNT figurent souvent parmi les contaminants des expectorations et n'ont d'importance médicale que lorsque plusieurs critères bactériologiques, radiologiques et cliniques sont réunis.

4 LA STRATÉGIE DOTS, PIERRE ANGULAIRE DE LA PRÉVENTION DE LA TB-MR

QUESTION

Laquelle des affirmations suivantes décrit ce qui doit être considéré comme la pierre angulaire du traitement sous observation directe (TOD) dans le cadre de la prise en charge de la TB-MR ?

- Le patient reçoit une réserve mensuelle de médicaments pour automédication.
- Un agent de santé remplit la fiche de traitement du patient.
- Un agent de santé compte les comprimés qui restent dans les flacons de médicaments.
- Un agent de santé calcule le nombre de doses de médicaments prises.
- Une personne observe le patient ingérer les médicaments prescrits.

RÉPONSE

La réponse correcte est e).

Dans les autres cas de figure, la prise de médicaments n'est soumise à aucun contrôle direct, et les patients peuvent renoncer à prendre leurs médicaments, souvent en raison d'effets secondaires désagréables.

Au début des années 90, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a réuni sous le nom de « stratégie DOTS » les services essentiels pour lutter contre la tuberculose, fondés sur le diagnostic et le traitement des cas infectieux et l'utilisation d'outils de gestion indispensables, et a encouragé son application en tant que stratégie mondiale de lutte contre la tuberculose. La stratégie DOTS est désormais mise en œuvre dans plus de 200 pays. Ceux qui l'appliquent à grande échelle ont pu constater en relativement peu de temps des résultats et des progrès remarquables dans la lutte contre la tuberculose. Malgré le scepticisme initial et la réticence de nombreux pays à revoir leurs stratégies de lutte contre la tuberculose pour les rendre conformes aux principes de la stratégie DOTS, ces programmes ont affiché une bonne performance constante au cours des dix dernières années (voir l'édition 2008 du *Report on Global tuberculosis control* de l'OMS [en anglais] pour plus d'informations). À ce jour, aucune autre stratégie n'a donné de résultats comparables.

Dans le prolongement de cette réussite, le principal défi pour les dix années à venir sera d'atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement concernant la tuberculose ainsi que ceux visés par le partenariat Halte à la tuberculose. Pour y parvenir, il faut une stratégie cohérente qui permette la mise en œuvre du deuxième Plan mondial de lutte contre la tuberculose (2006-2015) – une stratégie visant à pérenniser les réussites actuelles, à faire face efficacement aux difficultés et aux défis qui subsistent, et à soutenir les efforts déployés pour renforcer les systèmes de santé, éradiquer la pauvreté et promouvoir les droits humains. Cette nouvelle stratégie a été baptisée « stratégie Halte à la tuberculose ».



Supervision de la prise de médicaments à l'hôpital Sergio Bernales à Lima, Pérou

HELP Design Group

QUESTION

Quels sont les éléments essentiels de la stratégie DOTS pour prévenir la TB-MR ?

- a. Un engagement politique durable en vue d'augmenter les ressources humaines et financières.
- b. L'accès à des examens bactériologiques de qualité assurée pour dépister les cas de tuberculose.
- c. Une chimiothérapie standardisée de courte durée.
- d. Un approvisionnement ininterrompu en médicaments de qualité garantie.
- e. Un système d'enregistrement et de déclaration des cas.
- f. De multiples visites à domicile des agents de santé.
- g. Des informations continues aux membres de la famille.

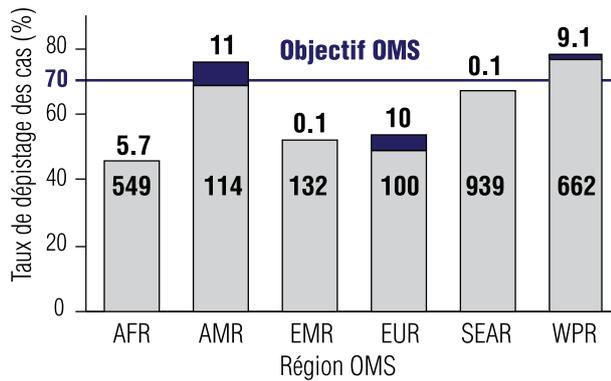
RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), b), c) d) et e).

- Les visites à domicile ne jouent aucun rôle dans la stratégie DOTS.
- Il est utile mais pas essentiel d'informer la famille du patient.
- Le soutien politique et financier est un des facteurs cruciaux d'un programme efficace.

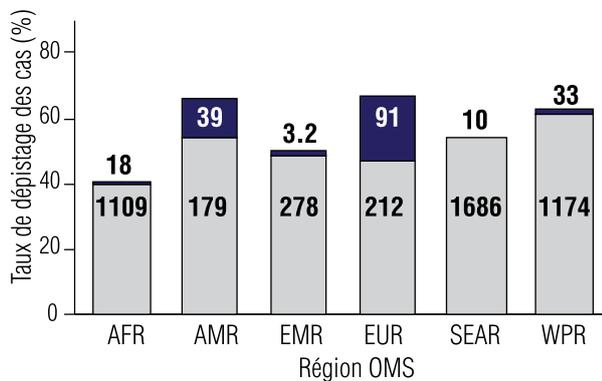
ESTIMATION DE LA PROPORTION DE CAS DÉCLARÉS DANS LE CADRE DE LA STRATÉGIE DOTS (PORTION GRISE) ET HORS STRATÉGIE (PORTION VIOLETTE) EN 2006. Le nombre de cas déclarés (en milliers) figure dans ou au-dessus de chaque portion ou chaque colonne. La portion grise des colonnes représente les cas signalés dans le cadre des programmes DOTS, et la portion violette, les cas signalés hors programmes DOTS.

(a) Nouveaux cas à frottis positifs



RÉGIONS DE L'OMS	
AFR	Région Afrique
AMR	Région Amériques
EMR	Région Méditerranée orientale
EUR	Région Europe
SEAR	Région Asie du Sud-Est
WPR	Région Pacifique occidental

(b) Ensemble des nouveaux cas



Organisation mondiale de la Santé, *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing – WHO Report 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.393)

QUESTION

Énumérez les cinq éléments essentiels de la stratégie DOTS, indispensables pour prévenir l'apparition de la TB-MR.

RÉPONSE

1. Un engagement politique durable en vue d'augmenter les ressources humaines et financières et de faire de la lutte contre la tuberculose une priorité nationale intégrée dans le système national de santé publique.
2. L'accès à des examens bactériologiques de qualité assurée pour le diagnostic des personnes présentant des symptômes de tuberculose manifestes ou révélés par des examens.
3. Une chimiothérapie standardisée de courte durée pour tous les sujets tuberculeux dans des conditions de prise en charge correctes, comprenant l'observation directe du traitement.
4. Un approvisionnement ininterrompu en médicaments de qualité contrôlée, grâce à des systèmes d'acquisition et de distribution fiables.
5. Un système d'enregistrement et de notification permettant d'évaluer le résultat du traitement pour chaque patient et la performance du programme de lutte contre la tuberculose dans son ensemble.

Les cinq éléments essentiels de la stratégie DOTS :

Il y a lieu d'étudier en détail les cinq éléments essentiels de la stratégie DOTS, car ils sont à la base d'une lutte efficace contre la tuberculose. (Ces cinq éléments peuvent être appliqués également aux programmes de lutte contre la TB-MR – voir le point 5 de ce module).

- **Une volonté politique durable** d'accroître les ressources humaines et financières et de faire de la lutte contre la tuberculose une priorité nationale intégrée dans le système de santé publique.
- **L'accès à des examens bactériologiques de qualité assurée** pour le dépistage des cas parmi les personnes présentant des symptômes de tuberculose manifestes ou révélés par des examens (en particulier une toux persistante de plus de deux semaines). La microscopie des frottis d'expectoration est au cœur du dépistage de la tuberculose infectieuse, car il s'agit de la méthode d'examen des cas suspects de tuberculose pulmonaire qui présente le meilleur rapport coût-efficacité. Une exigence spécifique à cet égard est la communication et la diffusion rapides (dans un délai de 24 à 48 heures) des résultats des microscopies. La mise en culture des expectorations est nécessaire pour dépister les cas parmi les personnes séropositives au VIH et d'autres groupes particulièrement vulnérables, comme les enfants en contact avec des cas infectieux, tandis que les personnes vivant en collectivité dans des zones où l'incidence de TB-MR est très élevée doivent, en plus, faire l'objet d'un antibiogramme.
- **Une chimiothérapie standardisée de courte durée pour tous les cas de tuberculose, dans des conditions appropriées de prise en charge comprenant l'observation directe du traitement.** Une prise en charge adéquate suppose des services thérapeutiques d'un bon niveau technique, comportant un soutien social et utilisant des schémas thérapeutiques appropriés pour les différentes catégories de sujets tuberculeux (voir *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, 3e édition de l'OMS pour plus d'informations). L'observation directe du traitement est une composante cruciale de la stratégie DOTS pour garantir l'observance du traitement et prévenir l'apparition d'une pharmacorésistance. Dans le cadre d'un traitement sous observation directe (TOD), une personne est chargée d'observer le patient avaler les comprimés, tout en se montrant attentive à ses besoins. Cette procédure permet de veil-

Registre des cas de
tuberculose



HELP Design Group

ler à ce que le patient prenne les bons médicaments, à la bonne posologie et à la bonne fréquence. Dans la pratique, elle implique de choisir un accompagnateur qui convienne au patient, afin de lui permettre de mener son traitement à terme. Il peut s'agir d'un agent de santé ou d'un membre de la communauté qualifié et encadré. Il est important de veiller à ce que le TOD soit acceptable pour le patient et que son intimité soit respectée, c'est-à-dire que le traitement se déroule dans un environnement propice. Les médicaments antituberculeux restent toujours en possession de l'accompagnateur et ne sont remis au patient qu'au moment de la prise.

Le TOD contribue à motiver le patient à poursuivre son traitement et à contrer sa tendance naturelle à l'interrompre, sachant qu'il est impossible de prédire quels patients respecteront leur traitement. Le TOD permet en outre de responsabiliser les agents de santé et contribue à prévenir l'apparition d'une pharmacorésistance.

Un TOD est recommandé chaque fois que la rifampicine est utilisée, afin de prévenir l'apparition de formes pharmacorésistantes de la maladie, notamment de la TB-MR.

Des accompagnateurs de
traitement discutent avec
des patients devant un
dispensaire



Lung Health Image Library

- **Un approvisionnement ininterrompu en médicaments de qualité contrôlée**, grâce à des systèmes fiables d'acquisition et de distribution des médicaments. Les autorités sanitaires achètent les médicaments antituberculeux au prix le plus avantageux. Cependant, les services généraux de santé peuvent éprouver des difficultés à planifier et à maintenir les stocks de médicaments à tous les niveaux du traitement. Or lorsque la stratégie DOTS est mise en œuvre, un système précis d'enregistrement et de notification fournit les informations nécessaires pour planifier et maintenir des stocks de médicaments adéquats, comme le nombre de cas signalés l'année précédente dans les diverses catégories de traitement, le schéma thérapeutique standard utilisé et le niveau des stocks disponibles et des stocks de sécurité.
- **Un système d'enregistrement et de notification permettant d'évaluer le résultat du traitement** pour chaque patient et la performance du programme de lutte contre la tuberculose dans son ensemble. Ce système est utilisé afin d'évaluer systématiquement les progrès des patients et les résultats thérapeutiques, ainsi que la performance globale du programme. Il comprend :
 - * un registre de laboratoire qui contient la liste de tous les patients qui ont fait un frottis ;
 - * des fiches de traitement pour chaque patient indiquant en détail la prise régulière des médicaments et le suivi des examens des expectorations ;
 - * un registre des cas de tuberculose, qui recense les patients qui entament un traitement et suit leurs progrès individuels et collectifs vers la guérison.

L'analyse de cohorte est le principal outil de gestion utilisé pour évaluer l'efficacité des activités de lutte contre la tuberculose dans une zone donnée. Une cohorte de patients tuberculeux se compose de tous les cas enregistrés durant une certaine période ; l'analyse de cohorte désigne le suivi et le compte rendu systématiques d'indicateurs spécifiques de progression et de réussite du traitement. Des rapports trimestriels sur la conversion des frottis fournissent des indicateurs de performance intermédiaires, tandis que le taux de succès thérapeutique par trimestre et par année constitue un indicateur concret et ponctuel de la performance des services de santé ou des problèmes qui requièrent des mesures.

Le système d'enregistrement et de notification de la stratégie DOTS permet un suivi ciblé et personnalisé des patients dont les progrès ne sont pas satisfaisants ainsi qu'une évaluation rapide de la performance globale de chaque institution, district, région, province ou pays.

L'encadrement et la formation continue sont indispensables pour assurer la qualité des services DOTS dans l'ensemble du système de soins de santé. Comme la lutte contre la tuberculose fait partie intégrante des services de santé publique, tous les agents de soins de santé primaires devraient suivre une formation de base sur la stratégie DOTS et les mécanismes pour lutter efficacement contre la tuberculose.

La pleine participation des médecins du secteur privé est nécessaire pour diffuser plus largement la stratégie DOTS. Les médecins doivent soutenir la mise en œuvre de la stratégie et devenir des partenaires à part entière des activités de lutte contre la tuberculose.

4.1 CAUSES D'INEFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE

QUESTION

Quelles sont les principales causes d'inefficacité d'un traitement antituberculeux de première ligne ?

- a. Pas de suivi du traitement
- b. Inobservance du traitement
- c. Mauvaise organisation ou manque de moyens financiers des programmes de lutte contre la tuberculose
- d. Absence de certains médicaments
- e. Pas de TOD
- f. Non-respect du traitement pour diverses raisons

RÉPONSE

Toutes les affirmations sont correctes.

QUESTION

Parmi les causes d'inefficacité d'un traitement antituberculeux de première ligne, lesquelles peuvent provoquer l'apparition de la TB-MR ?

RÉPONSE

La tuberculose pharmacorésistante a des causes microbiennes, cliniques et programmatiques. Le tableau 1.1 ci-après résume les causes les plus courantes d'un traitement inefficace.

QUESTION

Quelles sont les principales causes d'inefficacité d'un traitement contre la TB-MR ?

- a. Pas de suivi du traitement
- b. Médicaments de mauvaise qualité
- c. Posologie incorrecte
- d. TOD insuffisant
- e. Effets secondaires des médicaments
- f. Inobservance du traitement
- g. Ignorance et manque d'informations
- h. Maladies associées, notamment le VIH

RÉPONSE

Les réponses ci-dessus sont toutes correctes et peuvent se combiner chez certains patients.

Tableau 1.1. Causes d'inefficacité du traitement

Médecins/programmes antituberculeux : schémas thérapeutiques inadaptés	Médicaments : approvisionnement/qualité inappropriés	Patients : prise de médicaments insatisfaisante
<ul style="list-style-type: none"> • Directives inappropriées • Non-respect des directives • Absence de directives • Formation insuffisante • Aucune surveillance du traitement • Programmes de lutte contre la tuberculose mal organisés ou insuffisamment financés 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité médiocre • Indisponibilité de certains médicaments • Ruptures de stock • Perturbations de la distribution et de la livraison • Mauvaises conditions de stockage • Posologie ou association inadaptée 	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvaise observance (ou TOD insuffisant) • Manque d'informations • Manque de moyens financiers (aucun traitement gratuit disponible) • Absence de moyen de transport • Effets indésirables • Obstacles d'ordre social • Mauvaise absorption • Toxicodépendance

(Adapté de : Lambregts-van Wezenbeek, C.S.B., Veen, J., « Control of drug-resistant tuberculosis », Tubercle and Lung Disease, 1995, 76:455-459)

Les insuffisances de certains programmes de lutte contre la tuberculose permettent à des pratiques cliniques inappropriées de perdurer, multipliant le nombre de cas de tuberculose pharmacorésistante dans la communauté. Par exemple :

- les pénuries de médicaments peuvent contraindre les médecins à utiliser des schémas thérapeutiques inadéquats ;
- l'utilisation de médicaments de qualité médiocre hypothèque l'efficacité des schémas thérapeutiques ;
- une supervision inadéquate du traitement entraîne une prise irrégulière de médicaments favorisant l'apparition de bacilles pharmacorésistants ;
- les politiques du programme de lutte contre la tuberculose peuvent ne pas être optimales ;
- les pratiques cliniques ne suivent pas toujours les politiques. Certains médecins privés ne travaillant pas sous l'autorité du programme de lutte contre la tuberculose peuvent avoir recours à des pratiques qui entraînent l'apparition d'un taux élevé de pharmacorésistance.

Pour éviter d'administrer involontairement aux patients des schémas thérapeutiques inadéquats, il est indispensable de pouvoir compter sur des laboratoires de qualité disposant des capacités nécessaires pour dépister les cas de TB-MR (voir module 4).

Des mesures strictes de lutte contre la transmission de la TB-MR contribuent à contenir la propagation de la maladie dans les centres de soins de santé, les prisons et d'autres institutions (voir module 15).

4.2 TB-MR PRIMAIRE ET SECONDAIRE

Une fois que les souches de TB-MR sont bien établies dans une population, un nombre croissant de patients ne pourront plus être guéris, même par des programmes de lutte contre la tuberculose bien gérés faisant appel à des chimiothérapies standardisées de courte durée. L'administration répétée d'une chimiothérapie standardisée à des patients infectés par des souches pharmacorésistantes ne fait qu'accroître la résistance aux médicaments utilisés. La transmission primaire continue de souches de TB-MR établies dans une population est également une source importante de cas de pharmacorésistance.

Antonio Tito Puma, 9 ans, a contracté une TB-MR primaire de son frère



Lung Health Image Library

5 TRAITEMENT CONTRE LA TB-MR

5.1 APPROCHE CADRE DE LA TB-MR

Afin de lutter efficacement contre la tuberculose pharmacorésistante dans le monde, l'OMS et ses partenaires recommandent de traiter la TB-MR en priorité dans le cadre de programmes DOTS élargis, regroupés sous la désignation de « *stratégie Halte à la tuberculose* ». Cette stratégie vise à renforcer la lutte contre la tuberculose, afin de prévenir l'apparition des pharmacorésistances, et sous-tend le *Plan mondial Halte à la tuberculose 2006-2015 du partenariat Halte à la tuberculose*, dont le but est de traiter 50 millions de patients et de prévenir 14 millions de décès dus à la tuberculose.

La stratégie Halte à la tuberculose continue de mettre en avant les éléments fondamentaux de la stratégie DOTS, tout en intégrant d'autres contraintes et défis de la lutte contre la tuberculose. Elle comprend six composantes principales :

1. **Poursuivre et renforcer une stratégie DOTS de qualité**
 - Obtenir un engagement politique accompagné d'un financement adéquat et durable.
 - Assurer un dépistage et des diagnostics rapides par des examens bactériologiques de qualité assurée.
 - Fournir un traitement standardisé et supervisé, accompagné d'un soutien au patient.
 - Garantir un système efficace d'approvisionnement en médicaments et de gestion pharmaceutique.
 - Suivre et évaluer la performance et l'impact.
2. **Lutter contre la co-infection tuberculose/VIH et la TB-MR, et répondre aux besoins des populations pauvres et vulnérables**
 - Intensifier la collaboration dans le domaine de la lutte contre la co-infection tuberculose/VIH.
 - Intensifier la prévention et la prise en charge de la TB-MR.
 - Répondre aux besoins des contacts de cas de tuberculose et des populations pauvres et vulnérables.



Organisation mondiale de la Santé, Département Halte à la tuberculose

3. **Contribuer au renforcement des systèmes de santé en se fondant sur les soins de santé primaires**
 - Aider à améliorer les politiques sanitaires, le développement des ressources humaines, le financement, l'approvisionnement, la fourniture de services et l'information.
 - Renforcer les mesures de lutte contre l'infection dans les services de santé, les collectivités et les foyers.
 - Améliorer les réseaux de laboratoires et mettre en œuvre l'approche pratique de la santé respiratoire (APSR).
 - Adapter les approches appliquées avec succès dans d'autres domaines et secteurs, et promouvoir les actions portant sur les déterminants sociaux de la santé.
4. **Faire participer tous les prestataires de soins de santé**
 - Associer tout l'éventail des prestataires de soins de santé – publics, bénévoles, du secteur privé et des entreprises – par des partenariats public-public et public-privé.
 - Promouvoir l'utilisation des Standards internationaux pour le traitement de la tuberculose.
5. **Donner aux patients et aux communautés les moyens d'agir grâce à des partenariats**
 - Mener des activités de sensibilisation, de communication et de mobilisation sociale.
 - Favoriser la participation de la communauté aux soins de la tuberculose, à la prévention et à la promotion de la santé.
 - Promouvoir l'utilisation de la Charte des patients pour les soins de la tuberculose.
6. **Favoriser et promouvoir la recherche**
 - Mener des recherches opérationnelles dans le cadre des programmes.
 - Promouvoir et participer à des recherches visant à mettre au point de nouvelles méthodes de diagnostic et de nouveaux médicaments et vaccins.

Les efforts axés sur le renforcement des capacités des laboratoires (en premier lieu la microscopie des frottis d'expectoration, puis les cultures et les antibiogrammes) et sur l'utilisation de médicaments de qualité garantie dans tous les programmes sont un aspect important de cette approche globale de la lutte contre la tuberculose.

Par le passé, la lutte contre la TB-MR a souvent été déconnectée du programme de lutte contre la tuberculose. Cependant, de nouvelles directives internationales encouragent l'intégration de la stratégie DOTS et de la lutte contre la TB-MR dans une approche cadre, comprenant une base de cinq composantes fondées sur les principes fondamentaux de la lutte contre la tuberculose et des options flexibles permettant une mise en œuvre adaptée à chaque pays. Les cinq composantes de base forment un tout complet, garantissant l'inclusion de tous les éléments essentiels du traitement de la TB-MR. La conception et la mise en œuvre peuvent varier d'un pays ou d'une région à l'autre, en fonction de la situation locale. Vous trouverez davantage d'informations sur ces nouvelles directives internationales sur *la page Internet de l'OMS consacrée aux publications sur la tuberculose*, de 1988 à aujourd'hui.



L'OMS a récemment mis à jour les Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes, sur la base des meilleures observations actuellement disponibles

Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402)

QUESTION

Quelles approches thérapeutiques de la TB-MR sont les plus efficaces ?

- a. Le traitement doit être adapté à la situation du pays.
- b. Une sélection adéquate des patients est essentielle.
- c. On peut tenter de répéter le traitement contre la tuberculose primaire.
- d. Il faut tenir compte des capacités dont disposent les laboratoires.
- e. La situation financière doit être prise en considération.
- f. La résistance connue de *Mycobacterium tuberculosis* doit être prise en compte.

RÉPONSE

Les réponses a), b), d), e) et f) sont correctes.

Il ne faut pas tenter de répéter le traitement contre la tuberculose primaire, car cela pourrait favoriser l'apparition de souches résistantes.

Un traitement de première ligne est fortement contre-indiqué car l'organisme sera résistant si les tests indiquent la présence d'une TB-MR.

La sélection des patients est importante et de nombreux facteurs devraient être pris en compte.

Le traitement doit être adapté à la situation du pays et nécessite souvent des associations diverses de médicaments de deuxième ligne, en fonction du type de résistance.

Aucun schéma ou plan unique ne convient à tous les pays, programmes ou agents de santé.

LE TRAITEMENT CONTRE LA TB-MR EST BIEN PLUS COMPLEXE QUE LA STRATÉGIE DOTS.

Contrairement à la stratégie, qui peut être appliquée partout, aucun schéma thérapeutique standard unique ne peut être prescrit pour tous les cas de TB-MR. Le traitement doit être adapté à la situation du pays et requiert souvent diverses associations de médicaments de deuxième ligne, en fonction du type de résistance. De nombreux agents de santé n'ont que peu, voire pas, d'expérience de ces médicaments et de leurs effets secondaires, en particulier en cas d'association de plusieurs médicaments. Aucun schéma ou plan unique n'est adapté à tous les pays, programmes ou agents de santé. Par conséquent, les médecins privés sont fortement encouragés à suivre les politiques propres à leur pays pour la prise en charge des cas de TB-MR.

Facteurs à prendre en compte dans l'approche cadre de la TB-MR :

- Prévalence et répartition des tuberculoses pharmacorésistantes
- Infrastructures existantes
- Possibilités de dépistage
- Sélection des patients à soigner
- Types de pharmacorésistances prévalents
- Capacités des laboratoires
- Ressources disponibles pour un traitement sous observation directe de longue durée
- Disponibilité des ressources humaines et financières

Il existe une vaste gamme de stratégies acceptables, mais certaines exigences essentielles doivent être satisfaites dans tous les cas si l'on veut garantir la prise en charge adéquate des cas de TB-MR et prévenir l'apparition d'une résistance aux médicaments de deuxième ligne. Le traitement contre la TB-MR devrait être pleinement intégré dans le programme de lutte contre la tuberculose du pays. Si de nombreux cas de TB-MR sont traités par le secteur privé, l'intégration peut se faire par une approche mixte public-privé.

QUESTION

Quelles sont à votre avis les composantes essentielles des stratégies de lutte contre la TB-MR ?

RÉPONSE

Comme la stratégie DOTS, les stratégies de lutte contre la TB-MR s'articulent autour de cinq composantes, car les principes de base sont les mêmes et permettent la pleine intégration des programmes :

- engagement durable du gouvernement ;
- diagnostic précis et rapide, grâce à des cultures et à des antibiogrammes de qualité garantie ;
- traitement adéquat ayant recours à des médicaments de deuxième ligne sous supervision stricte ;
- approvisionnement ininterrompu en médicaments de deuxième ligne de qualité garantie ;
- système normalisé d'enregistrement et de notification.

L'engagement du gouvernement est essentiel pour mettre en place et maintenir les quatre autres composantes. Chacune d'entre elles suppose des opérations plus complexes et plus coûteuses que celles mises en œuvre pour la stratégie DOTS. Cependant, l'ajout d'une composante relative à la TB-MR à un programme DOTS renforce généralement les résultats du programme de lutte contre la tuberculose existant.

5.2.1 Engagement durable du gouvernement

L'engagement durable du gouvernement est crucial. Il suppose à la fois un investissement et un encadrement à long terme, de façon à garantir un environnement approprié pour le traitement de la TB-MR. Il devrait comprendre :

- une infrastructure adéquate ;
- la formation et la fidélisation de ressources humaines ;
- la coopération interinstitutionnelle ;
- l'adoption des lois nécessaires ;
- des politiques de lutte contre la tuberculose permettant une mise en œuvre rationnelle des traitements contre la TB-MR, tout en renforçant le programme DOTS pour prévenir l'émergence de la TB-MR ;
- un accès plus facile à des médicaments de deuxième ligne de qualité garantie.

Bien qu'un budget adéquat soit nécessaire, l'engagement du gouvernement ne doit pas se limiter au soutien économique. Il doit également se traduire par des infrastructures appropriées comprenant des installations et des ressources humaines qualifiées. La coordination des différents aspects des programmes/organisations de santé publics et privés est essentielle pour la mise en œuvre réussie d'un programme de lutte contre la TB-MR. La formation adéquate et la fidélisation du personnel médical et de santé publique dépendent de la planification et du soutien à long terme du gouvernement.



South African Medical Research Council

5.2.2 Diagnostic de la TB-MR à l'aide de cultures et d'antibiogrammes

QUESTION

Quels facteurs sont importants pour le diagnostic de la TB-MR ?

- a. Un diagnostic rapide
- b. Des cultures et des antibiogrammes de qualité garantie
- c. Un contrôle interne de la qualité et un système externe d'assurance de la qualité
- d. Un lien avec un laboratoire de référence reconnu chargé des essais d'aptitude
- e. La positivité des frottis d'expectoration à la tuberculose

RÉPONSE

Les réponses a), b), c) et d) sont correctes.

Il ne faut pas se fier à un frottis d'expectoration apparemment positif à la tuberculose, car la présence de bacilles tuberculeux n'est pas nécessairement le signe d'une infection active.

Un diagnostic précis et rapide est à la base d'un programme efficace de lutte contre la TB-MR (voir module 4).

Pour pouvoir traiter efficacement la TB-MR, il faut d'abord la diagnostiquer correctement. Il est indispensable de pouvoir réaliser des cultures et des antibiogrammes de qualité garantie. Des cultures non viables ou contaminées et des résultats d'antibiogramme peu fiables peuvent avoir de graves conséquences à la fois pour les patients et pour le programme de lutte contre la tuberculose dans son ensemble. Il convient donc de mettre en place un contrôle interne de la qualité et un système externe d'assurance de la qualité, notamment un lien avec un laboratoire de référence reconnu ou un des laboratoires supranationaux de référence de l'OMS qui se chargera des essais d'aptitude.

Dans les régions où la TB-UR menace les efforts de lutte contre la tuberculose, les laboratoires devront acquérir les compétences nécessaires pour effectuer des antibiogrammes sur les agents injectables de deuxième ligne et sur une fluoroquinolone afin de pouvoir diagnostiquer la TB-UR.



Une infirmière collecte des échantillons d'expectoration, Lima, Pérou. Un diagnostic correct est essentiel à la lutte contre la TB-MR.

HELP Design Group

5.2.3 Stratégies de traitement appropriées utilisant des médicaments antituberculeux de deuxième ligne

QUESTION

Nommez les stratégies de traitement appropriées pour l'utilisation de médicaments antituberculeux de deuxième ligne.

- Données de surveillance de la pharmacorésistance représentatives de groupes locaux bien définis de patients tuberculeux
- Disponibilité d'une gamme spécifique de médicaments de deuxième ligne
- Possibilité d'effectuer des antibiogrammes pour les médicaments de première ligne et certains antituberculeux de deuxième ligne
- Cartographie de la migration des cas de TB-MR diagnostiqués
- Disponibilité des lits d'hôpital, avec des mesures adéquates de prévention de la transmission nosocomiale
- Présence de personnel qualifié dans les hôpitaux et les dispensaires

RÉPONSE

Les réponses a), b), c) et f) sont correctes.

Il serait impossible de suivre les déplacements des patients diagnostiqués.

Les patients n'ont souvent pas d'adresse permanente et il n'est pas toujours possible de communiquer avec eux par des moyens efficaces.

Une stratégie de traitement appropriée comprend :

- une approche rationnelle de la conception d'un schéma thérapeutique optimal ;
- des méthodes permettant d'administrer ce traitement sous observation directe ;
- un plan de suivi et de prise en charge des effets indésirables des médicaments.

La conception d'un schéma thérapeutique optimal requiert des compétences professionnelles pour prendre simultanément en compte divers facteurs, notamment :

- des données de surveillance de la résistance aux médicaments représentatives de groupes locaux bien définis de patients tuberculeux, distinguant les types de sensibilité et la prévalence de la pharmacorésistance parmi les nouveaux cas, ainsi que les différents types de retraitement ;
- les antécédents d'utilisation de médicaments antituberculeux dans le pays et chez le patient concerné ;
- la disponibilité d'une gamme spécifique de médicaments de deuxième ligne ;
- la possibilité d'effectuer des antibiogrammes pour les médicaments de première ligne et certains antituberculeux de deuxième ligne ;
- des options fiables permettant d'administrer un traitement pendant une période pouvant aller jusqu'à deux ans, y compris un TOD ;
- des plans et des protocoles de prise en charge des cas de co-infection TB-MR/VIH ;
- la mise en place de mesures adéquates de lutte contre l'infection.

Dans certains pays, l'application d'un schéma thérapeutique standardisé pour certains groupes de patients peut être plus approprié qu'un schéma personnalisé, et vice-versa dans d'autres (voir le module 5 pour plus d'informations sur les stratégies de traitement).

Plusieurs facteurs autres que la gravité de la maladie entrent en ligne de compte pour déterminer s'il convient de choisir l'hospitalisation ou le traitement ambulatoire, notamment :

- la disponibilité de lits d'hôpital avec des mesures adéquates permettant d'éviter la transmission nosocomiale ;
- la présence de personnel qualifié dans les hôpitaux et les dispensaires pour administrer les traitements et prendre en charge les effets indésirables des médicaments ;
- la disponibilité d'un réseau de soutien social afin de faciliter l'observance du traitement et détecter la présence d'autres problèmes médicaux ou sociaux chez les patients.

Un approvisionnement sûr en médicaments de deuxième ligne de qualité est vital pour le traitement de la TB-MR



HELP Design Group

5.2.4 Approvisionnement ininterrompu en médicaments de qualité garantie

La gestion des médicaments contre la TB-MR est complexe, en particulier lorsque des schémas thérapeutiques personnalisés sont administrés. Les effets indésirables, les retards dans l'obtention des résultats des antibiogrammes, et les réactions insatisfaisantes au traitement entraînent souvent des changements de médicaments. De plus, la plupart des médicaments de deuxième ligne ont une durée de vie très courte, la production mondiale de médicaments de qualité garantie est limitée, et l'enregistrement des médicaments peut être un processus long et coûteux qui n'est pas attrayant pour les entreprises pharmaceutiques. Le processus d'acquisition doit débiter au moins six mois avant la date d'utilisation prévue, et les besoins anticipés en médicaments doivent être estimés aussi précisément que possible. Seuls des médicaments de deuxième ligne de qualité garantie doivent être utilisés.

5.2.5 Système d'enregistrement et de notification conçu pour la TB-MR

Les spécificités d'un programme de lutte contre la TB-MR requièrent un système comprenant des catégories répondant à des définitions différentes pour l'enregistrement des patients, les résultats des cultures et des antibiogrammes, et le suivi du traitement et de la réaction au traitement pendant 24 mois. L'analyse de cohorte des cas de TB-MR prend en compte des indicateurs intermédiaires et le résultat du traitement après deux ans ou plus, ainsi que les résultats des traitements ventilés en fonction du schéma thérapeutique et du résultat de l'antibiogramme. Les catégories d'enregistrement des patients et les définitions des résultats de traitement pour la TB-MR ont été recommandées par l'OMS (voir module 3). Elles devraient être utilisées pour effectuer des analyses de cohorte dans le cadre de la stratégie de lutte contre la TB-MR. Le système d'enregistrement et de notification (voir module 6) est essentiel pour évaluer la performance du programme et l'efficacité du traitement.

LES CINQ COMPOSANTES DE LA STRATÉGIE DE LUTTE CONTRE LA TB-MR

1. Engagement politique durable
 - Investissement à long terme en personnel et en ressources
 - Coordination des efforts entre les communautés, les gouvernements locaux et les organisations internationales
 - Bon fonctionnement du programme DOTS
 - Prise en compte des facteurs entraînant l'apparition de la TB-MR
2. Diagnostic de la TB-MR à l'aide de cultures et d'antibiogrammes de qualité garantie
 - Triage adéquat des patients avant de les soumettre aux antibiogrammes et au programme de lutte contre la TB-MR
 - Relation avec un laboratoire supranational de référence
3. Stratégies de traitement appropriées utilisant des médicaments de deuxième ligne dans des conditions de prise en charge adéquates
 - Conception rationnelle du traitement, fondée sur des faits
 - Suivi et prise en charge des effets indésirables des médicaments
 - Ressources humaines compétentes
4. Approvisionnement ininterrompu en médicaments de deuxième ligne de qualité garantie
5. Système d'enregistrement et de notification conçu pour les programmes de lutte contre la TB-MR permettant un suivi des performances et une évaluation du résultat thérapeutique



L'éducation des patients est un aspect essentiel de la prise en charge de la TB-MR

HELP Design Group

5.3 ÉLÉMENTS INDISPENSABLES DES PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LA TB-MR

5.3.1 *Engagement politique*

QUESTION

Quels acteurs de la sphère publique et privée doivent contribuer à un programme de prévention et de traitement de la TB-MR pour qu'il soit efficace ?

- a. Les départements de la Santé des gouvernements régionaux
- b. L'industrie pharmaceutique
- c. Les ministères du gouvernement
- d. Les instituts universitaires et de recherche
- e. Les dispensaires municipaux et régionaux
- f. Les praticiens privés

RÉPONSE

Toutes les réponses ci-dessus sont correctes.

Un engagement et un encadrement durables de la part des pouvoirs publics sont à la base de tout programme solide de lutte contre la tuberculose. L'engagement du gouvernement doit s'exprimer à tous les stades du processus d'intervention sanitaire, de la planification et la mise en œuvre au suivi et à l'évaluation. Ce soutien politique doit être sollicité par les intervenants clés auprès de diverses autorités, notamment :

- les ministères du gouvernement ;
- les départements régionaux chargés de la lutte contre la tuberculose ;
- les organisations non gouvernementales (ONG) ;
- le secteur privé ;
- l'industrie pharmaceutique ;
- les instituts universitaires et de recherche ;
- les associations médicales professionnelles ;
- la communauté des donateurs.

L'engagement se présente sous forme de :

- ressources financières et humaines ;
- formations ;
- documents juridiques et réglementaires ;
- infrastructures ;
- coordination de toutes les parties prenantes.

5.3.2 *Soutien économique suffisant*

Le budget du programme de lutte contre la tuberculose doit être suffisant pour constituer et fidéliser une main-d'œuvre adéquate ayant un intérêt et des connaissances en matière de TB-MR, sans pour autant affaiblir les ressources humaines du reste du programme de lutte contre la tuberculose.

Il convient également de fournir les ressources financières nécessaires pour soutenir le cadre de la lutte contre la TB-MR.

Le patient ne doit pas rencontrer d'obstacles financiers pour recevoir des soins appropriés contre la TB-MR.

Les programmes de lutte contre la tuberculose ont besoin de médecins, de gestionnaires, d'infirmiers, d'ingénieurs, de microbiologistes, de spécialistes des technologies de l'information, de pharmaciens et d'autres spécialistes ayant des compétences en matière de prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante.

5.3.3 Exigences réglementaires et opérationnelles

Avant de se lancer dans un programme de lutte contre la TB-MR, les autorités nationales et régionales doivent élaborer les politiques qui serviront de base à tout soutien d'ordre juridique, administratif et technique qui sera ensuite nécessaire au lancement, à la mise en œuvre et au suivi du programme de lutte contre la TB-MR.

Les documents réglementaires doivent traiter des modalités d'intégration du programme dans le programme DOTS de base. Voici quelques exemples d'utilisation de documents réglementaires et opérationnels qui peuvent être utiles :

- Une **législation** peut être élaborée pour garantir un enregistrement, une disponibilité, une utilisation et une distribution convenables des médicaments de deuxième ligne.
- Un **comité directeur** ou un comité d'experts peut être créé au niveau local et se réunir périodiquement pour discuter de cas individuels et gérer les problèmes du programme.
- Un **protocole d'accord** définissant les responsabilités et les modalités de financement est souvent nécessaire si de multiples organisations sont associées au programme. Lorsque les programmes de prise en charge de la TB-MR font intervenir plusieurs ministères ou départements, par exemple le système carcéral ou le système de sécurité sociale, un accord interministériel ou interdépartemental devrait être conclu, codifiant le mécanisme d'intégration des services de lutte contre la tuberculose entre toutes les autorités.
- Un **manuel de mise en œuvre du programme** peut être utile à la diffusion des protocoles opérationnels et cliniques afin d'assurer une bonne cohérence. Il doit être officiellement approuvé par les autorités compétentes. Le manuel ne décrira pas seulement les schémas thérapeutiques ; il définira aussi les responsabilités des différents prestataires de soins de santé et les ressources humaines qui seront nécessaires. Il décrira précisément les modalités de diagnostic, d'enregistrement, de notification, de traitement et de suivi des patients, ainsi que celles de suivi et d'évaluation du programme.



Des membres du Centre de formation et d'information sur le sida jouent une scène illustrant les symptômes et le traitement de la tuberculose lors de la Journée mondiale de la tuberculose à Port Elizabeth, Afrique du Sud

Lung Health Image Library

5.3.4 Coordination

Tandis que les organisations et les gouvernements de diverses régions du monde s'engagent dans des programmes de lutte contre la TB-MR, il est crucial d'assurer une bonne coordination des activités à tous les niveaux. Parmi les principales parties prenantes et organisations concernées figurent :

- **Le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT)** : ce programme est l'organe central de coordination des activités prévues dans le cadre stratégique. L'engagement des ressources nécessaires, en particulier pour la mise sur pied d'une solide équipe centrale de gestion, garantit que tous les aspects sont en place, depuis l'acquisition des médicaments antituberculeux de deuxième ligne à la mise en œuvre et au suivi adéquats du programme de lutte contre la TB-MR. Au besoin, le PNT peut conclure des partenariats avec le secteur privé.
- **Le système de santé local** : les programmes de lutte contre la TB-MR devraient être adaptés aux infrastructures locales. La structure organisationnelle exacte du programme peut fortement varier d'un environnement à l'autre, en fonction de la façon dont les soins de santé locaux sont dispensés. Les transferts entre les hôpitaux et les services ambulatoires ou entre centres de TOD requiert un grand soin, une planification préalable et une bonne communication. Étant donné la nature des soins requis pour le traitement de la TB-MR, on fait souvent appel à une équipe d'agents de santé comprenant des médecins, du personnel infirmier et des travailleurs sociaux.
- **Le niveau communautaire** : la participation de la communauté et la communication avec les chefs communautaires peuvent grandement faciliter la mise en œuvre des programmes de lutte contre la TB-MR et satisfaire des besoins auxquels les services médicaux ne peuvent pas répondre seuls. L'éducation, la participation et l'organisation de la communauté en matière de lutte contre la tuberculose peut favoriser un sentiment d'appropriation communautaire des programmes de lutte contre la tuberculose et réduire la stigmatisation liée à cette maladie. Dans certains cas, les communautés ont aidé à répondre provisoirement aux besoins des patients, en leur fournissant notamment un TOD, de la nourriture ou un logement. Des agents de santé communautaires adéquatement rémunérés et bien formés jouent souvent un rôle crucial dans les soins ambulatoires et le traitement des cas de TB-MR.
- **Coordination avec les prisons** : dans certains pays, la transmission de la maladie dans les prisons est une source importante de propagation de la TB-MR, et les mesures de lutte contre l'infection peuvent considérablement réduire son incidence. Dans de nombreux cas, les internés et les détenus sont libérés avant d'avoir terminé leur traitement. Une coordination et un dialogue étroits avec le programme civil de lutte contre la tuberculose, une planification préalable, un soutien social ciblé et des procédures spécifiques pour le transfert des soins contribueront à garantir que le patient mène son traitement à terme.
- **Les associations professionnelles et le secteur public** : dans certains pays, les praticiens privés prennent en charge la plupart des cas de TB-MR. Dans ces circonstances, il est important d'associer le secteur privé à la conception et aux aspects techniques du programme. De nombreux programmes de type « partenariat public-privé » (PPP) ont fait preuve d'une coordination efficace et mutuellement bénéfique. Dans les systèmes de type PPP, les transferts de patients et d'informations s'opèrent dans les deux sens. Par exemple, il est possible que les prestataires de soins privés soient rémunérés de façon équitable par des systèmes négociés de remboursement, et que le système de santé publique assure l'administration du TOD dans un dispensaire ou dans la communauté et l'enregistrement des patients et du résultat de leur traitement. Des systèmes semblables peuvent être mis sur pied pour la TB-MR, mais ils requièrent une parfaite coordination. Le système de santé publique peut aussi s'impliquer dans la formation sur les directives nationales relatives à la prise en charge de la TB-MR, qui s'appliqueraient à tous les prestataires de soins de santé.

- **Le niveau international** : un soutien technique international, fourni par le biais de l'OMS, de laboratoires supranationaux de référence et d'autres organismes techniques, est recommandé. La collaboration entre ces entités nécessite une coordination et une communication efficaces et continues.

En résumé, les programmes de lutte contre la TB-MR requièrent :

- un soutien financier adéquat ;
- un cadre réglementaire propice ;
- des ressources humaines suffisantes ;
- des infrastructures physiques adéquates ;
- une bonne coordination.



Le programme de lutte contre la tuberculose de Cuzco dépend fortement des volontaires communautaires

Dès la phase initiale de planification, tous les aspects du programme doivent être examinés. Vu le grand nombre de composantes, aucune stratégie unique ne pourra convenir à toutes les circonstances. Une liste récapitulative destinée aux administrateurs des programmes de lutte contre la TB-MR figure à la page 20 des *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008* de l'OMS, disponibles à l'adresse suivante : http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf.

Lung Health Image Library

1. Laquelle des affirmations suivantes décrit un traitement sous observation directe (TOD) ?

- a) Le patient reçoit une réserve mensuelle de médicaments pour automédication.
- b) Un agent de santé remplit la fiche de traitement du patient.
- c) Un agent de santé compte les comprimés qui restent dans les flacons de médicaments.
- d) Un agent de santé calcule le nombre de doses prises.
- e) Une personne observe le patient ingérer chaque jour les médicaments prescrits.

2. La pharmacorésistance de la tuberculose est causée par :

- a) Une mutation bactérienne continue.
- b) La pression sélective de mutants naturellement pharmacorésistants.
- c) Les traitements préventifs.
- d) Le métabolisme inactif des médicaments dans les cavernes formées par la tuberculose.
- e) Une activité inefficace des macrophages.

3. Un patient atteint de TB-MR est :

- a) Un patient tuberculeux qui ne réagit pas au traitement.
- b) Un patient tuberculeux chez qui le traitement a échoué.
- c) Un patient tuberculeux ayant une résistance confirmée à plus d'un médicament.
- d) Un patient tuberculeux ayant une résistance confirmée à l'isoniazide et à la rifampicine.
- e) Un patient tuberculeux en contact étroit avec un cas connu de TB-MR.

4. La principale cause de l'apparition d'une résistance acquise et de la TB-MR est :

- a) Le statut immunitaire du patient.
- b) Le traitement préventif.
- c) Un traitement antituberculeux inadéquat.
- d) La transmission de souches de TB-MR.
- e) Le BCG.

RÉPONSES

- 1: e
- 2: b
- 3: d
- 4: c

MODULE 2

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- définir les termes essentiels ;
- décrire l'épidémiologie mondiale de la TB-MR ;
- comprendre l'impact épidémiologique de la TB-MR ;
- définir les facteurs de risque de la TB-MR.

2 INTRODUCTION

En médecine, le terme **TB-MR** a une définition très précise. Une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine est qualifiée de TB-MR, qu'elle présente ou non une résistance à d'autres médicaments. L'isoniazide et la rifampicine sont les deux médicaments antituberculeux disponibles les plus puissants.

La **tuberculose ultrarésistante (TB-UR)** se définit comme une TB-MR qui résiste en plus à une fluoroquinolone, quelle qu'elle soit, et à au moins un des trois agents injectables de deuxième ligne (capréomycine, kanamycine et amikacine).

Quatre différentes catégories de pharmacorésistance ont été définies :

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

L'**épidémiologie de la TB-MR** est l'étude de la propagation de la TB-MR et des facteurs qui déterminent la propagation de la maladie dans les populations humaines. L'épidémiologie est aussi la science de base de la médecine préventive et de la santé publique.

Le cadre épidémiologique permettant de comprendre la dynamique de la TB-MR dans une communauté est fondé sur trois types d'épidémiologies :

- l'**épidémiologie analytique** (aussi appelée **épidémiologie étiologique**), qui vise à distinguer et à identifier les facteurs qui augmentent le risque d'infection et favorisent l'apparition de la maladie ;
- l'**épidémiologie descriptive**, qui définit la fréquence et la répartition de l'infection, de la maladie et des décès liés à la TB-MR au sein de différentes populations ;
- l'**épidémiologie prédictive**, qui utilise des techniques de modélisation pour prévoir l'évolution probable d'une épidémie de TB-MR dans une communauté donnée, sur la base d'observations historiques.

3 DÉFINITIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

QUESTION

Quelle est la différence entre les groupes de cas de TB-MR « infectés » et « infectieux » ?

RÉPONSE

Groupe infecté :

Toutes les personnes infectées par des souches multirésistantes de *M. tuberculosis* chez qui la maladie risque d'apparaître par la suite.

Groupe infectieux :

Personnes qui excrètent activement des souches multirésistantes de *M. tuberculosis* et en infectent ainsi d'autres. (Il s'agit généralement de cas à frottis positif, mais ils peuvent aussi être à frottis négatif et à culture positive.)

MORBIDITÉ

Généralement mesurée par l'**incidence** ou la **prévalence** de la maladie dans une population donnée.

PRÉVALENCE

Nombre de cas de TB-MR, nouveaux et anciens, présents à un moment donné dans une population définie. La prévalence s'exprime généralement en pour cent (%) ou par le nombre de cas sur 100 000 personnes.

La prévalence de la TB-MR ne peut être déterminée avec précision que par des enquêtes compliquées et coûteuses menées auprès de la population. La prévalence de la TB-MR dans un pays ou une région donnée est en grande partie déterminée par la qualité des chimiothérapies et du programme de traitement contre la tuberculose ; elle peut en outre s'accroître du fait des conditions qui règnent dans le pays, comme une malnutrition généralisée, la pauvreté et le VIH. Dans les pays où il n'existe pas de traitement adéquat contre la TB-MR, sa prévalence peut être deux à trois fois plus élevée que l'incidence annuelle.

INCIDENCE

Nombre de **nouveaux cas** de TB-MR diagnostiqués au cours d'une année. L'incidence s'exprime par la proportion de cas dans la population moyenne ou par un taux normalisé pour 100 000 personnes.

L'incidence réelle est presque impossible à déterminer, car elle est directement liée au dépistage et à la notification des cas. En raison des limites des systèmes de dépistage et de notification, l'incidence est souvent qualifiée de « déclarée » ou d'« estimée » ; elle est alors calculée sur la base de modèles épidémiologiques utilisant la mortalité, la prévalence et le risque d'infection.

MORTALITÉ

Nombre de décès dus à la TB-MR dans une population au cours d'une année, généralement exprimé par un taux pour 100 000 personnes.

TAUX DE LÉTALITÉ

Proportion des cas de TB-MR qui décèdent de la maladie durant une période donnée, généralement une année.

TUBERCULOSE PHARMACORÉSISTANTE

Maladie (généralement pulmonaire) causée par une souche de *M. tuberculosis* résistante à un ou à plusieurs médicaments antituberculeux.

QUESTION

Les antécédents de traitement antituberculeux jouent-ils un rôle dans l'apparition de la pharmacorésistance ?

RÉPONSE

La pharmacorésistance est classifiée comme suit, en fonction des antécédents de traitement antituberculeux :

- **La résistance chez les nouveaux cas** (auparavant appelée « résistance primaire ») est la résistance observée dans les cultures d'expectoration de patients qui n'ont jamais suivi de traitement contre la tuberculose ou de patients qui ont suivi un traitement antituberculeux pendant moins d'un mois.
- La résistance chez les nouveaux cas permet de mesurer le **degré de transmission** des souches de *M. tuberculosis*.

- **La résistance chez les patients déjà traités** (auparavant appelée « résistance acquise ») est la résistance observée dans les cultures de patients ayant déjà suivi un ou plusieurs traitements antituberculeux de plus d'un mois. Les patients déjà traités sont souvent appelés « cas de retraitement ».

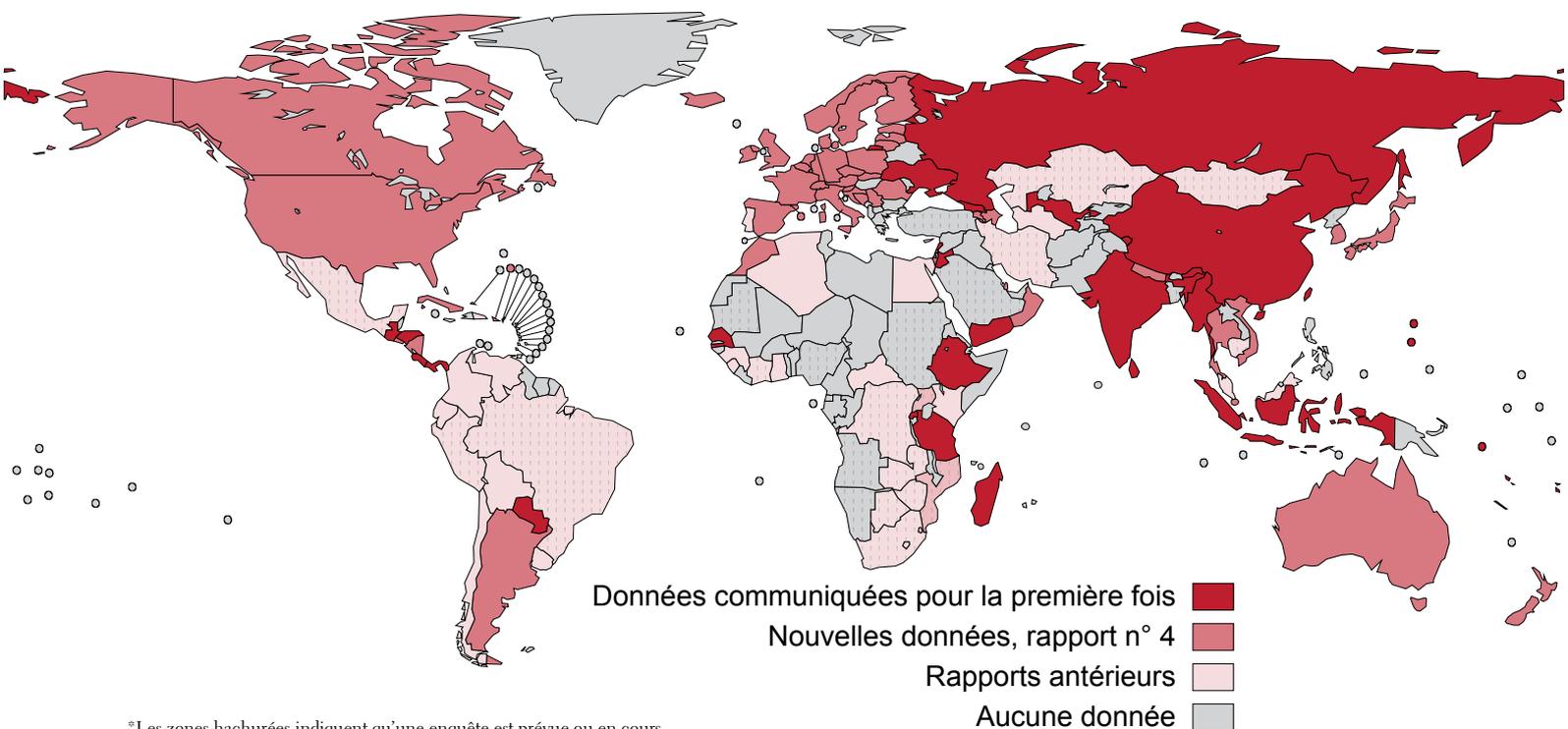
Le degré de résistance parmi les cas de retraitement est toujours plus élevé que chez les nouveaux patients ; il permet de déterminer dans quelle mesure les patients ont été traités de manière appropriée, c'est-à-dire la **qualité du programme de lutte contre la tuberculose**.

Les adjectifs « primaire » et « acquise » ne sont plus utilisés dans la terminologie épidémiologique, car il n'est pas toujours possible de déterminer la cause exacte de la pharmacorésistance. Les patients peuvent être qualifiés à tort de cas de résistance primaire s'ils omettent de mentionner un précédent traitement antituberculeux, tandis qu'il se peut que le traitement échoue chez certains patients (qui sont donc considérés comme ayant une « résistance acquise ») parce que la souche était résistante au départ et non parce qu'elle l'est devenue durant le traitement.

Par exemple, les cas chroniques de tuberculose (définis par l'OMS comme les cas de tuberculose ayant résisté à un retraitement supervisé) sont souvent atteints de TB-MR. Cependant, il n'existe aucun moyen de savoir si un cas chronique de tuberculose est atteint de tuberculose acquise ou primaire, à moins qu'un antibiogramme ait été effectué sur la souche au début du traitement du patient et que l'acquisition d'une résistance ait ainsi été observée.

Couverture mondiale du projet 1994-2007

*Couverture infranationale en Inde, en Chine, en Russie et en Indonésie.



4. AMPLEUR DU PROBLÈME DE LA TB-MR DANS LE MONDE

L'épidémiologie de la TB-MR est compliquée par le fait que la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, contrairement à ce qui se passe pour de nombreuses autres maladies infectieuses, ne provoque des maladies que chez une minorité de patients infectés et peut être réactivée toute la vie après l'infection. L'incidence de la TB-MR varie considérablement d'une population et d'une région à l'autre. La plupart de ces différences peuvent être attribuées à la variation sous-jacente de la prévalence de l'infection. Cependant, les raisons profondes d'une augmentation de l'incidence sont très souvent difficiles à cerner. L'épidémiologie descriptive peut alors s'avérer utile pour identifier les populations et les groupes vulnérables exigeant une attention particulière et affecter judicieusement les maigres ressources disponibles.

La forte hausse du nombre de cas de TB-MR déclarés dans différentes régions du monde représente une menace sans précédent pour la santé publique. Au début, les efforts visant à définir précisément l'ampleur de la pharmacorésistance étaient entravés par des problèmes liés à la méthodologie des laboratoires et aux méthodes épidémiologiques. L'OMS et l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICR) ont ainsi lancé en 1994 le Projet mondial sur la surveillance de la résistance aux médicaments, dans le but de déterminer, à l'aide de méthodes normalisées, le degré de résistance aux antituberculeux de première ligne (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol) dans des populations représentatives à l'échelon national. L'accent est mis sur les méthodes épidémiologiques afin de garantir la représentativité des patients et sur la distinction entre nouveaux cas et retraitements (pour plus d'informations, voir la publication *Guidelines for the surveillance of drug resistance in tuberculosis* de l'OMS). Dans le même temps, un réseau de laboratoires supranationaux de référence (LSR) a été créé pour fournir une garantie de qualité grâce à la validation des données sur la pharmacosensibilité. Vous trouverez la liste et les coordonnées des 20 LSR dans le monde sur le site Internet de l'OMS.

La meilleure référence en matière d'épidémiologie mondiale de la TB-MR est la série de monographies sur la surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux publiée par l'OMS et l'UICR. En 2007, l'enquête mondiale avait fait l'objet de quatre rapports, tous disponibles en ligne (en anglais) :

- Premier rapport 1994-1996
- Deuxième rapport 1996-1999
- Troisième rapport 1999-2002
- Quatrième rapport 2002-2007

Au total, l'enquête a couvert 116 pays ou parties de pays, et les isolats de plus de 250 000 patients ont été analysés entre 1994 et 2007. Quarante-sept pays ont participé à plus d'une enquête, ce qui a permis de dégager des tendances de la résistance aux médicaments.

L'une des principales préoccupations est que dans de nombreuses régions du monde où la charge de la tuberculose est élevée, notamment la majeure partie de la Chine, de l'Inde, de l'ex-Union soviétique, du Nigéria et de l'Indonésie, l'ampleur de la pharmacorésistance n'est pas connue. Ces lacunes doivent être comblées si l'on veut connaître l'ampleur réelle du problème. Cela dit, les résultats obtenus dans la moitié des pays du monde confirment que la TB-MR est un problème majeur dans de nombreux pays.

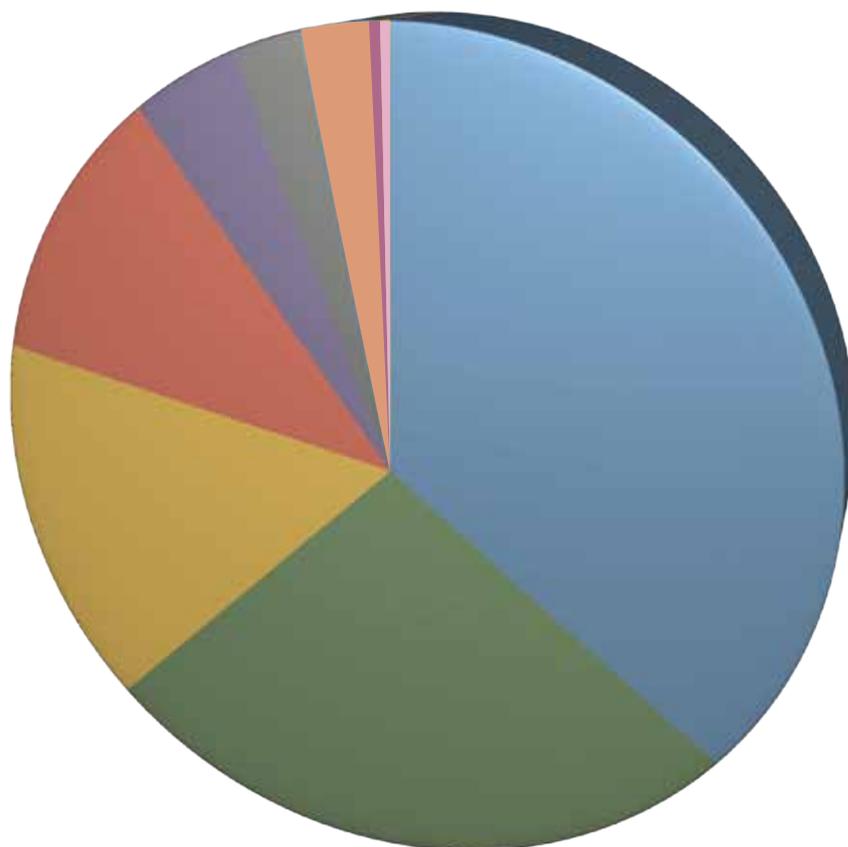
Les résultats des enquêtes de l'OMS ont montré que le problème de la TB-MR est universel ; la Chine, l'Inde et la Fédération de Russie compteraient le plus grand nombre de cas de TB-MR.

- Chez les nouveaux patients, la prévalence moyenne de la TB-MR est de 2,9%, selon le dernier rapport de l'OMS (2007).
- Chez les patients déjà traités contre la tuberculose, la prévalence moyenne de la TB-MR s'élève à 15,3%.

Le quatrième rapport de l'OMS, intitulé *Anti-tuberculosis drug resistance in the world* (en anglais) présente la répartition géographique de la TB-MR dans le monde. Il montre que de nombreuses régions sont frappées de manière endémique et épidémique par la TB-MR, parfois à un taux préoccupant.

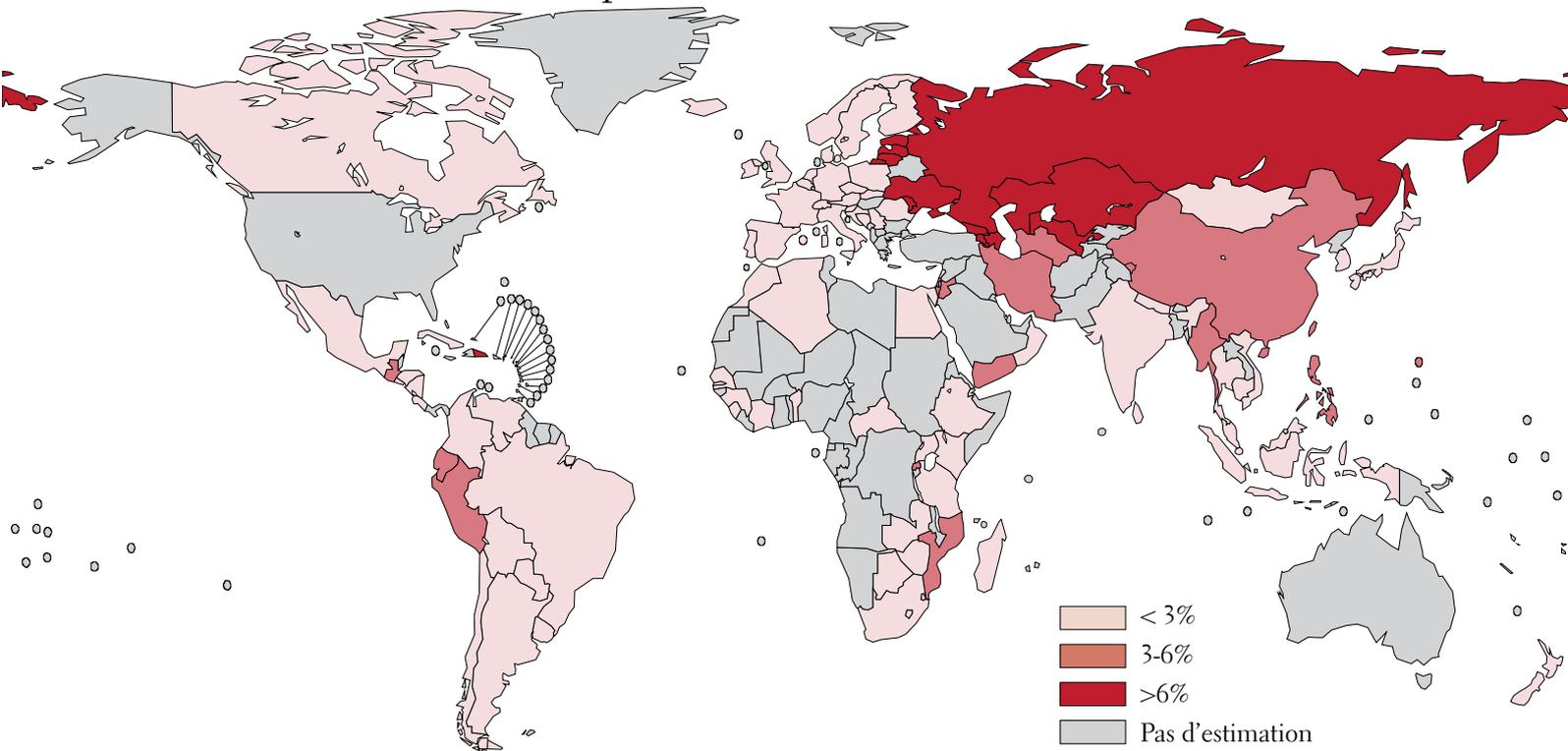
L'OMS estime que l'incidence de la TB-MR (nouveaux cas et retraitements) en 2003 dans le monde était de 424 000 cas (fiabilité de 95%, fourchette comprise entre 297 000 et 639 000). Les sujets atteints de TB-MR vivent souvent plusieurs années avant de succomber à la maladie. Par conséquent, la prévalence de la TB-MR peut être trois fois plus élevée que son incidence, ce qui suggère que le nombre effectif de cas de TB-MR dans le monde aujourd'hui pourrait approcher voire dépasser le **million**.

Tous les cas de TB-MR par région (2003)

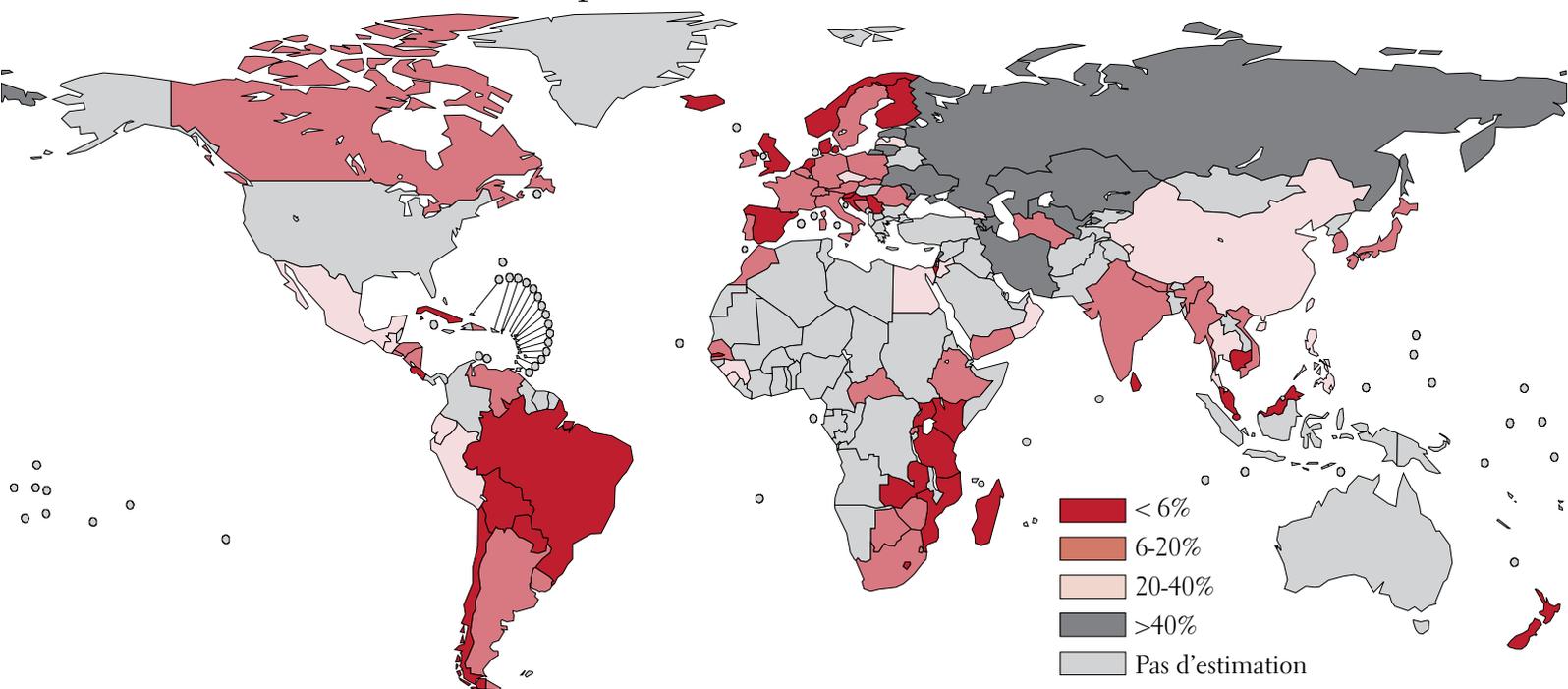


152 018	● Pacifique occidental
114 967	● Asie du Sud-Est
65 853	● Europe de l'Est
48 141	● Afrique, forte incidence du VIH
18 330	● Méditerranée orientale
11 301	● Amérique latine
10 449	● Afrique, faible incidence du VIH
1 681	● Économies de marché établies
1 462	● Europe centrale
Charge mondiale : 424 203 cas	

Taux de TB-MR parmi les nouveaux cas 1994-2007



Taux de TB-MR parmi les cas de retraitement 1994-2007



Les frontières et noms présentés, ainsi que les appellations utilisées, sur cette carte n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillés représentent les frontières approximatives pour lesquelles il n'y a pas encore d'accord. © OMS 2006, tous droits réservés

Le poids économique et social de ce problème est déjà manifeste, le coût du traitement d'un cas de TB-MR étant **jusqu'à 100 fois supérieur** à celui d'un cas de tuberculose pharmacosensible sans complications.

De nombreux cas de TB-MR dépistés sont résistants à d'autres médicaments, en plus de la rifampicine et de l'isoniazide. Dans l'enquête mondiale, un tiers des cas de TB-MR présentaient une résistance aux quatre médicaments de première ligne testés (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol).

Depuis le début des années 90, plusieurs épidémies de TB-MR ont été signalées dans différentes régions du monde, souvent en association avec l'infection par le VIH. Dans de nombreux pays, l'expérience a montré que les patients atteints de TB-MR active non traitée peuvent infecter un grand nombre de personnes séropositives, entraînant rapidement des flambées de TB-MR avec un fort taux de mortalité. Des études épidémiologiques et génétiques ont confirmé la transmission continue de la tuberculose pharmacorésistante, et ont démontré la transmission nosocomiale de la TB-MR associée au VIH. Bien qu'il n'ait pas encore été établi que le VIH constitue un facteur de risque de TB-MR indépendant, des mesures de lutte antituberculeuse inadéquates, couplées à la progression rapide de l'épidémie du VIH, ont créé un environnement propice à la transmission de la TB-MR dans beaucoup de pays. Et il y a tout lieu de croire que le plus fort de l'épidémie de TB-MR dans le monde est encore à venir.

En 2006, les Centres de prévention et de contrôle des maladies (Centers for disease control and prevention – CDC) et l'OMS ont réalisé une étude sur la pharmacorésistance afin de déterminer l'ampleur de la résistance aux médicaments de deuxième ligne. L'enquête menée au sein du réseau de laboratoires de référence de l'OMS/UICTMR a porté sur plus de 17 000 isolats provenant de 49 pays, qui avaient tous fait l'objet d'antibiogrammes pour déterminer leur sensibilité à au moins trois classes de médicaments de deuxième ligne. Ces données ne sont pas liées à la population, car dans la plupart des pays, les antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne ne sont pas systématiques. L'enquête a montré que sur l'ensemble des isolats analysés dans les 49 pays participants, 20% étaient multirésistants et 2% ultrarésistants. Des souches de TB-UR ont été signalées dans toutes les régions du monde, et jusqu'à 19% des souches de TB-MR se sont révélées être ultrarésistantes, une proportion qui a plus que triplé dans certaines zones depuis 2000. Ces lignes directrices recommandent, quand les compétences le permettent, d'analyser tous les isolats de TB-MR pour déterminer s'ils sont résistants à une fluoroquinolone et aux agents injectables de deuxième ligne afin d'établir la proportion de TB-UR parmi les cas de TB-MR.

Bien qu'elles soient associées à un traitement antérieur, les souches pharmacorésistantes, notamment de TB-UR, sont facilement transmissibles et des épidémies ont été signalées, souvent dans des populations où la prévalence du VIH est élevée. Lors d'une épidémie de TB-UR dans le KwaZulu-Natal, la moitié des patients n'avaient jamais suivi de traitement antituberculeux. La TB-UR a un effet aggravant sur les épidémies de co-infection VIH/tuberculose puisque ces souches semblent provoquer une mortalité plus élevée et plus rapide chez les personnes séropositives. Ces souches constituent une grave menace pour la lutte mondiale contre la tuberculose, car elles sont difficiles à dépister lorsque les ressources des laboratoires et les options de traitement sont fortement limitées.

5. FACTEURS DE RISQUE DE LA TB-MR

Les rapports mondiaux de l'OMS recensent les principaux facteurs de risque suivants en ce qui concerne la TB-MR :

- des antécédents de traitement antituberculeux ;
- une exposition à des cas de TB-MR ;
- une émigration récente d'une région géographique à forte prévalence de pharmacorésistance.

Le module 3 fournit plus de détails sur les facteurs de risque de la TB-MR et les stratégies de dépistage des cas.

1. Laquelle de ces méthodes permet de déterminer la fréquence et la répartition des cas d'infection, de maladie et de décès liés à la TB-MR ?

- a) L'épidémiologie analytique.
- b) L'épidémiologie prédictive.
- c) L'épidémiologie des populations.
- d) L'épidémiologie descriptive.
- e) Les modèles épidémiologiques.

2. Choisir l'affirmation correcte parmi les propositions suivantes :

- a) D'après les estimations, la région du Pacifique occidental compte le plus grand nombre de cas de TB-MR au monde.
- b) En général, on constate un taux de TB-MR plus élevé parmi les nouveaux cas de tuberculose que parmi ceux de retraitement.
- c) De nombreux cas de TB-MR présentent également une résistance à d'autres médicaments.
- d) Toutes les propositions ci-dessus sont correctes.
- e) a) et c).

3. Vrai / faux

- () La TB-MR est répandue uniformément dans le monde.
- () L'incidence de la TB-MR est plus élevée dans les pays où la prévalence de VIH est la plus forte.
- () Les antécédents de traitement antituberculeux constituent un facteur de risque majeur pour la TB-MR.
- () La transmission de la TB-MR est facilitée par la présence de l'infection par le VIH.
- () L'incidence de la TB-MR est toujours plus faible que sa prévalence.

RÉPONSES

- 1: d
2: d
3: F,F,V,V, V.

MODULE 3

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE ET DÉFINITION DES CAS

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- identifier les groupes exposés à la TB-MR ;
- appliquer les stratégies de dépistage dans des contextes différents en termes de ressources ;
- comprendre l'utilité des définitions de cas ;
- appliquer les catégories d'enregistrement des cas et les définitions des cas ;
- comprendre le concept et le but de l'analyse de cohorte.

2 INTRODUCTION

Ce cours s'adresse à des personnes possédant déjà de bonnes connaissances générales du dépistage et du diagnostic de la tuberculose active. Pour rafraîchir ces connaissances, il est possible de consulter des ouvrages de référence sur la tuberculose, notamment les publications de l'OMS comme *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux, 3e édition*. Ce module met l'accent sur les aspects qui permettront aux professionnels de la santé de repérer les sujets tuberculeux pouvant être atteints de TB-MR.

Il n'existe pas de stratégie unique pour le dépistage des cas de TB-MR. Chaque pays doit élaborer sa propre stratégie en fonction du nombre de cas de TB-MR et des ressources à disposition.

3 GROUPES À RISQUE DE TB-MR

La prévalence de la TB-MR dans des groupes à risque spécifiques peut fortement varier d'un environnement à l'autre. Le meilleur moyen de caractériser avec précision les groupes à risque est d'utiliser des données locales. Par exemple, il peut y avoir un taux élevé de TB-MR parmi les détenus atteints de tuberculose dans un pays donné, alors que dans un autre, le risque de TB-MR sera le même pour tous les sujets tuberculeux, détenus ou non.

La plupart des programmes de lutte contre la tuberculose n'ont pas les ressources nécessaires pour effectuer des cultures et des antibiogrammes pour tous les patients tuberculeux. Ces tests peuvent être utilisés de façon sélective pour les patients à risque de TB-MR sur la base d'une anamnèse détaillée.

QUESTION

Quelles sont les caractéristiques évocatrices d'une TB-MR chez un patient atteint de tuberculose ?

- Des nausées persistantes durant le traitement antituberculeux
- Un échec du traitement antituberculeux administré dans le secteur privé
- Une utilisation antérieure d'autres médicaments qui interfèrent avec l'action des antituberculeux
- Des frottis d'expectoration positifs après 5 mois ou plus de chimiothérapie de courte durée
- La présence de plus d'un cas de tuberculose active dans le même ménage

RÉPONSE

Les réponses b), c) et d) sont correctes.

Les schémas thérapeutiques administrés dans le secteur privé peuvent être très variés. Il est essentiel de savoir exactement quels médicaments ont été utilisés, car si le traitement comprenait l'isoniazide et la rifampicine, les risques de TB-MR seront élevés. Parfois, des antituberculeux de deuxième ligne ont été administrés et cette information est importante pour mettre au point le schéma thérapeutique contre la TB-MR.

Les antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium interfèrent parfois avec l'action des antituberculeux, en particulier l'isoniazide et les fluoroquinolones.

Des frottis d'expectoration positifs après 5 mois ou plus de traitement constituent le principal indice évocateur de TB-MR chez un patient.

Les caractéristiques spécifiques suggérant un risque accru de pharmacorésistance chez un patient sont décrites dans le tableau 3.1 ci-après.

Tableau 3.1. Facteurs de risque de TB-MR

Facteur de risque	Commentaires
Échec des schémas de retraitement et cas de tuberculose chronique	Les cas de tuberculose chronique sont définis comme des cas présentant encore des frottis positifs à la fin du schéma thérapeutique de retraitement. C'est le groupe de patients qui compte la proportion la plus élevée de cas de TB-MR (souvent plus de 80 %)
Exposition à un cas connu de TB-MR	La plupart des études montrent que les contacts proches des patients atteints de TB-MR présentent un taux très élevé de TB-MR. La prise en charge des contacts des cas de tuberculose pharmacorésistante est décrite au module 13.
Échec d'une première chimiothérapie de courte durée	Situation des patients qui, bien que traités, continuent à présenter des frottis positifs après cinq mois ou plus de traitement. Tous les patients chez lesquels un schéma thérapeutique a échoué ne sont pas atteints de TB-MR et la proportion de cas de cette forme de tuberculose peut dépendre de nombreux facteurs, dont l'utilisation ou non de rifampicine pendant la phase d'entretien et l'application ou non de la stratégie DOTS sur l'ensemble du traitement.
Échec d'un traitement antituberculeux administré dans le secteur privé	Les schémas thérapeutiques antituberculeux appliqués dans le secteur privé peuvent être très variés. Il est crucial de connaître l'historique détaillé des médicaments administrés. Si l'isoniazide et la rifampicine ont tous deux été utilisés, les risques de TB-MR peuvent être élevés. Des antituberculeux de deuxième ligne pourraient avoir été utilisés, et il est important de le savoir avant de mettre au point le schéma de traitement contre la TB-MR.
Rechute ou reprise du traitement après une interruption sans échec thérapeutique récent	Les observations montrent que la plupart des cas de rechute et de reprise du traitement après une interruption ne sont pas atteints de TB-MR. Cependant, certains antécédents constituent des facteurs de risque de TB-MR plus importants, notamment la prise irrégulière de médicaments ou les rechutes rapides. Les rechutes moins de six mois après la fin du traitement affichent un taux de TB-MR égal aux échecs.
Exposition dans des établissements qui connaissent des épidémies de TB-MR ou une forte prévalence de TB-MR	Les patients qui résident souvent dans des centres d'accueil pour sans-abri, les détenus dans de nombreux pays, et le personnel soignant des dispensaires et des hôpitaux ont tendance à avoir un taux plus élevé de TB-MR.
Séjours dans des régions où la prévalence de TB-MR est élevée	Dans de nombreuses régions du monde, le taux de TB-MR parmi les nouveaux cas peut être suffisamment élevé pour justifier un dépistage systématique de la TB-MR chez tous les nouveaux cas de tuberculose.
Antécédents d'utilisation d'antituberculeux de qualité médiocre ou inconnue	La proportion de cas de TB-MR causés par l'utilisation de médicaments de mauvaise qualité n'est pas connue, mais on estime qu'elle est importante. On sait que des médicaments de mauvaise qualité sont utilisés dans de nombreux pays. Le simple fait qu'ils proviennent d'un programme national de lutte contre la tuberculose ne garantit pas une qualité adéquate. Tous les médicaments devraient être de qualité garantie.
Antécédents d'utilisation de médicaments qui interfèrent avec l'action des antituberculeux	Les antiacides qui contiennent de l'aluminium ou du magnésium interfèrent parfois avec l'action des antituberculeux, en particulier l'isoniazide et les fluoroquinolones.

Tableau 3.1. Facteurs de risque de TB-MR

Facteur de risque	Commentaires
Utilisation de médicaments qui interfèrent avec le métabolisme des antituberculeux ou l'altèrent, entraînant une baisse du niveau de sérum	Les antifongiques azolés interfèrent entre eux ; les rifamycines feront baisser le taux d'azole. De plus, le kétoconazole peut faire baisser le taux de rifampicine de 40 à 50 %.
Traitement administré dans le cadre de programmes qui fonctionnent mal (en particulier en cas de ruptures de stock récentes et/ou fréquentes)	Il s'agit en général de programmes qui ne suivent pas la stratégie DOTS, ou de programmes DOTS ayant de mauvais systèmes de gestion et de distribution des médicaments.
Comorbidités associées à des diarrhées dues à une malabsorption ou à une accélération du transit	La malabsorption peut parfois entraîner une baisse des concentrations sériques de certains médicaments et peut se produire chez des patients séronégatifs ou séropositifs.
VIH dans certains environnements	De nombreuses épidémies de TB-MR ont été signalées chez des patients séropositifs et dans certaines parties du monde où le VIH constitue un facteur de risque de TB-MR (voir module 10).

(D'après : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

La prévalence de la TB-MR dans des groupes à risque spécifiques peut fortement varier d'un environnement à l'autre.



Les endroits très fréquentés peuvent présenter un risque élevé d'épidémie de TB-MR

HELP Design Group

4 STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

Le dépistage et le traitement des patients atteints ou à risque élevé de TB-MR peuvent s'appuyer sur diverses stratégies. L'antibiogramme *in vitro* joue un rôle clé dans pratiquement toutes ces stratégies, et l'approche thérapeutique recommandée consiste à commencer le traitement contre la TB-MR dès confirmation des résultats par le laboratoire, ce qui n'est cependant pas toujours possible dans les zones où les ressources sont insuffisantes ou les capacités des laboratoires sont faibles. Il faudrait toujours veiller en priorité à ce que les programmes aient la capacité d'effectuer des antibiogrammes afin de pouvoir dépister

la TB-MR, et si ce n'est pas le cas, de faire en sorte qu'ils puissent acquérir cette capacité. Lorsque les laboratoires ne disposent pas des infrastructures et des ressources adéquates pour effectuer des antibiogrammes pour tous les cas suspects de TB-MR, il existe des stratégies pour soigner empiriquement les patients contre la TB-MR (voir les modules 5 et 6 pour des informations sur la conception des schémas thérapeutiques).

4.1 STRATÉGIES POUR LES PROGRAMMES N'AYANT PAS ACCÈS AUX ANTILOGRAMMES

QUESTION

Quelles stratégies de dépistage pourraient être adoptées en l'absence d'accès aux antibiogrammes ?

- Considérer tous les échecs de retraitement avec des médicaments de première ligne et les cas chroniques de tuberculose comme des cas de TB-MR
- Considérer tous les patients séropositifs atteints de tuberculose comme des cas de TB-MR
- Les patients chez qui le retraitement avec des médicaments de première ligne a échoué dans le cadre d'un programme DOTS bien géré sont presque toujours atteints de TB-MR et, dans la plupart des cas, peuvent commencer directement un traitement contre la TB-MR
- Les échecs des chimiothérapies de courte durée utilisant des médicaments de première ligne peuvent être considérés comme des cas de TB-MR
- Tous les détenus atteints de tuberculose devraient être considérés comme des cas de TB-MR

RÉPONSE

Les réponses a), c) et d) sont correctes.

- Les échecs de retraitement avec des médicaments de première ligne et les cas chroniques de tuberculose sont fortement exposés au risque de TB-MR.
- Les contacts proches des cas de TB-MR présentant des symptômes ont de fortes probabilités d'avoir contracté la TB-MR.
- Échec des chimiothérapies de courte durée utilisant des médicaments de première ligne : comme le taux de TB-MR dans ce groupe de patients peut fortement varier, il est préférable de rassembler des informations sur le taux de TB-MR parmi les échecs des chimiothérapies de courte durée avant de décider s'il est possible d'entamer un traitement contre la TB-MR sans effectuer d'antibiogramme.

Les programmes qui ne disposent pas de suffisamment de capacités de laboratoire ou de ressources pour effectuer des antibiogrammes pour tous les patients peuvent envisager des stratégies intégrant les patients à très haut risque de TB-MR dans le programme, sans effectuer d'antibiogramme individuel. Les trois groupes qui entrent en considération pour ces stratégies sont les suivants :

- les échecs de retraitement avec des médicaments de première ligne et les cas chroniques de tuberculose ;**
 - les contacts proches de cas de TB-MR présentant des symptômes :** des schémas sont recommandés pour ces patients. Voir le module 13 pour plus d'informations et une définition des contacts proches ;
 - les échecs des chimiothérapies utilisant des médicaments de première ligne :** comme le taux de TB-MR dans ce groupe de patients peut fortement varier, il est préférable de rassembler des informations sur le taux de TB-MR parmi les échecs des chimiothérapies de courte durée avant de décider s'il est possible d'entamer un traitement contre la TB-MR sans effectuer d'antibiogramme.

Il est peu probable que d'autres groupes, outre les trois mentionnés ci-dessus, affichent un taux de TB-MR suffisamment élevé pour justifier un traitement contre la TB-MR sans effectuer d'antibiogramme. Dans les groupes où le taux de TB-MR est faible ou modéré, il convient d'effectuer au moins un test de dépistage établissant la présence d'une TB-MR pour inclure les patients dans un programme de lutte contre la TB-MR.

4.2.1 Considérations générales

Il convient de recueillir **au moins deux** échantillons d'expectoration pour une mise en culture et de réaliser l'antibiogramme sur la meilleure culture. L'antibiogramme n'a pas besoin d'être systématiquement fait à double. Les procédures de collecte et de gestion des échantillons destinés à l'antibiogramme et aux cultures sont décrites au module 4. Celui-ci présente aussi les différentes techniques, les limites, les exigences d'assurance de qualité et d'autres questions liées aux mises en culture et aux antibiogrammes.

Il se peut que les patients avec des antécédents de traitement aient subi des antibiogrammes par le passé, mais que ceux-ci ne reflètent plus nécessairement le profil de résistance de la souche dont ils sont atteints au moment de leur intégration dans le programme de lutte contre la TB-MR. Il faudrait donc effectuer un nouvel antibiogramme chez tous les patients qui ont suivi un traitement depuis leur dernier antibiogramme.

Les cas pédiatriques requièrent un ajustement des critères de diagnostic et du traitement. Il arrive notamment que les jeunes enfants ne puissent pas produire d'échantillons d'expectation. Des mesures plus agressives, comme l'aspiration gastrique par voie nasale, peuvent alors être envisagées pour les cultures et les antibiogrammes. (Note : en raison du faible rendement de la microscopie et du traumatisme causé à l'enfant, l'aspiration gastrique ne devrait être entreprise que lorsqu'il est possible de procéder à une mise en culture. Les échantillons destinés aux cultures doivent être traités dans l'heure qui suit le prélèvement car les sucs gastriques détruisent les bactéries relativement rapidement.) Les programmes de lutte contre la TB-MR ne devraient pas exclure les enfants du traitement du simple fait qu'ils ne peuvent pas produire d'échantillons d'expectation ; les enfants atteints de tuberculose active qui vivent en contact étroit avec des cas de TB-MR peuvent commencer un traitement conçu pour soigner la TB-MR. Voir le module 13 pour plus de détails sur les tests de diagnostic et la prise en charge des enfants et des contacts de cas de TB-MR.

Les cas d'infection par le VIH requièrent également un ajustement des critères de diagnostic et des indications de traitement. Il est plus difficile de poser un diagnostic de tuberculose chez les personnes séropositives, car cette maladie peut être confondue avec d'autres infections pulmonaires ou systémiques. Les personnes infectées par le VIH sont plus susceptibles d'être atteintes de tuberculose à frottis négatif ou extrapulmonaire. Le Guide de l'OMS (*Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent : recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées*) recommande d'utiliser des algorithmes cliniques comprenant l'utilisation de radiographies thoraciques et de cultures afin d'améliorer la capacité de diagnostiquer la tuberculose chez les patients séropositifs à frottis négatif. La TB-MR et la TB-UR, si elles ne sont pas repérées, entraînent des taux de mortalité si élevés chez les patients séropositifs que de nombreux programmes pratiquent des cultures et des antibiogrammes pour tous les patients séropositifs atteints de tuberculose active. Les programmes qui n'ont pas l'équipement ou les ressources nécessaires pour soumettre tous les patients séropositifs à des tests de dépistage de la tuberculose pharmacorésistante devraient s'employer à les obtenir, en particulier si le taux de pharmacorésistance est modéré ou élevé. Certains programmes peuvent adopter une stratégie d'antibiogrammes ciblés pour les patients ayant un risque accru de tuberculose résistante ou un faible nombre de CD4 (voir module 10). Les techniques de diagnostic rapide pour les patients atteints d'une co-infection tuberculose/VIH peuvent être très utiles pour repérer rapidement ceux qui sont atteints de tuberculose pharmacorésistante (voir la page 39 de la publication *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*). En cas de prévalence de la TB-UR, les patients séropositifs atteints de TB-MR devraient être soumis à des tests de dépistage de la TB-UR en utilisant des techniques en milieu liquide ou toute autre technique rapide validée pour effectuer un antibiogramme sur les agents injectables de deuxième ligne et une fluoroquinolone (section 4.2.3 de ce module). Dans certains cas (voir aussi module 10), il sera peut-être nécessaire d'inclure empiriquement des patients séropositifs à frottis négatif dans des schémas visant à traiter la TB-MR.



South African Medical Research Council

4.2.2 Utilisation de techniques d'antibiogramme rapides

Lorsque les circonstances le permettent, il est recommandé d'utiliser un antibiogramme rapide et fiable chez les cas suspects de TB-MR. Si le test révèle une TB-MR, le patient peut commencer un traitement empirique jusqu'à ce que les résultats complets de l'antibiogramme soient disponibles. Différents types de tests rapides sont examinés au module 4. À ce jour, il n'a pas été possible d'utiliser des antibiogrammes rapides à grande échelle dans les régions pauvres en ressources. Cependant, des recherches sont en cours à l'OMS et dans d'autres institutions afin de permettre leur utilisation à vaste échelle dans ces pays.

Dans la plupart des cas, un test rapide qui n'analyse que la résistance à la rifampicine suffit pour déterminer s'il convient d'administrer au patient un traitement contre la TB-MR. Cependant, la corrélation entre la résistance à la rifampicine et la TB-MR n'est pas de 100 %.

La page 39 de la dernière version des *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes* de l'OMS, disponible en ligne, présente un algorithme d'antibiogramme rapide.

4.2.3 Utilisation d'antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne

Tous les programmes de lutte contre la TB-MR n'ont pas la capacité d'effectuer des antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne. De nombreux programmes conçoivent donc des stratégies de diagnostic et de traitement qui n'en dépendent pas. En général, les programmes recommandent des antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne une fois que le diagnostic de TB-MR a été confirmé. Certains programmes recommandent cependant d'effectuer des antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne déjà lors du premier examen en cas de forte suspicion de TB-MR et si la plupart des cas de TB-MR dans la région présentent aussi une résistance aux médicaments de deuxième ligne.

Cela permet de dépister la TB-UR et d'assurer un traitement adéquat. Les deux plus importants facteurs de risque de TB-UR sont :

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

Pour les personnes séropositives à risque de TB-UR, étant donné le risque élevé et rapide de décès lié à la co-infection TB-UR/VIH, il convient d'utiliser des techniques en milieu liquide ou d'autres techniques rapides validées pour les antibiogrammes sur les médicaments de première et de deuxième ligne.

Les modules 4, 5 et 6 fournissent davantage d'information sur l'utilisation d'antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne et la façon de les interpréter.

5 DÉFINITIONS DES CAS DE TB-MR

5.1 POURQUOI UTILISER DES DÉFINITIONS DE CAS ?

QUESTION

Quelle est l'utilité des définitions de cas de TB-MR ?

- a. Permettre l'enregistrement correct des patients et la notification épidémiologique des cas
- b. Faciliter la répartition des cas dans les catégories de traitement appropriées
- c. Faciliter l'évaluation des cas en fonction du foyer de la maladie, des résultats des examens bactériologiques et des antécédents de traitement
- d. Évaluer les nouveaux traitements contre la TB-MR
- e. Évaluer la performance du programme de lutte contre la TB-MR par des analyses de cohorte

RÉPONSE

Les réponses a), b), c) et e) sont correctes.

Les définitions de cas servent à repérer, à enregistrer et à surveiller les patients et leur traitement et permettent l'enregistrement correct des patients et la notification des cas.

Les définitions de cas sont utilisées pour faciliter l'évaluation des cas en fonction du foyer de la maladie, des résultats des examens bactériologiques et des antécédents de traitement. La résistance à la rifampicine peut être utilisée pour établir un diagnostic et estimer la probabilité de la TB-MR.

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

- permettre l'enregistrement correct des patients et la notification des cas ;
- faciliter la répartition des cas dans les catégories de traitement appropriées ;
- faciliter l'évaluation des cas en fonction du foyer de la maladie, des résultats des examens bactériologiques et des antécédents de traitement ;
- évaluer la performance du programme de lutte contre la TB-MR par des analyses de cohorte.

5.2 DÉFINITIONS

QUESTION

Lesquelles des affirmations ci-dessous décrivent la TB-MR ?

- Un cas de TB-MR est défini comme un patient atteint de tuberculose confirmée par des examens bactériologiques, dont la maladie est due à des bacilles qui montrent une résistance *in vitro* à la rifampicine et à l'isoniazide.
- La TB-MR pulmonaire est une maladie ne touchant que le parenchyme pulmonaire.
- Le foyer de la TB-MR est classifié en fonction de sa localisation pulmonaire ou extrapulmonaire.
- La TB-MR ne peut pas être diagnostiquée uniquement à l'aide de radiographies.
- La gravité de la maladie est déterminée par le statut bactériologique (frottis ou cultures positifs ou négatifs) lors du diagnostic.

RÉPONSE

Les affirmations a), b) et c) décrivent la maladie et les principes du diagnostic de la TB-MR, c'est-à-dire la résistance des bactéries tuberculeuses à la rifampicine et à l'isoniazide.

Les affirmations d) et e) traitent de questions liées au diagnostic et à la classification mais ne contribuent pas à définir la maladie, ni ne répondent à la question posée.

Un cas de TB-MR est défini comme un patient atteint de tuberculose confirmée par des examens bactériologiques, dont la maladie est due à des bacilles montrant une résistance *in vitro* à la rifampicine et à l'isoniazide.

Les définitions des cas de TB-MR sont déterminées par trois aspects :

- le foyer de la maladie ;
- la gravité de la maladie ;
- les antécédents de traitement.

Le foyer de la TB-MR est classifié en fonction de sa localisation, pulmonaire ou extrapulmonaire. La TB-MR pulmonaire est une maladie qui ne touche que le parenchyme pulmonaire, tandis que la TB-MR extrapulmonaire touche des organes autres que les poumons, par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, l'appareil uro-génital, la peau, les articulations, les os et les méninges.

Un patient atteint d'une TB-MR à la fois pulmonaire et extrapulmonaire est considéré comme un cas de TB-MR pulmonaire. La classification des cas de TB-MR extrapulmonaire à foyers multiples dépend du foyer touché par la forme la plus grave de la maladie.

La gravité de la maladie est déterminée par le statut bactériologique (frottis ou cultures positifs ou négatifs) lors du diagnostic. Les cultures et les frottis de patients chez qui une TB-MR a déjà été confirmée peuvent être négatifs au début du traitement, souvent en raison d'un délai entre la production de l'échantillon d'expectoration et le début du traitement contre la TB-MR, de l'excrétion intermittente de mycobactéries ou d'un traitement antituberculeux commencé entre-temps.

Les antécédents de traitement antituberculeux permettent de classer les cas de TB-MR dans trois catégories. Celles-ci sont essentielles pour le suivi épidémiologique de la TB-MR au niveau de la région ou du pays, et permettent de repérer les patients chez qui un schéma thérapeutique contre la TB-MR risque d'échouer. Ces catégories se réfèrent explicitement aux antécédents de traitement et ne visent pas à expliquer la raison de la pharmacorésistance.

- **Nouveau cas** : patient sans antécédents de traitement contre la tuberculose ou la TB-MR (ou dont le traitement antituberculeux a duré moins d'un mois).
- **Patient déjà traité, uniquement à l'aide de médicaments de première ligne** : patient ayant déjà été traité contre la tuberculose à l'aide d'antituberculeux de première ligne.
- **Patient déjà traité à l'aide de médicaments de deuxième ligne** : patient ayant déjà été traité contre la TB-MR à l'aide d'antituberculeux de deuxième ligne.

5.3 ENREGISTREMENT DES CAS POUR L'ANALYSE DE COHORTE

Tous les patients chez qui une TB-MR est diagnostiquée devraient être inscrits dans un registre. Ce registre est décrit plus en détail au module 12, mais doit clairement distinguer les cas de TB-MR des autres formes de pharmacorésistance (ou des cas suspects, mais non confirmés de TB-MR).

QUESTION

Qu'entend-on par « cohorte de cas de TB-MR » ?

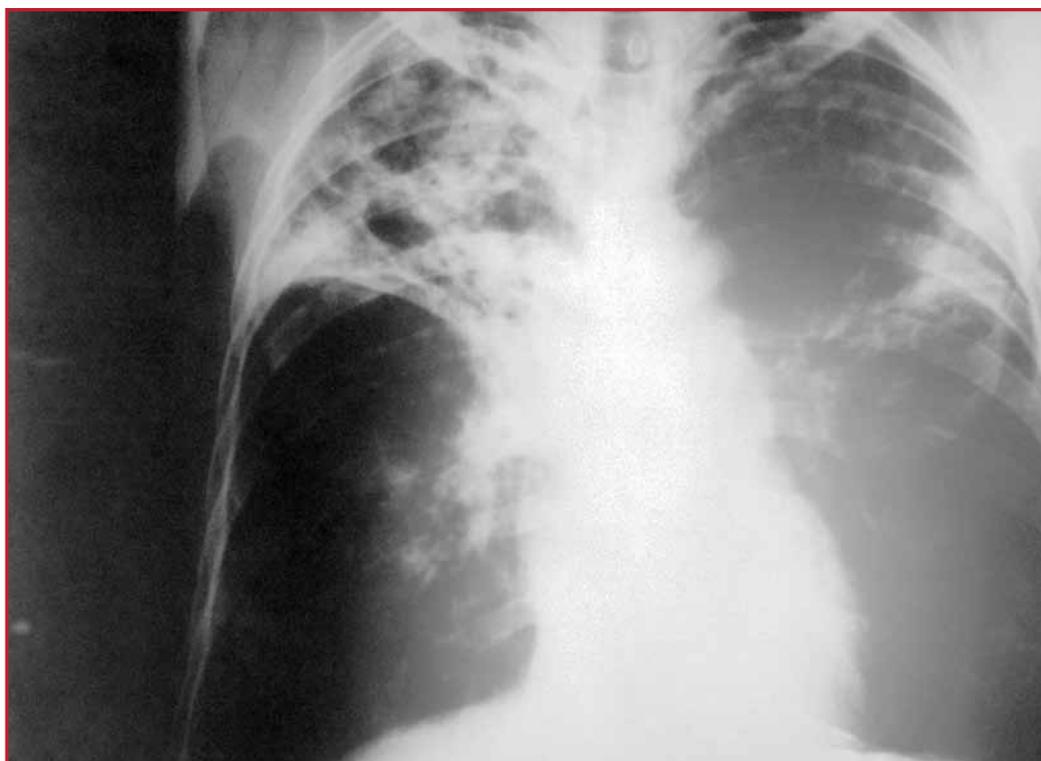
RÉPONSE

Une **cohorte de cas de TB-MR** est un groupe de patients ayant reçu un diagnostic de TB-MR durant une période déterminée (par ex. un an). La date de confirmation de la TB-MR et la date du début du traitement devraient aussi figurer dans le registre (voir module 12), mais c'est la date d'enregistrement du patient qui détermine la cohorte à laquelle il appartient.

Tous les cas de TB-MR enregistrés devraient faire l'objet d'une analyse de cohorte. Les PNT sont encouragés à administrer un traitement adéquat à tous les cas de TB-MR diagnostiqués.

Il se peut que des patients soient exclus du traitement pour diverses raisons, notamment :

- décès avant le début du traitement ;
- refus du traitement par le patient ;
- pénurie de médicaments ;
- accès limité aux centres de santé ;
- raisons cliniques et/ou sociales



Radiographie antéro-postérieure d'un patient chez qui on a diagnostiqué une tuberculose pulmonaire bilatérale à un stade avancé. La TB-MR ne peut pas être diagnostiquée uniquement à l'aide de radiographies.

Centres de prévention et de contrôle des maladies

Il arrive que certains patients soient enregistrés deux fois durant une période couverte par l'analyse de cohorte, par exemple lorsque le patient est réenregistré après un échec ou une interruption. Par conséquent, l'analyse de cohorte devrait prendre en compte le nombre total de patients ainsi que le nombre total d'épisodes de traitement. La ventilation des analyses de cohorte en fonction des trois catégories d'enregistrement des patients évitera de compter plusieurs fois un même patient dans la même analyse.

The screenshot shows a web-based patient record form for the TB DOTS-Plus program in South Africa. The form is organized into several panels:

- PATIENT PERSONAL DETAILS:** Includes fields for Title, First name (Test), Surname (Person A), Sex (Male), Race (Black), Code (1), Nationality (South African), ID Number, Date of birth (1 January 1965), Age (39), Address, Postal code, Tel. Code, Telephone, Fax Code, and Fax.
- STUDY INFORMATION:** Includes DOTS-Plus Study? (Yes), DOTS-Plus Number (2004001), MDR Centre (Brooklyn Chest, Cape Town), and DOTS-Plus Registration Date (1 January 2000).
- LOCATION INFORMATION:** Includes Place, District, Province, Region, and Clinic.
- PATIENT CONTACT DETAILS:** Includes Contact Person, Tel. Code, and Telephone.
- PATIENT DETAILS:** Includes a Print button.
- PATIENT TB EPISODE:** Includes a Manage button.

Registre électronique des cas de TB-MR en Afrique du Sud

+ TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Patient Record]
 _ [] X

File Reports Tools Help

National Tuberculosis Research Lead Programme
 DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
PATIENT RECORD

<p>PATIENT PERSONAL DETAILS</p> <p>Title <input type="text"/></p> <p>First name <input type="text" value="Test"/></p> <p>Surname <input type="text" value="Person A"/></p> <p>Sex <input type="text" value="Male"/></p> <p>Race <input type="text" value="Black"/> Code <input type="text" value="1"/></p> <p>Nationality <input type="text" value="South African"/></p> <p>ID Number <input type="text"/></p> <p>Date of birth <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="January"/> <input type="text" value="1965"/> <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>Age <input type="text" value="39"/></p> <p>Address <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Postal code <input type="text"/></p> <p>Tel. Code <input type="text"/></p> <p>Telephone <input type="text"/></p> <p>Fax Code <input type="text"/></p> <p>Fax <input type="text"/></p>	<p>STUDY INFORMATION</p> <p>DOTS-Plus Study? <input type="text" value="Yes"/></p> <p>DOTS-Plus Number <input type="text" value="2004/001"/></p> <p>MDR Centre <input type="text" value="Brooklyn Chest, Cape Town"/></p> <p>DOTS-Plus Registration Date <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="January"/> <input type="text" value="2000"/> <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>LOCATION INFORMATION</p> <p>Place <input type="text"/> District <input type="text"/></p> <p>Province <input type="text"/> Region <input type="text"/></p> <p>Clinic <input type="text"/></p> <p>PATIENT CONTACT DETAILS</p> <p>Contact Person <input type="text"/></p> <p>Tel. Code <input type="text"/></p> <p>Telephone <input type="text"/></p> <p>PATIENT DETAILS</p> <p><input type="button" value="Print"/></p> <p>PATIENT TB EPISODE</p> <p><input type="button" value="Manage"/></p>
---	---

+ TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Patient Record]
 _ [] X

File Reports Tools Help

National Tuberculosis Research Lead Programme
 DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
PATIENT RECORD

<p>PATIENT PERSONAL DETAILS</p> <p>Title <input type="text"/></p> <p>First name <input type="text" value="Test"/></p> <p>Surname <input type="text" value="Person A"/></p> <p>Sex <input type="text" value="Male"/></p> <p>Race <input type="text" value="Black"/> Code <input type="text" value="1"/></p> <p>Nationality <input type="text" value="South African"/></p> <p>ID Number <input type="text"/></p> <p>Date of birth <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="January"/> <input type="text" value="1965"/> <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>Age <input type="text" value="39"/></p> <p>Address <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Postal code <input type="text"/></p> <p>Tel. Code <input type="text"/></p> <p>Telephone <input type="text"/></p> <p>Fax Code <input type="text"/></p> <p>Fax <input type="text"/></p>	<p>STUDY INFORMATION</p> <p>DOTS-Plus Study? <input type="text" value="Yes"/></p> <p>DOTS-Plus Number <input type="text" value="2004/001"/></p> <p>MDR Centre <input type="text" value="Brooklyn Chest, Cape Town"/></p> <p>DOTS-Plus Registration Date <input type="text" value="1"/> <input type="text" value="January"/> <input type="text" value="2000"/> <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>LOCATION INFORMATION</p> <p>Place <input type="text"/> District <input type="text"/></p> <p>Province <input type="text"/> Region <input type="text"/></p> <p>Clinic <input type="text"/></p> <p>PATIENT CONTACT DETAILS</p> <p>Contact Person <input type="text"/></p> <p>Tel. Code <input type="text"/></p> <p>Telephone <input type="text"/></p> <p>PATIENT DETAILS</p> <p><input type="button" value="Print"/></p> <p>PATIENT TB EPISODE</p> <p><input type="button" value="Manage"/></p>
---	---

South African Medical Research Council

1. La définition des cas de TB-MR permet de :

- a) Traiter les patients de façon appropriée
- b) Suivre les tendances épidémiologiques
- c) Conduire des analyses de cohorte pour déterminer la performance du programme
- d) Notifier correctement les cas
- e) Toutes ces propositions

2. Un cas de TB-MR est défini comme un :

- a) Patient tuberculeux qui ne réagit pas au traitement
- b) Patient tuberculeux chez qui le traitement a échoué
- c) Patient tuberculeux avec une résistance confirmée à l'isoniazide et à la streptomycine
- d) Patient tuberculeux avec une résistance confirmée à l'isoniazide et à la rifampicine
- e) Patient tuberculeux qui est un contact proche d'un cas connu de TB-MR

3. Un cas de TB-UR est défini comme un :

- a) Patient tuberculeux avec une résistance confirmée à l'éthionamide et à la kanamycine
- b) Patient tuberculeux avec une TB-MR confirmée et une résistance confirmée à deux médicaments de deuxième ligne, quels qu'ils soient
- c) Patient tuberculeux avec une résistance confirmée à 4 médicaments antituberculeux
- d) Patient tuberculeux avec une résistance confirmée à l'isoniazide et à la rifampicine, à un agent injectable de deuxième ligne et à une fluoroquinolone
- e) Patient tuberculeux qui est un contact proche d'un cas connu de TB-MR

4. Un patient atteint de TB-MR et ayant des antécédents de traitement antituberculeux est qualifié de :

- a) Nouveau cas de TB-MR
- b) Cas de retraitement
- c) Cas de TB-MR de catégorie II
- d) Échec thérapeutique
- e) Cas chronique

5. Les définitions des cas de TB-MR sont déterminées par :

- a) Le foyer de la maladie
- b) La gravité de la maladie
- c) Les antécédents de traitement
- d) Tous ces paramètres
- e) Aucun de ces paramètres

6. Un patient atteint de TB-MR pulmonaire compliquée par une TB-MR méningée est classifié en tant que :

- a) Cas de TB-MR extrapulmonaire
- b) Cas de TB-MR méningée
- c) Cas de TB-MR pulmonaire
- d) Cas de TB-MR du système nerveux central
- e) Cas de TB-MR mixte

- 1: e
2: d
3: d
4: c
5: d
6: c

RÉPONSES

MODULE 4

DIAGNOSTIC DE LA TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- repérer les signes et les symptômes évocateurs de la TB-MR ;
- décrire les examens requis pour dépister la TB-MR chez un patient ;
- comprendre le diagnostic de la TB-MR en laboratoire ;
- utiliser les antibiogrammes de façon rationnelle.

2 INTRODUCTION

Dans la majorité des cas, l'apparition de la TB-MR est insidieuse et se produit sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. C'est pourquoi les patients ignorent souvent les symptômes ou les prennent pour des signes de surmenage, de manque de sommeil ou du simple stress de la vie quotidienne. De nombreux patients repoussent donc le moment de consulter.

La TB-MR peut également être associée à d'autres problèmes graves, comme l'infection par le VIH, l'alcoolisme, la défaillance rénale, le diabète sucré, les maladies néoplasiques et la toxicomanie, pour n'en citer que quelques-uns. Les signes et les symptômes de ces pathologies et de leurs complications peuvent facilement occulter ou modifier ceux liés à la TB-MR et entraîner d'importants retards ou des erreurs de diagnostic durables, en particulier chez les patients séropositifs. Il est donc important que les médecins aient un degré de suspicion élevé de TB-MR dans les pays à forte charge.

3 SIGNES ET SYMPTÔMES DE LA TB-MR

QUESTION

Quels sont les signes et symptômes évocateurs de TB-MR ?

RÉPONSE

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

La toux est le symptôme de TB-MR pulmonaire le plus courant. Au début de la maladie, la toux peut être non productive, mais ensuite, quand commencent l'inflammation et la nécrose des tissus, des expectorations sont généralement produites. La toux n'est pas propre à la TB-MR, mais la plupart des infections respiratoires aiguës disparaissent après une semaine ou deux.

Les douleurs thoraciques dues aux infiltrations parenchymateuses sont courantes en cas de TB-MR pulmonaire active. Un pneumothorax spontané peut aussi se produire, causant souvent des douleurs thoraciques. L'inflammation du parenchyme pulmonaire adjacent à la surface de la plèvre peut causer des douleurs pleurales. Une douleur sourde persistante dans la poitrine est courante à un stade avancé de la maladie. Plus rarement, l'implication de la plèvre provoquera une douleur pleurale aiguë.

La dyspnée, qui apparaît si le parenchyme pulmonaire est touché, se manifeste généralement à un stade avancé de TB-MR pulmonaire. Elle est causée par une fibrose pulmonaire grave ou la destruction du tissu pulmonaire, ou par une bronchopneumonie tuberculeuse. La TB-MR peut causer des défaillances respiratoires graves.

L'hémoptysie peut être un symptôme de TB-MR pulmonaire mais n'indique pas nécessairement un processus pathologique actif. Elle peut être due à une bronchiectasie tuberculeuse résiduelle, à la rupture d'un vaisseau dilaté dans la paroi d'une ancienne caverne (anévrisme de Rasmussen), à une infection bactérienne ou fongique (en particulier à *Aspergillus*, sous forme d'aspergillome ou de mycétome) dans une caverne résiduelle, ou à l'érosion de lésions calcifiées dans le lumen d'une voie respiratoire (broncholithiase). En cas de TB-MR pulmonaire active, l'hémoptysie apparaît tardivement et peut être profuse.

Les symptômes systémiques de la TB-MR comprennent la fièvre, les frissons, les sueurs nocturnes, la fatigue, l'anorexie et la perte de poids. Les manifestations systémiques telles que la fièvre, les malaises et la perte de poids sont probablement transmises par des cytokines, en particu-

lier le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). **La fièvre** est la manifestation la plus facilement quantifiable. Il s'agit généralement d'une fièvre modérée qui peut être rémittente ou intermittente. **L'anorexie** et la **perte de poids** apparaissent en général au début de la maladie et s'aggravent à mesure que la maladie progresse. **Les frissons et les sueurs nocturnes** sont des symptômes dont se plaignent souvent les cas de TB-MR mais sont trop peu spécifiques pour rendre un diagnostic définitif.

En plus des effets généralisés, la TB-MR peut provoquer des **manifestations indirectes** qui ne sont pas liées au foyer touché, notamment des anomalies hématologiques, de l'hyponatrémie et des troubles psychologiques. **Les manifestations hématologiques** les plus courantes comprennent l'augmentation des leucocytes dans le sang périphérique et l'anémie. L'augmentation du nombre de leucocytes est généralement faible, mais des réactions leucémoïdes et une leucopénie peuvent apparaître. Une augmentation du nombre de monocytes dans le sang périphérique et du nombre d'éosinophiles peut aussi se produire. L'anémie est courante en cas de TB-MR disséminée.

La TB-MR extrapulmonaire est plus difficile à diagnostiquer, du fait notamment qu'elle est beaucoup plus rare et donc moins bien connue de la plupart des médecins. En plus, la TB-MR extrapulmonaire touche des foyers relativement inaccessibles et, en raison de la nature des foyers touchés, un plus petit nombre de bacilles peuvent causer des dégâts beaucoup plus importants.

Un jeune homme vient voir le Dr Praveen au dispensaire MCD Chest Clinic à Patparganj, dans l'est de Delhi, avec sa femme et sa belle-sœur. Cette dernière est atteinte de tuberculose depuis deux ans sans que son état s'améliore, et on lui a diagnostiqué une TB-MR. Durant ces deux années, la famille a dépensé 100 000 roupies (2000 USD) pour son traitement : médicaments, injections, soins à domicile, établissement de repos, etc. Ils sont finalement venus au dispensaire, où ils ont appris qu'elle était atteinte de TB-MR. La famille a dépensé cet argent pour éviter la stigmatisation liée à la maladie et parce qu'elle pensait qu'en payant un médecin privé elle bénéficierait de meilleurs services.



Lung Health Image Library

4 EXAMEN DE DÉPISTAGE DE LA TB-MR

Un premier examen de dépistage de la TB-MR devrait comprendre :

- une anamnèse complète ;
- un examen physique ;
- des analyses bactériologiques pour confirmer le diagnostic.

Vous trouverez plus de détails sur l'examen des patients et leur suivi après confirmation du diagnostic au module 11.

4.1 ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Il est important d'interroger les cas suspects de TB-MR au sujet de leurs antécédents en matière de TB-MR (exposition et maladie) et de traitement antituberculeux. Si un précédent traitement a été suivi de manière irrégulière ou interrompu, il a pu provoquer l'apparition d'une TB-MR.

Il est aussi important d'établir si d'autres problèmes sont présents, par exemple :

- une infection par le VIH ;
- un diabète sucré ;
- une maladie rénale ;
- des tumeurs malignes ;
- un syndrome de malabsorption chronique ;
- un traitement prolongé aux corticostéroïdes ;
- un autre traitement immunosuppresseur.

Lorsque les patients ne connaissent pas leur statut sérologique actuel, l'agent de santé devrait les conseiller et leur proposer de se soumettre à un test de dépistage du VIH. Étant donné le taux élevé de co-infection tuberculose/VIH dans de nombreux environnements, le conseil et le dépistage du VIH à l'initiative du soignant constitue la méthode recommandée pour tous les cas suspects ou avérés de tuberculose. Elle est plus efficace et a plus de chances de réussir que l'orientation des patients vers d'autres structures pour subir un test de dépistage du VIH et recevoir des conseils. Le conseil et le dépistage à l'initiative du soignant peuvent ouvrir la voie à la prévention, à des soins et à un traitement susceptibles de leur sauver la vie.

4.2 EXAMEN MÉDICAL

L'examen médical constitue un élément essentiel de l'évaluation de tout patient. Il ne permet pas de confirmer ou d'exclure la TB-MR mais peut fournir des informations précieuses sur l'état de santé général du patient et d'autres indications qui pourraient influencer sur sa prise en charge.

Les signes physiques de la TB-MR sont souvent aspécifiques. Le patient peut être maigre et pâle, sa température corporelle peut être élevée, légèrement supérieure à la normale ou normale, et le pouls est généralement rapide. L'hippocratisme digital est associé à de graves lésions du tissu pulmonaire et à une surinfection due à des organismes non tuberculeux, qui se produit souvent en cas de bronchectasie, de cancer des poumons, d'emphyème et d'abcès pulmonaires.

Lors de l'examen thoracique, les râles crépitants sont courants et on peut observer une matité à la percussion ou une respiration bronchiale accompagnée d'un sifflement localisé. Un souffle amphorique peut être entendu si le patient présente de grandes cavernes. Une sténose trachéale peut être observée en raison d'une fibrose ou d'une cicatrisation. Vous trouverez plus de détails sur les examens requis une fois que le diagnostic de TB-MR a été posé au module 11.



Le Dr Praveen examine une patiente atteinte de tuberculose au MCD Chest Clinic à Patparganj, dans l'est de Delhi

Lung Health Image Library

5 DIAGNOSTIC DE LA TB-MR EN LABORATOIRE

La TB-MR est souvent soupçonnée sur le plan clinique chez un patient quand ses frottis ou ses cultures mycobactériennes demeurent positifs aux bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) ou lorsque le traitement de première ligne ne produit pas des résultats satisfaisants, malgré une bonne observance. La TB-MR peut aussi être soupçonnée sur le plan épidémiologique quand une personne a été exposée à un cas confirmé de TB-MR (voir module 3). Les symptômes et les signes de la TB-MR sont cependant aspécifiques, ce qui signifie que de nombreuses maladies peuvent ressembler à la TB-MR et inversement.

Le seul moyen de confirmer le diagnostic de la TB-MR est de démontrer que l'isolat de *M. Tuberculosis* du patient présente une **résistance *in vitro* à l'isoniazide et à la rifampicine. Le diagnostic de la TB-MR se fait donc en laboratoire.** Néanmoins, dans certaines circonstances, les patients seront traités empiriquement contre la TB-MR, sans diagnostic confirmé (voir modules 5 et 6). Cela dit, le traitement empirique de la TB-MR est loin d'être la solution idéale, et tous les programmes devraient faire en sorte de s'appuyer sur des laboratoires de qualité garantie et contrôlée en mesure d'effectuer des antibiogrammes.

Les signes cliniques des patients atteints de TB-MR sont semblables à ceux des patients atteints de tuberculose pharmacosensible. Comme les cas de TB-MR dans les régions défavorisées sont souvent traités initialement à l'aide d'un schéma thérapeutique de première ligne et que le diagnostic n'est rendu qu'en l'absence de réaction au traitement, de nombreux patients présentent des cavernes pulmonaires,

des lésions avancées au parenchyme pulmonaire et des expectorations positives. Il faudrait veiller à diagnostiquer la TB-MR à un stade précoce afin d'éviter que la maladie évolue et devienne ainsi plus difficile à soigner (voir modules 5 et 6).

Souvent, le premier indice signalant la présence d'organismes pharmacorésistants chez un patient est qu'il ne réagit pas au traitement administré, et ce malgré une bonne observance attestée. Cet indice est généralement confirmé par des frottis et/ou des cultures qui restent positifs, et qui devraient être soumis à des antibiogrammes afin de confirmer la TB-MR. La qualité des antibiogrammes des laboratoires revêt une importance primordiale et a un impact direct sur le traitement. Pour effectuer un antibiogramme, il faut suivre une procédure compliquée, et les erreurs ne sont pas rares. Si un laboratoire fait état de TB-MR sans preuves cliniques à l'appui, il convient de se montrer prudents et de demander d'autres investigations.

La classification d'un patient en tant que cas de TB-MR a des conséquences très graves et ne devrait être effectuée que par (ou au moins en consultation avec) un professionnel de la santé qui a de l'expérience en matière de prise en charge des cas de TB-MR. Les aspects qui permettent aux professionnels de diagnostiquer la TB-MR sont exposés plus en détail ci-après.

La TB-MR ne peut pas être diagnostiquée sur la seule base de l'état physique ou de signes ou symptômes. Pour rendre un diagnostic définitif de TB-MR, il faut se fonder sur les résultats des cultures et des antibiogrammes.



Lung Health Image Library



Préparation de lames pour un examen des frottis d'expectoration, Lima, Pérou

HELP Design Group

5.1 MICROSCOPIE

En raison de la forte teneur en lipides de la paroi des cellules mycobactériennes, des méthodes de coloration particulières sont nécessaires pour observer les bacilles au microscope. Les plus courantes sont la **coloration de Ziehl-Neelsen** et la **coloration à l'auramine O**. La coloration principale s'attache à l'acide mycolique de la paroi des cellules mycobactériennes, et l'alcool acide appliqué ensuite n'élimine pas la coloration, d'où le terme « bacilles acido-alcool-résistants », aussi appelés « bacilles acido-résistants » ou « BAAR ». Une contre-coloration est ensuite appliquée et les BAAR apparaissent comme des bacilles rouges, souvent agglutinés, sur fond bleu (coloration de Ziehl-Neelsen) ou fluorescents (coloration à l'auramine O).

Toutes les mycobactéries sont résistantes aux acides. Les préparations microscopiques colorées à l'aide de la méthode de Ziehl-Neelsen sont examinées au microscope optique et permettent au microscopiste d'observer clairement la morphologie des cellules. Les lames colorées à l'auramine O sont étudiées à l'aide d'un microscope à fluorescence et permettent au microscopiste d'observer un champ beaucoup plus vaste en moins de temps. Bien qu'elle soit plus coûteuse, cette méthode est donc privilégiée lorsqu'un grand nombre de frottis doivent être examinés.



Cette photomicrographie montre des bacilles de *M. tuberculosis* repérés par la méthode de coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement 1000 x)

Centres de prévention et de contrôle des maladies

QUESTION

Quel est l'intérêt de l'examen microscopique direct des BAAR pour le diagnostic de la TB-MR ?

RÉPONSE

Bien que l'examen microscopique direct soit la pierre angulaire du diagnostic de la tuberculose pulmonaire pharmacosensible, il ne permet pas de faire la distinction entre les formes pharmacorésistantes et pharmacosensibles de *M. tuberculosis*, ou entre différents types de mycobactéries. Sa principale utilité en ce qui concerne la TB-MR se limite donc à :

- l'évaluation de la contagiosité des patients ;
- le tri des échantillons pour déterminer les différentes méthodes de culture et d'antibiogramme à appliquer ;
- la confirmation que les microbes qui se développent sur (ou dans) des milieux de culture sont des bacilles acido-alcoolo-résistants et non des contaminants.

Si la microscopie directe des frottis d'expectoration ne permet de repérer les BAAR que dans 30-60% des cas de tuberculose, les cultures peuvent améliorer le diagnostic de 20 à 50%. Ce résultat s'explique du fait que 5 000 à 10 000 organismes par millilitre d'expectoration sont nécessaires pour permettre une visualisation et qualifier le frottis de positif, alors que 100 organismes par millilitre suffisent dans les cultures solides, ou 10 organismes par millilitre dans les cultures liquides, pour une identification positive de la mycobactérie.

Néanmoins, la contagiosité des cas de TB-MR, comme celle des cas de tuberculose pharmacosensible, est plus ou moins étroitement liée au nombre de BAAR présents dans le frottis d'expectoration, tel que mesuré par des méthodes semi-quantitatives conventionnelles, tous les autres facteurs étant égaux par ailleurs.

Toutefois, la microscopie des frottis ne permettant pas de faire la distinction entre les bacilles viables et ceux qui ne le sont pas, son utilité pour le suivi du traitement contre la TB-MR est limitée. Par exemple, même avec un traitement adéquat, les frottis de patients atteints de TB-MR peuvent rester positifs après que les cultures sont devenues négatives, ce qui indique que les bacilles ne sont pas viables.

Le **délaï d'obtention** des résultats des microscopies ne devrait **pas être supérieur à 48 heures**, en fonction de la charge de travail et de la durée du trajet jusqu'au laboratoire. Les résultats sont qualifiés de « positifs/négatifs aux bacilles acido-alcoolo-résistants » et quantifiés, car la quantification peut servir d'indication quant à la gravité de la maladie. La quantification des résultats des frottis est normalisée à l'échelon international comme suit :

Nombre de BAAR observés dans un frottis	Résultat communiqué
Aucun BAAR sur 100 champs d'immersion	Négatif
1 – 9 BAAR sur 100 champs d'immersion	Faible « nombre exact de BAAR »
10 – 99 BAAR sur 100 champs d'immersion	1+
1 – 10 BAAR par champ	2+
>10 BAAR par champ	3+

Un nombre faible de bacilles (moins de 10 BAAR pour 100 champs) est souvent difficile à interpréter, car la microscopie ne peut pas faire la différence entre bacilles viables et bacilles morts. Le résultat peut être dû à une TB-MR effective, à des bacilles morts (courants lors de frottis de suivi, lorsque les patients sont sous traitement), à d'autres BAAR qui ne sont pas des colonisations et qui ne sont pas issus de *M. tuberculosis*, ou, rarement, à une contamination en laboratoire. Le rapport entre les résultats de ces investigations et les cultures n'est en outre pas bien établi.

5.2 CULTURES

Les mycobactéries sont des organismes à croissance lente avec un temps de génération moyen de 12 à 18 heures. Les résultats des cultures pour la TB-MR peuvent ainsi prendre plusieurs semaines. Les mycobactéries ont en outre besoin d'un milieu particulier. Il existe divers milieux de culture adéquats et examens différentiels permettant d'identifier les espèces, et le choix dépend des ressources et des compétences disponibles dans les pays qui mettent en œuvre des programmes de lutte contre la TB-MR.

Les cultures en milieu solide à base d'œuf (par ex. Löwenstein-Jensen ou Ogawa) présentent plusieurs avantages, notamment la facilité de préparation, le faible coût et le faible taux de contamination.

Les cultures à base d'agar (par ex. Middlebrook 7H10 ou 7H11) présentent des avantages similaires, repèrent les mycobactéries dans une proportion plus élevée d'échantillons, mais requièrent un incubateur à CO₂ et sont plus coûteuses.

Les méthodes de culture à base de bouillon sont de plus en plus disponibles dans les pays à faible ou à moyen revenu. En outre, on a mis au point des systèmes manuels qui ne requièrent pas d'instruments hautement technologiques et coûteux. Les cultures à base de bouillon permettent de repérer *M. tuberculosis* chez jusqu'à 25% de patients supplémentaires par rapport aux milieux solides classiques, en particulier chez les patients à frottis négatif ou faiblement positif aux BAAR. Lorsque ces méthodes sont utilisées pour des patients qui ont un risque accru d'être atteints de TB-MR, elles permettent de diagnostiquer un plus grand nombre d'entre eux avant qu'ils ne deviennent hautement contagieux, limitant ainsi la transmission de l'infection. Ces méthodes comprennent :

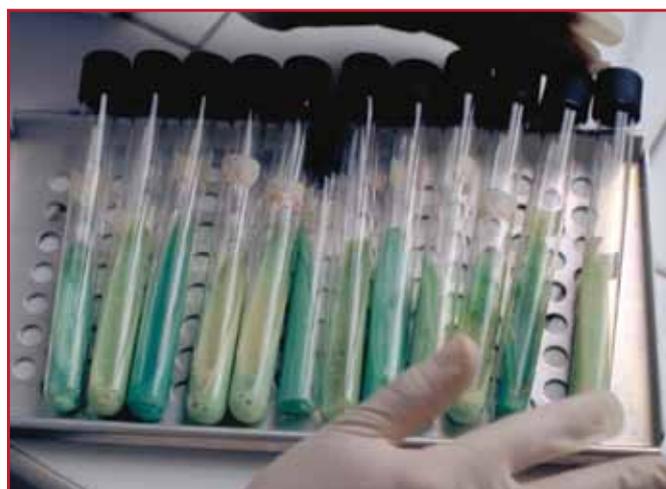
- le système radiométrique semi-automatique BACTEC 460 (Becton Dickinson) ;
- le système automatisé BACTEC MGIT 960 ou sa version manuelle (Becton Dickinson) ;
- le système MicroMGIT (pour Mycobacterial Growth Indicator Tube – tube indicateur de croissance mycobactérienne ; Becton Dickinson) ;
- BacT-Alert (Organon Technika).

Quel que soit le milieu utilisé, un **processus de décontamination** est nécessaire avant d'inoculer le milieu afin d'éliminer les autres bactéries présentes dans les expectorations. Le processus de décontamination doit être soigneusement dosé de façon à limiter autant que possible la destruction des mycobactéries présentes.

Le taux de croissance des mycobactéries dépend fortement du milieu utilisé. La croissance est plus rapide en milieu liquide, les cultures de *M. tuberculosis* devenant positives après 10 jours à quatre semaines en moyenne. En milieu solide (LJ), quatre à huit semaines peuvent être nécessaires pour que les cultures deviennent positives. Les systèmes de culture commerciaux sont considérablement plus coûteux, mais permettent d'obtenir des résultats rapides et donc d'assurer un traitement précoce des patients. Lorsque la culture de mycobactéries est positive, le type de mycobactérie est identifié par sa morphologie, ou par des tests biochimiques ou moléculaires.

Les conditions locales, l'histoire ou la réglementation déterminent souvent le milieu et la méthode d'antibiogramme utilisés dans les programmes de lutte contre la TB-MR. Le principal désavantage des milieux solides est la lenteur de leur croissance. Les mycobactéries croissent beaucoup plus rapidement en milieu liquide, mais la détection et la quantification de la croissance dans une suspension bactérienne sont des opérations plus complexes. De plus, les techniques liquides sont plus vulnérables à une contamination par des champignons et autres bactéries, qui empêchent toute interprétation des résultats. La méthode radiométrique BACTEC 460 présente de nombreux avantages, notamment sa supériorité technique, sa vitesse et sa sensibilité, son instrumentation solide, sa disponibilité à un coût réduit et sa méthodologie standard pour analyser les médicaments de deuxième ligne, sans compter la longue expérience de la marque en matière de systèmes à base de bouillons. Le principal désavantage du BACTEC 460 est sa dépendance à l'égard du C14 et les problèmes liés à l'élimination de ces déchets. La mauvaise connaissance généralisée des dangers que peuvent présenter des quantités relativement faibles de C14 a entraîné la mise

Cultures de *M. tuberculosis* en milieu LJ à l'hôpital Daniel Carrion, à Huancayo, Pérou



Lung Health Image Library

Mycobacterium tuberculosis en milieu LJ, avec une croissance caractéristique crémeuse, irrégulière, cireuse



South African Medical Research Council

en place de barrières réglementaires contraignantes et coûteuses pour cette technologie. La majorité des pays qui utilisent le BACTEC 460 encourrent donc des dépenses pour l'élimination de ce type de déchet s'ils veulent se conformer à la réglementation locale en matière de protection de l'environnement. Le système MicroMGIT a l'important avantage de ne pas requérir d'instruments coûteux et fragiles. Il a en grande partie remplacé le BACTEC 460 dans les laboratoires les plus récents effectuant des cultures en milieu liquide.

Le transport rapide des échantillons au laboratoire est crucial, car tout retard entraînera

une diminution de la viabilité des mycobactéries et une prolifération de la flore normale. Les échantillons devraient être conservés au frais durant le transport ou réfrigérés à 4°C si des retards sont prévus.

Les échantillons peuvent être conservés dans du chlorure de cétylpyridinium (CPC). Dans ces conditions, ils se conservent en général pendant 5 à 7 jours sans que l'on constate de pertes importantes dans le milieu de récupération des mycobactéries ; un bon taux de récupération peut en outre être obtenu sur des échantillons conservés pendant 20 ± 9 jours. On sait que le CPC élimine les champignons pathogènes des échantillons d'expectoration et on a observé qu'il augmente la positivité des cultures et réduit le taux de contamination.

Les résultats des cultures sont qualifiés de positifs ou de négatifs dans les systèmes automatiques et quantifiés en milieu solide. La quantification peut servir d'indication quant à la gravité de la maladie. La notification des résultats en milieu solide est normalisée à l'échelon international comme suit :

Nombre de colonies observées	Résultat notifié
Aucune	Négatif
1 – 9 colonies	« Nombre effectif » colonies
10 – 100 colonies	1+
100 – 200 colonies	2+
Nombre incalculable de colonies distinctes	3+
Croissance confluyente	4+

La qualité des procédures de laboratoire est cruciale pour avoir des cultures efficaces. Des lenteurs dans le transport des échantillons au laboratoire, une décontamination trop agressive des échantillons, des milieux de culture de qualité médiocre et des températures d'incubation trop élevées ou trop basses peuvent nuire au résultat des cultures. La contamination bactérienne croisée entre échantillons peut donner lieu à des faux positifs.

Les résultats des laboratoires devraient toujours être reliés à l'état de santé du patient, et les examens renouvelés si nécessaire. Des échantillons inadéquats, de mauvaises techniques de laboratoire et des retards dans le transport des échantillons au laboratoire peuvent provoquer des faux négatifs. Des retards dans le transport des échantillons ou un processus de décontamination inadéquat au laboratoire peuvent entraîner une contamination due à la prolifération de bactéries respiratoires courantes et préjudiciable à la croissance et à la mise en évidence des mycobactéries.

On ne relève pas de corrélation nette entre des résultats de culture faiblement positifs (< 10 colonies) et le pronostic clinique. Ce type de résultat devrait donc être interprété avec prudence, en particulier s'il est fait état d'une seule culture avec un faible nombre de colonies. D'un autre côté, des cultures durablement positives ou toute culture positive associée à une dégradation de l'état de santé d'un patient devraient être considérées comme des indicateurs importants.

5.3 IDENTIFICATION DE *M. TUBERCULOSIS*

Dans les pays où la charge de tuberculose est élevée, l'immense majorité des isolats mycobactériens seront des souches de *M. tuberculosis*.

La prévalence des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) varie d'un pays à l'autre et peut être plus élevée chez les personnes séropositives. À moins d'avoir la confirmation qu'il s'agit de *M. tuberculosis*, la manifestation par les isolats mycobactériens d'une résistance phénotypique aux médicaments de première ligne peut être due non pas à une tuberculose pharmacorésistante, mais à une infection par MNT. Le traitement d'une telle infection est entièrement différent de celui de la TB-MR. Les laboratoires qui travaillent pour des programmes de lutte contre la TB-MR devraient au moins être en mesure d'effectuer des tests biochimiques d'identification (niacine et nitrates, tous deux positifs pour la vaste majorité des souches de *M. tuberculosis*), ou au minimum deux autres tests conformes aux directives internationales.

5.4 ANTIBIOGRAMMES

Pour rendre un diagnostic définitif de TB-MR, un antibiogramme est nécessaire. Il existe plusieurs méthodes d'effectuer un antibiogramme, par des tests directs ou indirects.

QUESTION

Quelle est à votre avis la différence entre les antibiogrammes directs et indirects ?

RÉPONSE

Dans les tests directs, le milieu des cultures et de l'antibiogramme est inoculé à l'aide de l'échantillon clinique traité (généralement des expectorations à frottis positif). L'échantillon est digéré, décontaminé, neutralisé et concentré par centrifugation à haute vitesse. Le sédiment est dilué et un volume standard est inoculé directement dans un milieu solide de gélose inclinée ou sur des plaques d'agar contenant des concentrations spécifiques d'antibiotique antituberculeux, et dans un milieu témoin ne contenant pas d'antibiotique. Les tests directs n'ont fait l'objet d'études approfondies que dans le cas de cultures solides à base d'œuf ou d'agar. Par conséquent, il ne faudrait pas utiliser de méthodes à base de bouillon pour les tests directs. Les résultats doivent généralement être confirmés par la méthode indirecte, en particulier si l'isolat se révèle être pharmacorésistant.

Dans les tests indirects, les mycobactéries sont cultivées en milieu solide et/ou dans des bouillons. Plusieurs colonies sont extraites du milieu solide ou une aliquote est prélevée du bouillon afin de créer une suspension. Cette suspension (d'isolat pur) est normalisée en fonction d'une absorbance spécifique et utilisée pour inoculer le milieu de l'antibiogramme.

Dans les tests directs et indirects, la sensibilité et la résistance sont déterminées en comparant la croissance dans le milieu neutre (témoin) sans antibiotique à la croissance dans le milieu contenant des concentrations spécifiques d'antibiotique.

Les tests directs et indirects sont effectués à l'aide de diverses techniques conventionnelles en milieu solide à base d'agar ou d'œuf. Voici une brève description des diverses méthodes utilisées.

Méthode des proportions : des médicaments antituberculeux sont ajoutés au milieu sous forme de solution-mère réalisée à partir de poudres de référence ou de disques imprégnés d'antibiotiques afin d'obtenir la concentration critique requise. Le milieu est inoculé soit à l'aide du sédiment d'un échantillon clinique traité (test direct), soit par une suspension de culture (test indirect). L'isolat est considéré comme résistant si plus de 1% du nombre de colonies des cultures témoins croît sur une culture donnée contenant des antibiotiques.

Méthode des concentrations absolues : la concentration de médicament minimale requise pour inhiber la croissance des mycobactéries est déterminée en préparant des milieux de culture avec diverses concentrations de chaque médicament. Des milieux avec et sans médicaments sont inoculés par une suspension normalisée de l'isolat et la croissance des cultures est suivie. La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration de médicament la plus faible permettant la croissance de moins de 20 colonies en milieu solide.

Méthode des rapports de résistance : cette méthode est liée à la méthode des concentrations absolues, sauf que la CMI de la souche du patient est comparée à la CMI de souches témoins pharmacosensibles. L'isolat clinique et les témoins sont cultivés dans des milieux avec et sans médicaments. On détermine la CMI de chaque souche. Le rapport de résistance correspond au rapport entre la CMI de la souche du patient et la CMI moyenne des souches témoins. Les souches présentant un ratio de résistance de 1 et 2 sont considérées pharmacosensibles. Les souches avec un ratio supérieur à 2 sont considérées pharmacorésistantes.

Plusieurs séries de tests de compétence effectués au sein du réseau des laboratoires supranationaux de référence ont montré que les trois méthodes décrites ci-dessus sont très fiables et reproductibles pour les médicaments de première ligne et que les résultats obtenus ne diffèrent pas en fonction de la méthode utilisée.

Les méthodes d'antibiogramme à base de bouillon comprennent les systèmes suivants.

Le **Bactec 460TB** utilise un bouillon contenant de l'acide palmitique marqué au ^{14}C pour cultiver les mycobactéries. Si l'organisme croît dans le bouillon, l'instrument mesure le $^{14}\text{CO}_2$ produit par le métabolisme de l'acide palmitique. La concentration de $^{14}\text{CO}_2$ est proportionnelle à la croissance. Pour chaque souche, des fioles contenant l'antibiotique reçoivent une inoculation 100 fois supérieure aux fioles témoins sans antibiotique, ce qui correspond à la fréquence de résistance considérée comme cliniquement importante (1%). Les résultats sont interprétés en comparant la croissance dans les fioles contenant l'antibiotique à la croissance dans les fioles témoins. Si la croissance quotidienne dans la fiole contenant l'antibiotique est supérieure à celle de la fiole témoin, l'isolat est pharmacorésistant. Si la croissance dans la fiole témoin est supérieure, l'isolat est pharmacosensible. Les souches résistantes devraient être confirmées par la méthode des proportions ou par analyse moléculaire.

Des kits Bactec sont disponibles pour tester les médicaments antituberculeux de première ligne, c'est-à-dire la streptomycine, l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide. Les médicaments de deuxième ligne peuvent être testés en ajoutant dans la fiole de bouillon des solutions-mères réalisées à partir de poudres de référence de chaque médicament antituberculeux. Cependant, cette méthode n'est pas normalisée à l'échelon international.

Système de détection BacT/ALERT 3D



Source : www.biomerieux-usa.com/

Système de détection MGIT 960



Source : <http://www.bd.com/ds/productCenter>

De nouvelles méthodes à base de bouillon remplacent le système radiométrique (^{14}C) afin d'éviter de devoir utiliser et éliminer des déchets radioactifs. La plupart des nouveaux systèmes à base de bouillon sont entièrement automatisés. Le système **BACTEC MGIT 960** utilise un composé fluorescent sensible à la présence d'oxygène pour repérer la croissance des mycobactéries. Si les mycobactéries croissent, elles consomment de l'oxygène, ce qui fait augmenter la fluorescence et permet au système de les repérer. Le système **BacT/ALERT 3D** détecte la production de CO_2 par colorimétrie afin d'indiquer la croissance des mycobactéries. Le système **ESP Culture System II** détecte les changements de pression dus à la production ou à la consommation de gaz liées à la croissance des mycobactéries.

De nouvelles méthodes d'antibiogramme sont actuellement à l'essai dans divers centres de recherche. Elles visent notamment à mesurer les **changements métaboliques** dans les mycobactéries à l'aide de colorants indicateurs qui déterminent la viabilité des mycobactéries en présence du médicament. Les **colorants indicateurs** comprennent Alamar Blue, la résazurine, et le test MTT. Le milieu TK et la méthode Griess utilisent la détection colorimétrique de la réaction de la nitrate réductase, caractéristique de *M. tuberculosis*. Les méthodes **fondées sur les mycobactériophages**, par exemple la technique utilisant le gène rapporteur de la luciférase, ont permis de distinguer les souches pharmacorésistantes de celles pharmacosensibles en 48 heures. Si les cellules bactériennes sont résistantes à un médicament, elles deviennent capables de supporter la reproduction du phage infectant en présence de ce médicament et révèlent donc le gène luciférase codé par le phage, ce qui provoque l'émission d'une lumière qui peut être captée et mesurée quantitativement. Un autre test à base de phages, commercialisé sous le nom de Fast-Plaqué RIF, repose sur la capacité des mycobactéries viables de supporter la reproduction des mycobactériophages. Si l'isolat clinique se reproduit, des particules du phage sont rapidement libérées et révélées par l'apparition de plages de lyse sur un tapis de souches sensibles à croissance rapide.

Les méthodes moléculaires des antibiogrammes sont fondées sur la détection de mutations spécifiques associées à la pharmacorésistance. Les cibles idéales sont les gènes dont les mutations révèlent la grande majorité des pharmacorésistances, par ex. *rpoB* pour la résistance à la rifampicine et *pncA* pour la résistance au pyrazinamide. Cependant, seuls quelques laboratoires de référence dans les pays à moyen revenu utilisent systématiquement des méthodes moléculaires pour diagnostiquer rapidement la pharmacorésistance. Ces méthodes requièrent des instruments et des connaissances spécialisés. Le principal avantage des analyses moléculaires est leur rapidité. Parmi les désavantages figurent leur coût élevé, leur faible sensibilité à certains médicaments, le risque de faux positifs dus à une contamination croisée, et le manque de normalisation des analyses. Il existe actuellement un nombre limité de tests moléculaires disponibles sur le marché, notamment l'InnoGenetics Line Probe Assay (LiPA) pour la résistance à la rifampicine et le Genotype MTRTB (Hain), qui comprend un test génétique de résistance à l'isoniazide et à la rifampicine.

5.5 LIMITES DES ANTIBIOGRAMMES

QUESTION

L'antibiogramme est-il un moyen infaillible pour concevoir des schémas thérapeutiques contre la TB-MR ?

RÉPONSE

La précision intrinsèque des antibiogrammes (effectués dans les meilleures conditions) varie en fonction du médicament analysé : ils sont plus précis pour la rifampicine et l'isoniazide et moins pour la streptomycine et l'éthambutol.

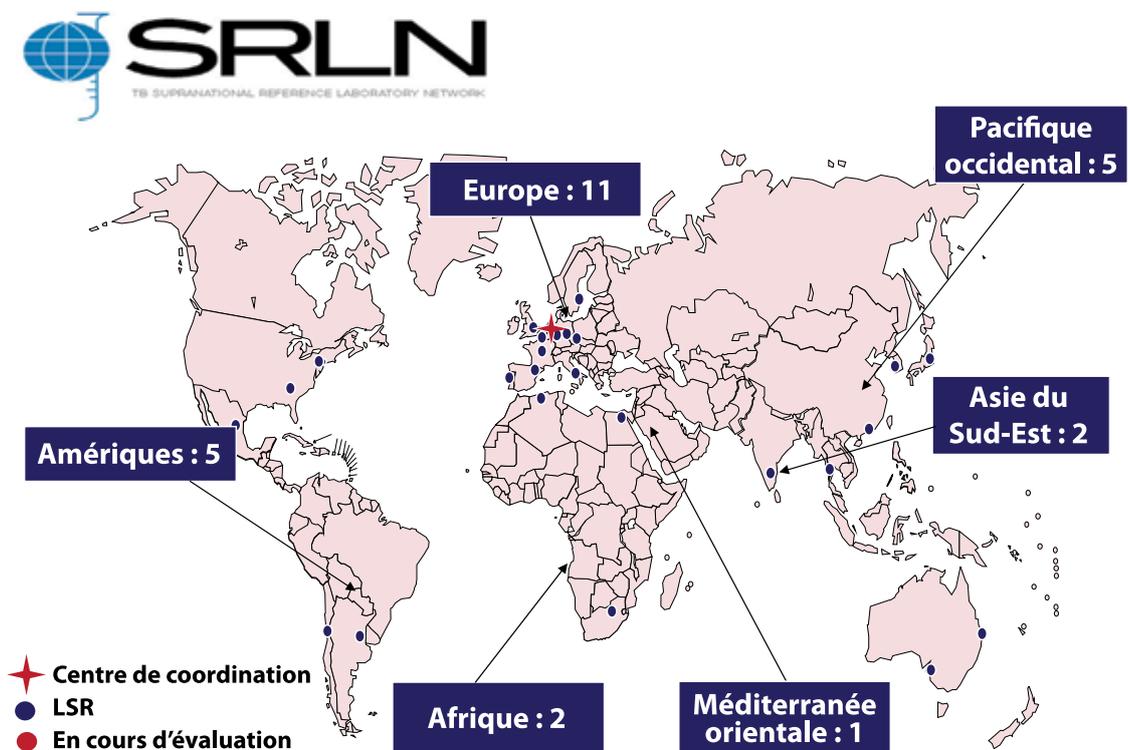
Les antibiogrammes des médicaments de deuxième ligne ne sont pas aussi simples que ceux des médicaments de première ligne, notamment parce que les concentrations critiques de médicament définissant la pharmacorésistance sont très proches des concentrations minimales inhibitoires. **Il est impossible d'obtenir pour les agents de deuxième ligne des résultats de tests de compétence semblables à ceux obtenus pour les médicaments de première ligne.**

On ne peut donc pas dire grand-chose sur la fiabilité des antibiogrammes des médicaments de deuxième ligne. Pour effectuer les antibiogrammes des médicaments de deuxième ligne, il ne faut jamais employer les médicaments utilisés pour le traitement, mais des composés purs, disponibles uniquement auprès du fabricant.

Le médecin doit être conscient des limites des antibiogrammes et interpréter les résultats en conséquence. Les antibiogrammes peuvent être vus comme une source d'informations sur la probabilité qu'un médicament soit efficace ou pas. Les médicaments auxquels les souches sont sensibles ont plus de probabilité d'être efficaces que les autres. En cas de résultats incohérents, ils doivent être interprétés avec soin par un médecin expert en TB-MR. Le module 6 décrit comment interpréter les antibiogrammes sur le plan clinique.

Actuellement, les antibiogrammes des médicaments de deuxième ligne ne sont pas obligatoires pour les programmes de lutte contre la TB-MR. Cependant, dans les régions qui font une utilisation considérable des médicaments de deuxième ligne, les programmes sont fortement encouragés à les utiliser, du moins à des fins de surveillance pour guider la conception des schémas thérapeutiques. Des antibiogrammes des agents injectables de deuxième ligne et d'une fluoroquinolone sont recommandés pour le diagnostic de la TB-UR. La fiabilité et la reproductibilité des processus pour les médicaments de deuxième ligne autres que les agents injectables et les fluoroquinolones sont considérées moindres. En général, lorsqu'il s'agit de concevoir des schémas thérapeutiques personnalisés, les programmes n'insistent pas sur les antibiogrammes des médicaments de deuxième ligne, si ce n'est ceux des agents injectables et des fluoroquinolones, qui sont considérés relativement fiables et reproductibles. Les avantages et désavantages des différentes stratégies de traitement ainsi que l'utilisation des résultats des antibiogrammes sont étudiés plus en détail au module 5.

LE RÉSEAU DES LABORATOIRES SUPRANATIONAUX DE RÉFÉRENCE RASSEMBLE 150 LABORATOIRES DANS LE MONDE ENTIER



6 RÔLE DES SERVICES DE LABORATOIRE DANS LES PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LA TB-MR

Une prise en charge optimale de la TB-MR requiert des services de laboratoire de type **mycobactériologique et clinique**. Le laboratoire de mycobactériologie de référence devrait au moins être en mesure d'effectuer la mise en culture, de confirmer l'appartenance au complexe *M. tuberculosis* et de pratiquer des tests de sensibilité à l'isoniazide et à la rifampicine. Des services cliniques sont nécessaires pour évaluer et suivre les patients de façon adéquate, notamment des analyses hématologiques, biochimiques, sérologiques et urinaires. Un système de routine complet pour le contrôle interne de la qualité et l'assurance qualité externe est obligatoire.

En plus de fournir des services de diagnostic, les laboratoires jouent un rôle crucial dans la **surveillance** des profils et des tendances en matière de résistance aux antituberculeux. Le réseau de laboratoires supranationaux de référence (LSR) de l'OMS/UICTMR offre une assurance de la qualité externe par le biais de la validation des données sur la pharmacosensibilité. Les laboratoires centraux de référence travaillant avec les programmes de lutte contre la TB-MR devraient établir des liens formels avec un LSR afin de garantir la qualité de leurs services et faire valider les résultats des antibiogrammes. La liste des LSR, avec leurs coordonnées, est disponible sur le site Internet de l'OMS (<http://www.who.int/drugresistance/tb/labs/en/index.html>).

Chaque programme de lutte contre la TB-MR doit avoir un système rapide et fiable permettant la collecte et le transport des échantillons, des cultures et des informations entre le patient et le médecin d'une part, et le service de laboratoire d'autre part, ainsi que la communication des résultats en retour. Aucune barrière financière ne devrait entraver l'accès des patients aux services de diagnostic de la TB-MR. Un accès facile et gratuit à la microscopie des BAAR, aux cultures et aux antibiogrammes est un élément essentiel de l'engagement politique en faveur de la lutte contre la TB-MR.

Les antibiogrammes, du moins pour l'isoniazide et la rifampicine, sont nécessaires dans tout programme de lutte contre la TB-MR. Les antibiogrammes pour la streptomycine et l'éthambutol sont également souhaitables, mais moins importants. Durant la phase initiale de mise en œuvre du programme de lutte contre la TB-MR, les antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne devraient être confiés aux LSR ou à d'autres laboratoires de référence ayant des compétences, des capacités et une expérience établies. Une fois que les antibiogrammes pour les médicaments de première ligne sont effectués avec un niveau de compétence systématiquement élevé, les laboratoires desservant les populations et les patients ayant une forte exposition préalable aux antituberculeux de deuxième ligne peuvent envisager d'étendre leurs services aux antibiogrammes pour ces médicaments. Cependant, dans les régions où la TB-UR a une incidence élevée, il peut être recommandable d'établir rapidement les capacités locales en matière d'antibiogrammes pour les agents injectables de deuxième ligne et les fluoroquinolones, tout en renforçant les capacités pour les médicaments de première ligne.

Afin de garantir la précision, la fiabilité et la reproductibilité des résultats de laboratoire, un programme complet de contrôle/assurance de la qualité devrait être mis en place dans chaque laboratoire. Les procédures de contrôle et d'assurance de la qualité devraient être appliquées régulièrement et faire partie intégrante des opérations du laboratoire. Les procédures d'assurance de la qualité des examens microscopiques, des cultures et des antibiogrammes sont décrites en détail dans diverses publications de l'OMS disponibles en ligne.

Laboratory services in tuberculosis control (en anglais) (Partie 1, Partie 2, Partie 3). Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf).

1. Il existe une forte suspicion de TB-MR si :

- a) Les frottis et les cultures d'un patient qui respecte son traitement antituberculeux restent positifs
- b) Un patient qui ne respecte pas son traitement antituberculeux a une réaction clinique insatisfaisante
- c) Un patient est séropositif
- d) Un patient est atteint d'une maladie due aux MNT
- e) Les radiographies thoraciques d'un patient qui respecte son traitement antituberculeux sont insatisfaisantes

2. Vrai / faux :

- Les radiographies thoraciques d'un patient atteint de TB-MR active peuvent être normales
- Les radiographies thoraciques révélant des cavernes sont une preuve formelle de TB-MR active
- Une fibrose pulmonaire est toujours un signe de TB-MR active
- Les frottis des patients atteints de TB-MR pulmonaire peuvent être négatifs
- La TB-MR a un profil radiographique différent de la tuberculose pharmacosensible

3. Les cultures de TB-MR requièrent un temps d'incubation plus long parce que :

- a) Le milieu des cultures ne contient pas les nutriments nécessaires à sa croissance
- b) Le temps de reproduction des mycobactéries est exceptionnellement long
- c) Les procédures de décontamination détruisent l'ADN mycobactérien
- d) Les mycobactéries ont besoin de températures variables pour croître
- e) Les bacilles tuberculeux mutent durant la croissance

4. Vrai / faux :

- Une culture positive permet de confirmer le diagnostic de TB-MR
- Les cultures sont toujours positives chez les cas de TB-MR séropositifs au VIH
- Les cas de TB-MR sont classifiés en fonction de leurs antécédents de traitement antituberculeux
- Des antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne sont nécessaires pour confirmer une TB-MR
- Des frottis négatifs permettent d'exclure un diagnostic de TB-MR

5. Les antibiogrammes offrent une fiabilité optimale pour :

- a) Tous les médicaments antituberculeux de première ligne
- b) L'éthambutol et la streptomycine
- c) Tous les médicaments antituberculeux de deuxième ligne
- d) L'isoniazide et la rifampicine
- e) La kanamycine

1: a
2: V, F, F, V, F.
3: b
4: F, F, V, F, F.
5: d

RÉPONSES

MODULE 5

STRATÉGIES DE TRAITEMENT DE LA TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être en mesure de :

- comprendre les diverses stratégies de traitement de la TB-MR ;
- comprendre les principes essentiels du traitement de la TB-MR ;
- concevoir des stratégies de traitement de la TB-MR (standard, empiriques et personnalisées).

2 INTRODUCTION

Les agents de première ligne sont la pierre angulaire du traitement moderne de la tuberculose, car ils sont utilisés depuis longtemps, ont démontré leur efficacité, sont bien tolérés et ont un faible coût. Les cinq principaux antituberculeux de première ligne sont les suivants : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol et streptomycine.

QUESTION

Lesquels de ces médicaments antituberculeux de première ligne sont également utilisés dans le cadre d'un traitement de deuxième ligne ?

- a. Isoniazide
- b. Rifampicine
- c. Pyrazinamide
- d. Éthambutol
- e. Streptomycine

RÉPONSE

Ces cinq médicaments sont tous des médicaments antituberculeux de première ligne. Le pyrazinamide et l'éthambutol sont également utilisés dans le cadre de traitements de deuxième ligne.

Un traitement de première ligne irrégulier, du fait d'une erreur clinique, d'un échec thérapeutique ou de l'inobservance et/ou l'interruption du traitement, peut entraîner l'apparition d'une résistance, voire d'une multirésistance.

Le traitement des cas de TB-MR implique l'utilisation de médicaments de réserve de deuxième ligne, qui sont nettement plus chers, moins efficaces et provoquent plus d'effets secondaires que les médicaments antituberculeux de première ligne.

3 MÉDICAMENTS DISPONIBLES CONTRE LA TB-MR

En microbiologie conventionnelle, l'action des agents antimicrobiens est souvent qualifiée de bactériostatique (qui ralentit la croissance des bactéries) ou de bactéricide (qui tue les bactéries). Les médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR sont regroupés en fonction de leur efficacité, de



Des médicaments de deuxième ligne de bonne qualité sont nécessaires pour traiter correctement la TB-MR

HELP Design Group

leur historique d'utilisation et de leur classe thérapeutique. Ces groupes sont présentés dans les sections suivantes et sont très utiles pour guider la conception des schémas thérapeutiques. Ils sont décrits au tableau 5.1.

QUESTION

Lesquels de ces médicaments antituberculeux sont administrés par injection ?

- a. Streptomycine
- b. Kanamycine
- c. Amikacine
- d. Viomycine
- e. Éthambutol

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), b), c) et d).

La streptomycine, la kanamycine, l'amikacine et la viomycine sont administrées par injection. L'éthambutol est administré par voie orale.

Tableau 5.1. Classification des agents antituberculeux

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

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

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

(Source : Organisation mondiale de la Santé. *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

GROUPE 1 : ANTITUBERCULEUX ORAUX DE PREMIÈRE LIGNE

Si l'isoniazide et la rifampicine ne sont pas efficaces contre la TB-MR, le pyrazinamide et l'éthambutol sont à nouveau utilisés pour le traitement de deuxième ligne lorsqu'on estime que leur efficacité peut être préservée. La résistance au pyrazinamide n'est ni facile à acquérir, ni facile à repérer par antibiogramme. L'éthambutol est un agent bactériostatique efficace pour prévenir l'apparition d'une résistance à d'autres médicaments actifs. Pour les patients dont les souches sont résistantes à de faibles concentrations d'isoniazide mais sensibles à des concentrations plus élevées, l'utilisation d'isoniazide à forte dose peut présenter certains avantages (quand il est utilisé à forte dose, l'isoniazide est considéré comme un médicament du groupe 5 – voir ci-dessous). Les rifamycines plus récentes, comme la rifabutine, devraient être considérées comme inefficaces si les résultats de l'antibiogramme indiquent une résistance à la rifampicine.

GROUPE 2 : ANTITUBERCULEUX INJECTABLES

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

GROUPE 3 : FLUOROQUINOLONES

Tous les patients devraient recevoir un médicament du groupe 3 si la souche est sensible ou si l'on pense que l'agent pourrait être efficace. La ciprofloxacine n'est plus recommandée pour traiter la tuberculose pharmacosensible ou pharmacorésistante. Actuellement, les fluoroquinolones les plus puissantes sont les suivantes dans l'ordre décroissant, sur la base de leur activité *in vitro* et de tests sur les animaux : moxifloxacine > lévofloxacine > ofloxacine. Bien que l'ofloxacine soit souvent utilisée en raison de son coût, les fluoroquinolones de nouvelle génération – moxifloxacine et lévofloxacine – sont plus efficaces et ont des profils similaires en termes d'effets secondaires. De plus, les fluoroquinolones de nouvelle génération peuvent avoir une certaine efficacité contre les souches résistantes à l'ofloxacine. Bien que la gatifloxacine ait une efficacité antituberculeuse semblable à celle de la moxifloxacine, elle est associée à des cas graves d'hypoglycémie, d'hyperglycémie et de nouveau diabète, et a été retirée du marché dans de nombreux pays. C'est pourquoi elle ne figure pas dans le tableau ci-dessus ni dans aucun autre tableau de ce cours et que les directives de l'OMS recommandent d'éviter de l'utiliser dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante. En cas d'utilisation de gatifloxacine, le patient devrait être surveillé et suivi de près.

En résumé, la moxifloxacine ou la lévofloxacine sont les fluoroquinolones à privilégier. Dans les zones où les ressources sont limitées, l'ofloxacine est un choix acceptable pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante sensible à l'ofloxacine. Une fluoroquinolone de nouvelle génération est recommandée pour le traitement de la TB-UR même si les analyses révèlent que la souche est résistante aux fluoroquinolones d'ancienne génération (voir module 6), bien que l'efficacité de cette stratégie ne soit pas étayée par des preuves adéquates. Comme les données sur l'utilisation à long terme des fluoroquinolones sont limitées, il convient de se montrer vigilant dans le suivi (voir module 8).

GROUPE 4 : ANTITUBERCULEUX ORAUX BACTÉRIOSTATIQUES DE DEUXIÈME LIGNE

L'éthionamide et le prothionamide sont tous deux de la famille des thioamides et ont un effet bactériostatique sur *M. tuberculosis*. La pharmacocinétique des deux préparations est très semblable, mais le prothionamide peut être mieux toléré. Ils présentent une résistance croisée complète et devraient donc être considérés comme un seul et même médicament.

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

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

GROUPE 5 : ANTITUBERCULEUX DONT L'EFFICACITÉ N'EST PAS CLAIREMENT ÉTABLIE

Les médicaments du groupe 5 (appelés parfois « médicaments de troisième ligne ») qui ont déjà été utilisés pour le traitement de la TB-MR comprennent la thioacétazone, la clofazimine, l'amoxicilline-clavulanate, les macrolides (clarithromycine et azithromycine), le linézolide et l'imipénème / cilastatine. Bien que l'efficacité de la thioacétazone contre la tuberculose soit reconnue, ce médicament figure dans le groupe 5 car son rôle dans le traitement de la TB-MR n'est pas bien établi. La thioacétazone présente une résistance croisée avec certains autres agents antituberculeux (voir ci-dessous) et est, de manière générale, un médicament bactériostatique faible. La thioacétazone n'est pas recommandée chez les personnes séropositives en raison du risque important de réaction indésirable pouvant provoquer l'apparition du syndrome de Stevens-Johnson, voire la mort. La clofazimine, un médicament antilépreux, agit *in vitro* contre *M. tuberculosis*, mais son efficacité clinique n'a pas été démontrée. L'amoxicilline-clavulanate et les macrolides ont une concentration minimale inhibitrice élevée pour la plupart des souches de *M. tuberculosis* pour ce qui est des concentrations sériques atteignables, mais encore une fois, leur efficacité clinique n'a pas été prouvée. Le linézolide, qui n'a pas fait l'objet d'études rigoureuses, a une forte incidence d'effets secondaires et est coûteux. L'imipénème-cilastatine est un agent injectable dont le prix est élevé et l'efficacité n'a pas été établie.

Aucun des médicaments du groupe 5 n'est recommandé pour un traitement de routine contre la TB-MR. Ils sont cependant utilisés à titre expérimental et en dernier recours chez les patients chez qui le traitement conventionnel contre la TB-MR a échoué ou pour les cas avérés de TB-UR.

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes sont correctes ?

- Le pyrazinamide et l'éthambutol sont des médicaments de première et de deuxième lignes.
- L'éthambutol est un agent bactériostatique efficace pour prévenir l'apparition d'une résistance à d'autres médicaments actifs.
- Les souches résistantes à la streptomycine sont généralement résistantes à la kanamycine et à l'amikacine.
- Il convient d'administrer de la pyridoxine (150mg) avec la térizidone ou la cyclosérine afin de prévenir la toxicité neurologique.
- L'acide para-aminosalicylique (PAS) est un agent bactéricide.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), b) et d).

Les souches résistantes à la streptomycine sont généralement sensibles à la kanamycine et à l'amikacine.

L'acide para-aminosalicylique (PAS) est un agent bactériostatique utile pour prévenir la résistance à d'autres médicaments.

Tableau 5.2. Résistance croisée connue entre médicaments antituberculeux

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

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])



La thioacétazone a des effets secondaires graves, parfois mortels, pour de nombreux patients séropositifs et n'est donc pas recommandée

Lung Health Image Library

Les traitements novateurs actuellement à l'étude comprennent des aminoglycosides inhalés, des oxazolidinones (linézolide), des nitroimidazopyranes (PA-824) et l'inhalation d'interférons gamma. Bien que quelques-uns de ces traitements montrent des résultats prometteurs chez les animaux (notamment le PA-824), aucune étude clinique n'a encore été effectuée.

4 CODES STANDARD DES MÉDICAMENTS ET DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Il existe des codes standard pour désigner les schémas thérapeutiques utilisés contre la TB-MR. Chaque médicament antituberculeux possède une abréviation, qui figure dans le tableau 5.1.

QUESTION

Lesquels de ces antituberculeux sont recommandés par l'OMS pour le traitement de la TB-MR ?

- a. Ciprofloxacine
- b. Moxifloxacine
- c. Amoxicilline-clavulanate
- d. Clarithromycine
- e. Cyclosérine

RÉPONSE

Les réponses correctes sont b) et e).

L'OMS recommande la moxifloxacine et la cyclosérine, mais n'a pas approuvé la ciprofloxacine, l'amoxicilline-clavulanate et la clarithromycine.

Un schéma thérapeutique contre la TB-MR comprend deux phases : la première, durant laquelle l'agent injectable (AI) est administré, et la seconde, après son interruption. Le chiffre qui figure devant chaque phase désigne la durée de la phase en mois, et indique la durée minimale de la phase. Le chiffre en indice (par ex. 3) correspond au nombre de doses de médicament par semaine. Si aucun chiffre ne figure en indice, le traitement est quotidien (ou administré six fois par semaine). Les médicaments de remplacement sont indiqués par une ou plusieurs lettres entre parenthèses. Les médicaments des premiers groupes apparaissent en premier, suivis des autres dans l'ordre décroissant.

QUESTION

Écrivez le code d'un schéma thérapeutique comprenant six mois de pyrazinamide, kanamycine ou capréomycine, ofloxacine, éthionamide et cyclosérine en prise quotidienne, suivis de 12 mois d'administration quotidienne des antituberculeux oraux.

RÉPONSE

Schéma thérapeutique : 6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs

5 STRATÉGIES DE TRAITEMENT

Chaque pays devrait concevoir une stratégie de traitement de la TB-MR appropriée en fonction des données de surveillance de la pharmacorésistance disponibles et de la fréquence de l'utilisation des anti-tuberculeux dans le pays. Les programmes de lutte contre la TB-MR devraient connaître la prévalence de la pharmacorésistance chez les nouveaux cas de tuberculose ainsi que parmi les différents groupes de patients en retraitement. Il est essentiel de déterminer quels médicaments de deuxième ligne ont été utilisés et dans quelle mesure, car ceux qui n'ont été que rarement prescrits seront probablement efficaces dans les schémas thérapeutiques contre la TB-MR, alors que ceux qui ont beaucoup été utilisés ne le seront probablement pas.

QUESTION

Pensez-vous que la même stratégie de traitement puisse s'appliquer à tous les cas de TB-MR ?

RÉPONSE

Les stratégies de traitement se composent de schémas thérapeutiques standardisés, empiriques ou personnalisés, comme expliqué dans les sections suivantes.

Tableau 5.3. Stratégies de traitement contre la TB-MR

TRAITEMENT STANDARDISÉ	Aucun antibiogramme effectué, ou seulement pour confirmer la TB-MR. Tous les patients d'un groupe ou d'une catégorie suivent le même traitement.
TRAITEMENT EMPIRIQUE	Aucun antibiogramme effectué, ou seulement pour confirmer la TB-MR. Chaque schéma standardisé est conçu individuellement, en fonction des antécédents de traitement du patient.
TRAITEMENT PERSONNALISÉ	Schéma conçu pour chaque patient, en fonction des résultats des antibiogrammes et de ses antécédents de traitement.
TRAITEMENT STANDARD suivi d'un TRAITEMENT PERSONNALISÉ	Dans un premier temps, tous les patients d'un groupe reçoivent le même traitement ; celui-ci est ensuite adapté pour chaque patient après obtention des résultats des antibiogrammes.
TRAITEMENT EMPIRIQUE suivi d'un TRAITEMENT PERSONNALISÉ	Chaque schéma est conçu individuellement en fonction des antécédents de traitement de chaque patient, puis adapté après obtention des résultats des antibiogrammes.

6 CHOISIR ENTRE DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE TRAITEMENT

Les schémas thérapeutiques standardisés et personnalisés comportent aussi bien des avantages que des inconvénients. Cependant, aucune comparaison directe n'a été effectuée dans le cadre d'études contrôlées.

Les schémas thérapeutiques standardisés fondés sur les antécédents de traitement et les données de surveillance de la pharmacorésistance permettent à un plus grand nombre de patients de recevoir des soins contre la TB-MR. Parmi les autres avantages, citons :

- une mise en œuvre plus simple ;
- une gestion plus facile des commandes de médicaments ;
- une formation plus simple ;
- moins de risques de mauvaise gestion ;
- moins de besoins en laboratoires équipés de technologies avancées.

Les schémas thérapeutiques entièrement standardisés pour le traitement de la TB-MR se sont révélés extrêmement efficaces dans les pays où les médicaments utilisés dans les schémas n'avaient pas été largement employés et où les taux de résistance aux antituberculeux de deuxième ligne étaient donc faibles. Les schémas standardisés sont cependant moins efficaces lorsque des médicaments antituberculeux de deuxième ligne ont été massivement utilisés et dans les régions où les taux de résistance sont élevés.

Les schémas personnalisés permettent d'éviter d'administrer aux patients des médicaments auxquels leur souche est résistante. Les schémas personnalisés offrent aussi de grands avantages lorsque le taux de résistance aux médicaments de deuxième ligne est élevé, et qu'il peut donc s'avérer impossible de mettre au point un schéma standardisé qui convienne à tous les cas de TB-MR. Ils requièrent cependant d'importantes ressources humaines, financières et techniques.

La stratégie peut associer traitements standardisés et traitements personnalisés, en fonction des ressources disponibles en termes de personnel, de moyens financiers et de laboratoires. Il incombe au programme de lutte contre la tuberculose à l'échelon national ou régional de choisir la stratégie de traitement appropriée, et les médecins qui s'occupent de cas de TB-MR devraient s'y conformer en toutes circonstances.

1. Les médicaments les plus puissants pour le traitement de la TB-MR font partie de la famille des :

- a) Fluoroquinolones
- b) Aminoglycosides
- c) Rifamycines
- d) Thioamides
- e) Macrolides

2. Vrai / faux :

- La résistance croisée entre la streptomycine et la kanamycine est très faible
- La résistance croisée entre la kanamycine et l'amikacine est très élevée
- Les souches résistantes à l'éthionamide sont sensibles au prothionamide
- Les souches résistantes à la cyclosérine sont résistantes à la térizidone
- Les souches résistantes à la ciprofloxacine sont sensibles à l'ofloxacine

3. Le syndrome de Stevens-Johnson chez les patients séropositifs est associé à l'utilisation de :

- a) Térizidone
- b) Kanamycine
- c) Éthionamide
- d) Thioacétazone
- e) Ofloxacine

4. Vrai / faux :

- Les stratégies de traitement contre la TB-MR dépendent de l'épidémiologie locale
- Les schémas standardisés sont particulièrement utiles lorsque la pharmacorésistance est faible
- Les schémas de traitement contre la TB-MR devraient toujours comprendre un agent injectable
- Les schémas empiriques sont fondés sur des antibiogrammes pour les médicaments de deuxième ligne
- Les schémas de traitement de la TB-MR devraient comprendre au moins quatre médicaments efficaces

RÉPONSES

- 1: b
- 2: V, V, F, V, F.
- 3: d
- 4: V, V, V, F, V.

MODULE 6

CONCEPTION DE SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTRE LA TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module vous devriez être à même de :

- concevoir des schémas thérapeutiques contre la TB-MR (standardisés, empiriques et personnalisés) ;
- déterminer correctement la posologie et l'administration des médicaments.

2 INTRODUCTION

La conception des schémas thérapeutiques visant à soigner les cas de TB-MR pose plusieurs problèmes, compliqués par la gamme réduite des agents de deuxième ligne, plus toxiques et moins efficaces. Comme pour la tuberculose pharmacosensible, il est impératif d'utiliser **plusieurs médicaments** afin de prévenir l'apparition d'une résistance supplémentaire. Il est en outre important de tenir compte de la **résistance croisée** lors de la conception de schémas thérapeutiques contre la TB-MR.



Le traitement de la TB-MR requiert la prise de multiples médicaments en association correcte

Lung Health Image Library

Le traitement des cas de TB-MR requiert de l'expérience et des compétences particulières et ne devrait pas être confié à des médecins non qualifiés.

3 CONCEPTION DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

3.1 PRINCIPES FONDAMENTAUX

QUESTION

Quels sont, à votre avis, les principes fondamentaux qui devraient s'appliquer à la conception d'un schéma thérapeutique contre la TB-MR ?

RÉPONSE

Les principes fondamentaux suivants s'appliquent à la conception de tout schéma :

- Les schémas thérapeutiques devraient être définis en fonction des antécédents de traitement médicamenteux des patients.
- Les médicaments couramment employés dans le pays et la prévalence de la résistance aux médicaments de première et deuxième lignes sont des facteurs qui devraient être pris en considération lors de la conception d'un schéma.
- Les schémas thérapeutiques devraient comprendre au moins quatre médicaments dont l'efficacité est prouvée ou hautement probable. Si un médicament n'a pas une efficacité certaine, il peut être inclus dans le schéma mais le succès du schéma ne doit pas reposer sur ce médicament. Il est fréquent de débiter le traitement en administrant plus de quatre médicaments si le profil de résistance n'est pas connu, si l'efficacité d'un ou plusieurs agents est incertaine ou si le patient présente une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue.

- Les médicaments sont administrés au moins six jours par semaine. Le pyrazinamide, l'éthambutol et les fluoroquinolones devraient de préférence être administrés une fois par jour car les pics sériques atteints dans le cadre d'une posologie quotidienne peuvent être plus efficaces. Une administration quotidienne est aussi recommandée pour les autres médicaments de deuxième ligne. Cependant, Eto, CS, Trd et PAS sont souvent administrés en doses fractionnées, afin qu'ils soient mieux tolérés.
- La posologie des médicaments devrait être déterminée en fonction du poids corporel du patient, comme prescrit au tableau 6.2.
- Un agent injectable (aminoglycoside ou capréomycine) est utilisé pendant au moins six mois et pendant au moins quatre mois après la conversion des cultures.
- La durée minimale du traitement est de 18 mois après la conversion des cultures.
- Chaque dose devrait être administrée dans le cadre d'un traitement sous observation directe (TOD) durant toute la durée du traitement.
- Les antibiogrammes, lorsqu'ils peuvent être effectués par un laboratoire fiable, peuvent servir à guider le traitement. Il convient cependant de relever qu'ils ne permettent pas de prédire avec une totale certitude l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament. Surtout, la fiabilité et la valeur clinique des antibiogrammes pour l'éthambutol et les antituberculeux de deuxième ligne des groupes 4 et 5 n'ont pas encore été pleinement déterminées.
- Le pyrazinamide peut être utilisé pendant toute la durée du traitement si on estime que la souche y est sensible. De nombreux cas de TB-MR présentent une inflammation pulmonaire chronique, ce qui produit en théorie l'environnement acide dans lequel le pyrazinamide est actif.
- Les effets indésirables des médicaments devraient être traités immédiatement et de façon adéquate afin de réduire autant que possible le risque d'interruption du traitement et de prévenir la morbidité et la mortalité liées aux effets indésirables graves (voir module 8).
- Le dépistage précoce de la TB-MR et l'administration rapide du traitement sont des facteurs importants de réussite.

Traitement contre
la TB-MR et gestion
des médicaments à la
pharmacie de l'hôpital
Lifecare Knights, à
Germiston, Afrique du Sud



Lung Health Image Library

3.2 SÉLECTION DES MÉDICAMENTS ET CONCEPTION DES SCHÉMAS

Le tableau 6.1 décrit les étapes de la conception d'un schéma destiné au traitement de la TB-MR.

Tableau 6.1. Conception d'un schéma thérapeutique contre la TB-MR*

Étape 1	Utiliser tout médicament disponible du groupe 1 (antituberculeux oraux de première ligne) : pyrazinamide éthambutol	Commencer avec tout antituberculeux de première ligne ayant une efficacité certaine ou pratiquement certaine. Si un agent de première ligne est associé à une forte probabilité de résistance, il ne doit pas être utilisé (p. ex. la plupart des schémas de catégorie IV utilisés dans les cas d'échec du traitement de catégorie II ne comprennent pas d'éthambutol, car cet agent sera vraisemblablement résistant en fonction des antécédents de traitement).
Étape 2	Plus un agent du groupe 2 (antituberculeux injectables) : kanamycine (ou amikacine) capréomycine streptomycine	Ajouter un antituberculeux injectable en fonction des résultats des antibiogrammes et des antécédents de traitement. Éviter la streptomycine, même si les antibiogrammes semblent indiquer une sensibilité à cet agent, car les souches de tuberculose pharmacorésistante y sont souvent résistantes et son incidence d'ototoxicité est plus élevée.
Étape 3	Plus un agent du groupe 3 (fluoroquinolones) : lévofloxacine moxifloxacine ofloxacine	Ajouter une fluoroquinolone en fonction des antibiogrammes et des antécédents de traitement. Dans les cas où on suspecte une résistance à l'ofloxacine ou une TB-UR, utiliser une fluoroquinolone de nouvelle génération, mais sans en faire un des quatre médicaments de base.
Étape 4	Choisir un ou plusieurs médicaments du groupe 4 (agents bactériostatiques oraux de deuxième ligne) : acide para-aminosalicylique cyclosérine (ou térizidone) éthionamide (ou prothionamide)	Ajouter des médicaments du groupe 4 jusqu'à avoir au moins quatre médicaments susceptibles d'être efficaces. Baser le choix sur les antécédents de traitement, le profil d'effets indésirables et le coût. Les antibiogrammes ne sont pas normalisés pour les médicaments de ce groupe.
Étape 5	Envisager d'utiliser les médicaments du groupe 5 (médicaments dont le rôle dans le traitement de la tuberculose pharmacorésistante n'est pas clair) : clofazimine linézolide amoxicilline-clavulanate thioacétazone** imipénème/cilastatine isoniazide à forte dose clarithromycine	Envisager d'ajouter des médicaments du groupe 5 en consultation avec un expert de la TB-MR si on n'a pas encore quatre médicaments des groupes 1 à 4 susceptibles d'être efficaces. Si des médicaments de ce groupe sont nécessaires, il est recommandé d'en ajouter au moins deux. Les antibiogrammes ne sont pas normalisés pour les médicaments de ce groupe.

* D'après *Drug-resistant tuberculosis : a survival guide for clinicians*, San Francisco, Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.

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

Pour plus d'informations sur les cinq groupes de médicaments antituberculeux, voir le module 5.

Tableau 6.2. Posologie des antituberculeux destinés aux adultes en fonction du poids

Médicament (appellation abrégée), (forme galénique courante)	Classe de poids			
	< 33kg	33 – 50kg	51 – 70kg	> 70kg (également dose maximale)
Groupe 1 : antituberculeux oraux de première ligne				
Isoniazide (H) (100, 300 mg)	4-6 mg/kg/jour ou 8-12 mg 3x/semaine	200-300 mg/jour ou 450-600 mg 3x/semaine	300 mg/jour ou 600 mg 3x/semaine	300 mg/jour ou 600 mg/kg 3x/semaine
Rifampicine (R) (150, 300 mg)	10-20 mg/kg/j	450-600 mg	600 mg	600 mg
Pyrazinamide (Z) (500 mg)	30-40 mg/kg/j	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
Éthambutol (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg/j	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Groupe 2 : antituberculeux injectables				
Streptomycine (S) (ampoule 1 g)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamycine (Km) (ampoule 1 g)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacine (Am) (ampoule 1 g)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Capréomycine (Cm) (ampoule 1 g)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Groupe 3 : fluoroquinolones				
Ofloxacin (Ofx) (200, 300, 400 mg)	15-20 mg/kg/j	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Lévofoxacin (Lfx) (250, 500 mg)	7,5-10 mg/kg/j	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moxifloxacin (Mfx) (400 mg)	7,5-10 mg/kg/j	400 mg	400 mg	400 mg
Groupe 4 : antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième ligne				
Éthionamide (Eto) (250 mg)	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Prothionamide (Pto) (250 mg)	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cyclosérine (Cs) (250 mg)	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Térizidone (Trd) (300 mg)	15-20 mg/kg/j	600 mg	600 mg	900 mg
Acide para-aminosalicylique (PAS) (sachets de 4 g)	150 mg/kg/j	8000 mg	8000 mg	8000-12000 mg
PAS sous forme de sel de sodium	Posologie pouvant varier en fonction du mode de fabrication et de la préparation. Vérifier la dose recommandée par le fabricant.			

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

Groupe 5 : agents dont l'efficacité n'est pas certaine (pas recommandés par l'OMS pour le traitement systématique des patients atteints de TB-MR). Doses optimales pour la tuberculose pharmacorésistante non établies.	
Clofazimine (Cfz)	Dose habituelle chez les adultes de 100 à 300 mg/j. Certains cliniciens commencent à 300 mg/j et réduisent la dose à 100 mg après 4 à 6 semaines.
Linézolide (Lzd)	Dose habituelle chez les adultes de 600 mg 2x/jour. La plupart réduisent la dose à 600 mg 1x/jour après 4 à 6 semaines pour réduire les effets indésirables.
Amoxicilline / clavulanate (Amx / Clv)	La posologie pour la tuberculose pharmacorésistante n'est pas bien définie. Dose habituelle chez les adultes de 875/125 mg 2x/jour ou de 500/125 mg 3x/jour. Des doses de 1000/250 mg ont été utilisées, mais les effets indésirables pourraient limiter ces doses.
Thioacétazone (Thz)	Dose habituelle chez les adultes de 150 mg
Imipénème / cilastatine (Ipm / Cln)	Dose habituelle chez les adultes de 500–1000 mg par voie IV toutes les 6 heures
Clarithromycine (Clr)	Dose habituelle chez les adultes de 500 mg 2x/jour
Isoniazide à forte dose (H à forte dose)	16–20 mg/kg/j

Vous trouverez des informations détaillées sur chaque médicament dans les *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008* de l'OMS.

3.3 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES STANDARDISÉS

Les médecins qui s'occupent de cas de TB-MR devraient consulter le programme de lutte contre la tuberculose de leur pays pour déterminer le schéma standardisé le plus approprié.

Il est essentiel de disposer de données représentatives sur la pharmacorésistance au sein de groupes spécifiques de patients pour définir le schéma standardisé à utiliser. En général, les patients sont répartis dans des groupes définis en fonction de leurs antécédents de traitement. Un schéma standardisé est conçu pour chaque groupe en fonction des données de surveillance de la pharmacorésistance. Il est également recommandé de recueillir des données sur la résistance aux médicaments antituberculeux de deuxième ligne dans ces groupes car elles facilitent la conception du schéma.

Une stratégie thérapeutique standardisée requiert malgré tout des antibiogrammes à des fins de surveillance (définition des groupes à risque élevé) et de dépistage (pour réduire le nombre de patients placés à tort dans le groupe des cas probables de TB-MR). Pour concevoir un schéma standardisé qui traitera de façon adéquate la grande majorité des patients à l'aide de quatre médicaments efficaces, il est souvent nécessaire d'utiliser cinq ou six médicaments, de façon à couvrir tous les profils de résistance possibles. En général, un agent injectable et une fluoroquinolone constituent la base du schéma thérapeutique.

3.4 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES EMPIRIQUES

Les schémas empiriques sont souvent utilisés dans des groupes spécifiques de patients en attendant les résultats des antibiogrammes. Les schémas empiriques peuvent être standardisés (c'est-à-dire que tous les patients d'un certain groupe suivent le même schéma jusqu'à l'obtention des résultats des antibiogrammes) ou personnalisés pour chaque patient en fonction de ses antécédents de traitement et de contact.

Les schémas empiriques sont fortement recommandés dans la mesure où la plupart des méthodes d'antibiogramme ont un délai d'exécution de plusieurs semaines. Ils permettent d'éviter la dégradation de l'état de santé des patients et de prévenir la transmission aux contacts. Cependant, lorsque des méthodes rapides d'antibiogramme sont disponibles, il peut être plus approprié d'attendre les résultats afin de garantir un traitement adéquat. De plus, pour les cas chroniques ayant été traités plusieurs fois à l'aide de médicaments de deuxième ligne, il peut être prudent d'attendre les résultats des antibiogrammes si le délai est

de quelques semaines, pour autant que le patient soit dans un état stable et que des mesures appropriées de lutte anti-infectieuse soient en place. Si le délai est de plusieurs mois, il peut être plus raisonnable d'administrer au patient un schéma empirique en attendant les résultats des antibiogrammes, même si son état est stable.

3.5 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES PERSONNALISÉS

QUESTION

Quelles informations utiliseriez-vous pour concevoir un schéma thérapeutique personnalisé destiné à un patient atteint de TB-MR ?

RÉPONSE

Un traitement personnalisé s'appuiera sur le profil de résistance de la souche présente chez le patient en question, ainsi que sur ses antécédents de traitement et sur les profils de résistance qui prévalent dans la communauté. La méthode de conception du schéma est décrite dans le tableau 6.1, et le tableau 6.3 propose des exemples de schémas en fonction de profils spécifiques de pharmacorésistance.

Pharmacorésistance	Schéma thérapeutique proposé (quotidien sauf mention contraire)	Commentaires
HR	Z-E-un agent injectable (AI)-une fluoroquinolone (Fq)-(+ un ou deux antituberculeux du groupe 4)	Un antituberculeux du groupe 4 suffit si la sensibilité à E et à Z est bien établie. Deux antituberculeux du groupe 4 devraient être utilisés en cas de tuberculose étendue ou de doute sur les résultats des antibiogrammes (indiquant une sensibilité à E ou à Z malgré des antécédents d'échec thérapeutique avec ces antituberculeux).
HR HRS	Z-E-AI-Fq(+ au moins deux antituberculeux du groupe 4)	N'utiliser que les antituberculeux de première ligne auxquels la souche est sensible. Utiliser un autre agent injectable en cas de résistance à S. En cas de tuberculose étendue ou de résistance confirmée ou suspectée à E et à Z, il convient d'inclure dans le traitement plus de deux antituberculeux du groupe 4. On peut envisager d'utiliser des antituberculeux du groupe 5 s'il est impossible de former un schéma adéquat comportant quatre médicaments sur la base des résultats de l'antibiogramme.
HRE	Z-AI-Fq(+ au moins deux antituberculeux du groupe 4)	N'utiliser que les antituberculeux de première ligne auxquels la souche est sensible. Utiliser S comme agent injectable. En cas de tuberculose étendue, il convient d'inclure dans le traitement plus de deux antituberculeux du groupe 4. On peut envisager d'utiliser des antituberculeux du groupe 5 s'il est impossible de former un schéma adéquat comportant quatre médicaments sur la base des résultats de l'antibiogramme.
HRSE	Z-AI-Fq(+ au moins deux antituberculeux du groupe 4)	N'utiliser que les antituberculeux de première ligne auxquels la souche est sensible. Utiliser un autre agent injectable. En cas de tuberculose étendue, il convient d'inclure dans le traitement plus de deux antituberculeux du groupe 4. On peut envisager d'utiliser des antituberculeux du groupe 5 s'il est impossible de former un schéma adéquat comportant quatre médicaments sur la base des résultats de l'antibiogramme.
HRZE	Z-E-AI-Fq(+ au moins deux antituberculeux du groupe 4)	Utiliser un autre agent injectable. En cas de tuberculose étendue, il convient d'inclure dans le traitement plus de trois antituberculeux du groupe 4. On peut envisager d'utiliser des antituberculeux du groupe 5 s'il est impossible de former un schéma adéquat comportant quatre médicaments sur la base des résultats de l'antibiogramme.

(Adapté de : Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2006 [WHO/HTM/TB/2006.361]. Une mise à jour d'urgence a été publiée en 2008.)

Il convient de déployer tous les efforts possibles pour compléter l'anamnèse du patient par des données objectives recueillies auprès des précédents prestataires de soins de santé. Un **dossier médical détaillé** peut donner des indications sur les médicaments susceptibles d'être inefficaces. La probabilité d'une pharmacorésistance acquise à un médicament augmente proportionnellement à sa durée d'administration. Surtout, des preuves cliniques ou bactériologiques d'un échec thérapeutique (frottis ou cultures positifs) durant l'administration régulière d'un médicament suggèrent fortement une pharmacorésistance. Si un patient a pris un médicament pendant plus d'un mois et que ses frottis ou ses cultures sont restés positifs, il convient d'envisager une résistance probable, même si l'antibiogramme indique que la souche est sensible.

Les résultats de l'antibiogramme devraient **confirmer** plutôt qu'invalider les autres sources de données sur l'efficacité probable d'un médicament spécifique. Par exemple, si les antécédents de traitement antituberculeux laissent penser qu'un médicament sera probablement inefficace en raison de la résistance de la souche, ce médicament ne devrait pas être inclus parmi les quatre médicaments de base du schéma thérapeutique, même si la souche y est sensible en laboratoire. Par ailleurs, si les tests de laboratoire indiquent que la souche est résistante à un médicament, alors que le patient ne l'a jamais pris et que la résistance à ce médicament est extrêmement rare dans la communauté, ce résultat peut être dû à une erreur de laboratoire ou à la précision limitée des antibiogrammes pour certains médicaments de deuxième ligne.

Le délai d'exécution des antibiogrammes constitue un autre problème important puisque le patient pourrait déjà avoir suivi plusieurs mois de traitement standardisé ou empirique avant d'obtenir les résultats des antibiogrammes effectués par le laboratoire. Le risque d'une résistance supplémentaire acquise durant cette période doit être pris en compte. S'il y a une forte probabilité que le patient ait acquis une résistance à un médicament après le prélèvement des échantillons destinés à l'antibiogramme, ce médicament ne devrait pas figurer parmi les quatre médicaments du schéma de base.

3.6 DURÉE D'ADMINISTRATION DE L'AGENT INJECTABLE

Il est recommandé de fixer la durée d'administration de l'agent injectable (phase intensive) en fonction de la conversion des frottis et des cultures. Selon les recommandations actuelles, l'agent injectable devrait être administré pendant encore **au moins six mois** après la conversion.

Il est en outre recommandé que les résultats des cultures, les radiographies thoraciques et l'état de santé du patient soient pris en compte pour décider si un agent injectable doit être administré plus longtemps, en particulier lorsque le profil de sensibilité du patient n'est pas connu ou que l'efficacité d'un agent n'est pas certaine, ou en cas de tuberculose pulmonaire étendue ou bilatérale.

Un traitement intermittent à l'aide de l'agent injectable (trois fois par semaine après une période initiale de deux à trois mois de traitement quotidien) peut aussi être envisagé lorsque les patients ont déjà reçu l'agent injectable sur une durée prolongée et que sa toxicité représente un plus grand risque.



Si le patient a suivi un schéma empirique comprenant cinq ou six médicaments, il est possible d'envisager de suspendre l'administration de médicaments autres que l'agent injectable une fois que les résultats de l'antibiogramme sont disponibles et pour autant que le patient continue à prendre au moins trois des agents les plus puissants.

*Un agent injectable
devrait être utilisé sur une
durée d'au moins six mois*

Lung Health Image Library

3.7 DURÉE DU TRAITEMENT

La durée recommandée pour le traitement est déterminée par la conversion des cultures (voir module 11). Le traitement devrait être poursuivi pendant au moins 18 mois après la conversion des cultures. Il peut être indiqué de le prolonger jusqu'à 24 mois dans les cas chroniques présentant des lésions pulmonaires étendues.

4 CONCEPTION D'UNE STRATÉGIE DE TRAITEMENT

Les stratégies de traitement des programmes peuvent varier en fonction de l'accès aux antibiogrammes, du taux de tuberculose pharmacorésistante, de la prévalence du VIH, des capacités techniques et des ressources financières. Malgré ces variables, le Comité Feu vert (CFV – *Green Light Committee* en anglais)¹ de l'OMS a élaboré des recommandations uniformes pour les stratégies de traitement des programmes. Le tableau 6.4 vise à guider les stratégies de traitement des programmes. Il est fondé sur diverses situations dans des régions limitées dans leurs ressources et leur accès aux antibiogrammes et sur la stratégie que le CFV recommande généralement dans cette situation. Le tableau s'efforce de couvrir la plupart des situations, mais il se peut que le programme de lutte contre la tuberculose doive ajuster la stratégie à des circonstances particulières. Il part du principe que les antibiogrammes de l'isoniazide, de la rifampicine, des fluoroquinolones et des agents injectables sont relativement fiables, mais que les antibiogrammes pour les autres agents sont moins fiables et qu'il faudrait éviter de fonder des traitements personnalisés sur leurs résultats. Les patients de la catégorie de traitement IV² sont des cas confirmés (ou très probables) de TB-MR. Les schémas destinés au traitement des cas de TB-MR sont appelés traitements de catégorie IV.

Groupe de patients	Données sur la sensibilité ^a	Stratégie recommandée ^b
Nouveau cas de tuberculose active	Résistance <i>rare</i> à <i>modérément courante</i> (c'est-à-dire dans un pays où un taux faible à modéré de nouveaux cas sont atteints de TB-MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Commencer un traitement de catégorie I • Effectuer des antibiogrammes au moins pour H et R chez les patients qui ne réagissent pas au traitement de catégorie I^c • Les méthodes rapides d'antibiogramme sont préférables
	Résistance <i>courante</i> (c'est-à-dire dans un pays où un fort taux de nouveaux cas sont atteints de TB-MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Effectuer des antibiogrammes pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement • Les méthodes rapides d'antibiogramme sont préférables • Commencer un traitement de catégorie I en attendant les résultats des antibiogrammes • Ajuster le schéma à un traitement de catégorie IV si l'antibiogramme révèle une tuberculose pharmacorésistante
Échecs de traitement de catégorie I	Faible taux de TB-MR parmi les échecs de traitement de catégorie I La résistance aux médicaments de deuxième ligne est rare.	<ul style="list-style-type: none"> • Effectuer des antibiogrammes au moins pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement • Les méthodes rapides d'antibiogramme sont préférables • Commencer un traitement de catégorie II en attendant les résultats des antibiogrammes • Ajuster le schéma à un traitement de catégorie IV si l'antibiogramme révèle une tuberculose pharmacorésistante

¹Le CFV a été créé en juin 2000 sous forme de partenariat entre cinq catégories de participants : les gouvernements de pays aux ressources limitées, les institutions universitaires, les organisations de la société civile, les donateurs bilatéraux et l'OMS. Le CFV a négocié avec succès le prix des médicaments avec les fabricants, demandé et adopté des politiques rationnelles pour une prise en charge adéquate de la TB-MR, défini des critères stricts pour évaluer les projets de programmes de prise en charge de la tuberculose pharmacorésistante, aidé les pays à mettre sur pied ces projets et assuré leur mise en œuvre adéquate, et, enfin, assuré un accès à des médicaments de deuxième ligne de qualité garantie à un prix préférentiel pour les programmes de prise en charge considérés comme techniquement et scientifiquement valables et ne risquant pas d'entraîner l'apparition de nouvelles pharmacorésistances. Pour plus d'informations sur les services assurés par le CFV et la manière de prendre contact avec ce comité pour obtenir un soutien technique ou un accès à des médicaments antituberculeux de deuxième ligne de qualité garantie à un prix préférentiel, veuillez consulter la page Web du CFV (en anglais) à l'adresse : <http://www.who.int/tb/challenges/mri/greenlightcommittee/en/index.html>.

² La publication de l'OMS *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux* recommande des schémas thérapeutiques fondés sur différentes catégories de diagnostic de tuberculose :
Catégorie I : nouveaux cas à frottis positifs ; nouveaux cas de tuberculose pulmonaire (TBP) à frottis négatif avec lésions parenchymateuses étendues ; grave infection concomitante par le VIH ou formes sévères de tuberculose extrapulmonaire.
Catégorie II : cas de TBP à frottis positif précédemment traités : rechute, traitement après interruption, échecs thérapeutiques.
Catégorie III : nouveaux cas de TBP à frottis négatif (autres que ceux de la catégorie I) ; formes de tuberculose extrapulmonaire sans caractère de gravité.
Catégorie IV : cas de tuberculose chronique (à frottis positif après retraitement sous surveillance) ; TB-MR avérée ou suspectée.

Tableau 6.4. Stratégies recommandées pour les programmes dans diverses situations

Groupe de patients	Données sur la sensibilité ^a	Stratégie recommandée ^b
Échecs de traitement de catégorie I	Fort taux de TB-MR parmi les échecs de traitement de catégorie I La résistance aux médicaments de deuxième ligne est rare	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des antibiogrammes au moins pour l'isoniazide et la rifampicine chez tous les patients avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie IV : AI-FQ-deux agents du groupe 4- +/-Z
	Fort taux de TB-MR parmi les échecs de traitement de catégorie I La résistance aux médicaments de deuxième ligne est courante	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des antibiogrammes pour H, R, AI, FQ avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie IV : AI-FQ-trois agents du groupe 4- +/-Z en attendant les résultats de l'antibiogramme Ajuster le schéma en fonction des résultats des antibiogrammes si une approche personnalisée est utilisée
Échecs de traitement de catégorie II	Taux élevé de TB-MR parmi les échecs de traitement de catégorie II La résistance aux médicaments de deuxième ligne est rare	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des antibiogrammes au moins pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie IV : AI-FQ-deux agents du groupe 4- +/-Z en attendant les résultats des antibiogrammes Ajuster le schéma en fonction des résultats des antibiogrammes si une approche personnalisée est utilisée
	Taux élevé de TB-MR parmi les échecs de traitement de catégorie II La résistance aux médicaments de deuxième ligne est courante	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des antibiogrammes au moins pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie II en attendant les résultats des antibiogrammes Ajuster le schéma à un traitement de catégorie IV si les antibiogrammes révèlent une tuberculose pharmacorésistante
Patient avec des antécédents de rechute ou reprenant un traitement après interruption	Taux faible à modéré de TB-MR dans ce groupe de patients	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des antibiogrammes au moins pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie II en attendant les résultats des antibiogrammes Ajuster le schéma à un traitement de catégorie IV si les antibiogrammes révèlent une tuberculose pharmacorésistante
Contact d'un cas de TB-MR atteint de tuberculose active Le profil de résistance du contact est connu	Contact proche à risque élevé d'être infecté par la même souche	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer un diagnostic rapide et des antibiogrammes au moins pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie IV sur la base des résultats des antibiogrammes et des antécédents de traitement du contact en attendant les résultats des antibiogrammes Ajuster le schéma en fonction des résultats des antibiogrammes

Tableau 6.4. Stratégies recommandées pour les programmes dans diverses situations

Groupe de patients	Données sur la sensibilité ^a	Stratégie recommandée ^b
Contact d'un cas de TB-MR atteint de tuberculose active Le profil de résistance du contact est connu	Contact occasionnel à faible risque d'être infecté par la même souche	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer un diagnostic rapide et des antibiogrammes au moins pour H et R chez tous les patients avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie I en attendant les résultats des antibiogrammes Ajuster le schéma en fonction des résultats des antibiogrammes
Cas de TB-MR avérée	Sensibilité avérée ou presque certaine à une FQ et à un AI	<ul style="list-style-type: none"> Commencer un traitement de catégorie IV : AI-FQ-deux agents du groupe 4- +/-Z
	Sensibilité avérée ou presque certaine à une FQ Résistance avérée ou presque certaine à un AI	<ul style="list-style-type: none"> Commencer un traitement de catégorie IV : AI-FQ-trois agents du groupe 4- +/-Z Utiliser un AI pour lequel la sensibilité est avérée Si la souche est résistante à tous les AI, utiliser un AI pour lequel la résistance est relativement rare
	Résistance avérée ou presque certaine à une FQ Sensibilité avérée ou presque certaine à un AI	<ul style="list-style-type: none"> Commencer un traitement de catégorie IV : AI-FQ-trois agents du groupe 4- +/-Z Utiliser une FQ de nouvelle génération
	Résistance avérée ou presque certaine à une FQ et à un AI	<ul style="list-style-type: none"> Commencer un traitement de catégorie IV contre la TB-UR
Échec de traitement de catégorie IV ou cas de TB-MR avérée associée à des antécédents de traitement importants à l'aide de médicaments de deuxième ligne	Taux modéré à élevé de TB-UR dans ce groupe de patients	<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des antibiogrammes pour les AI et FQ (et H et R si ce n'est pas déjà fait) avant le début du traitement Commencer un traitement de catégorie IV contre la TB-UR en attendant les résultats des antibiogrammes
Cas de TB-UR avérée	Résistance avérée à H, R, AI et FQ	<ul style="list-style-type: none"> Commencer un traitement de catégorie IV contre la TB-UR

a Ce tableau part du principe que toutes les stratégies présentées seront mises en œuvre dans des régions limitées dans leurs ressources et leur accès aux antibiogrammes. Il n'existe pas de seuil absolu définissant une résistance faible, modérée ou élevée. Les programmes sont encouragés à consulter un expert pour déterminer quelles stratégies recommandées dans ce tableau sont les plus indiquées en fonction des taux de résistance et des ressources disponibles.

b Dans la mesure du possible, effectuer des antibiogrammes pour les agents injectables (AI, aminoglycosides ou capréomycine) et une fluoroquinolone (FQ) si la TB-MR est avérée.

c Des frottis systématiquement positifs après 5 mois constituent la définition d'un échec de traitement de catégorie I. Cependant, certains programmes préféreront effectuer des antibiogrammes plus tôt, sur la base de l'état général du patient, par exemple s'il est séropositif.

Plusieurs principes du tableau 6.4 requièrent une explication. Premièrement, les données de surveillance de la pharmacorésistance pour les différents groupes de patients (nouveaux patients, échecs de traitement de catégorie I, échecs de traitement de catégorie II, rechutes et interruptions, et échecs de traitement de catégorie IV) aideront grandement à déterminer le taux de TB-MR et de résistance à d'autres médicaments antituberculeux. C'est un élément essentiel pour élaborer des stratégies de traitement appropriées et pour évaluer l'impact des interventions des programmes de lutte antituberculeuse. Il est recommandé d'analyser toutes les souches de TB-MR afin de détecter toute résistance aux médicaments de deuxième ligne lorsque les capacités et les ressources le permettent. Comme les antibiogrammes pour les aminoglycosides, les polypeptides et les fluoroquinolones sont relativement fiables et reproductibles, et comme la résistance à ces médicaments définit la TB-UR, ces antibiogrammes sont prioritaires pour la surveillance et le traitement (voir module 4).

5 TRAITEMENT DE LA TB-MR EXTRAPULMONAIRE

La TB-MR extrapulmonaire est traitée à l'aide des mêmes stratégies que la TB-MR pulmonaire et pendant une durée égale.

Si le patient présente des symptômes qui laissent penser que le système nerveux central est touché et qu'il est atteint de TB-MR, il faut utiliser des médicaments capables de pénétrer de manière adéquate dans le système nerveux central. Le pyrazinamide, l'éthionamide, la cyclosérine et la térizidone ont une bonne pénétration ; la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine ne pénètrent qu'en présence d'inflammation des méninges ; le PAS et l'éthambutol ont une pénétration faible ou nulle.

6 TRAITEMENT DE LA TB-UR

Depuis qu'elle a été décrite pour la première fois, la TB-UR a été signalée sur six continents dans au moins 37 pays et représente jusqu'à 10 % de toutes les souches de TB-MR. Elle s'est révélée beaucoup plus difficile à soigner que la TB-MR et est extrêmement difficile à traiter chez les patients séropositifs. S'il n'existe à ce jour aucun rapport sur des patients séropositifs ayant reçu un diagnostic rapide de TB-UR et un schéma thérapeutique adéquat, des études de cohorte de patients séronégatifs ont montré des taux de guérison supérieurs à 50 %. Le tableau 6.5 résume le plus récent consensus des spécialistes sur la prise en charge de la TB-UR. Les données sur les différentes approches cliniques de la TB-UR sont très limitées (voir les *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008* de l'OMS pour plus d'informations).

Tableau 6.5. Principes directeurs de prise en charge des patients atteints de TB-UR établie ou pratiquement certaine

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

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

QUESTION

Résumer les principes généraux qui devraient être appliqués à la conception de schémas thérapeutiques contre la TB-MR.

RÉPONSE

Le traitement contre la TB-MR est une intervention médicale complexe et il n'existe aucune stratégie adaptée à toutes les situations. Les médecins doivent tenir compte de facteurs épidémiologiques, financiers et opérationnels lorsqu'ils choisissent la stratégie à utiliser. Le tableau 6.6 présente un bref récapitulatif des principes généraux qui régissent la conception des schémas thérapeutiques.

Tableau 6.6. Résumé des principes généraux de la conception de schémas thérapeutiques contre la TB-MR

Principes de base	Commentaires
1. Utiliser au moins 4 médicaments jugés efficaces. En cas d'incertitude sur l'efficacité d'au moins 4 médicaments, administrer 5 à 7 médicaments selon les spécificités des médicaments employés et le degré d'incertitude.	Plusieurs facteurs sont révélateurs de l'efficacité (plus ils sont nombreux, plus la probabilité que le médicament sera efficace chez le patient est élevée) : <ul style="list-style-type: none">• les résultats des antibiogrammes indiquent une sensibilité ;• aucun antécédent de traitement à l'aide du médicament ;• aucun contact proche connu présentant une résistance au médicament ;• les données de surveillance montrent que la résistance est rare chez les patients du même groupe ;• le médicament n'est pas beaucoup utilisé dans la région.
2. Ne pas utiliser de médicaments présentant des résistances croisées.	<ul style="list-style-type: none">• Toutes les rifamycines présentent des résistances croisées (rifampicine, rifabutine, rifapentine, rifalazil).• Les fluoroquinolones sont supposées avoir une forte résistance croisée mutuelle.• Tous les aminoglycosides ne montrent pas de résistance croisée. En général, seules la kanamycine et l'amikacine présentent une résistance croisée complète.
3. Éliminer les médicaments qui pourraient s'avérer dangereux pour le patient.	<ul style="list-style-type: none">• Allergies graves ou intolérance ingérable connues.• Risque important d'effets indésirables graves tels qu'insuffisance rénale, surdité, hépatite, dépression et/ou psychose.• Qualité du médicament inconnue.

Tableau 6.6. Résumé des principes généraux de la conception de schémas thérapeutiques contre la TB-MR

Principes de base	Commentaires
<p>4. Inclure des médicaments appartenant aux groupes 1 à 5 dans un ordre hiérarchique fondé sur leur puissance.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser tout médicament du groupe 1 (antituberculeux oraux de première ligne) susceptible d'être efficace. • Utiliser un agent injectable efficace (groupe 2). • Utiliser une fluoroquinolone (groupe 3). • Utiliser les autres médicaments du groupe 4 pour constituer un schéma comprenant au moins 4 médicaments efficaces. • Pour les schémas constitués de < 4 médicaments efficaces, ajouter les médicaments de deuxième ligne les plus susceptibles d'être efficaces pour atteindre un total de 5-7 médicaments. Le nombre de médicaments dépendra du degré d'incertitude. • Utiliser des médicaments du groupe 5 si nécessaire.
<p>5. Être prêt à prévenir, surveiller et prendre en charge les effets secondaires de chacun des médicaments prescrits.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Veiller à ce que les services de laboratoire requis en matière d'hématologie, de biochimie, de sérologie, d'audiométrie soient disponibles. • Établir une référence avant le début du traitement. • Débuter le traitement progressivement, en fractionnant les doses quotidiennes. • S'assurer de la disponibilité de médicaments d'appoint pour la prise en charge des effets secondaires.

1. Vrai / faux :

- Les schémas thérapeutiques contre la TB-MR devraient être fondés sur les antécédents de traitement
- Les schémas thérapeutiques contre la TB-MR devraient inclure au moins quatre médicaments efficaces
- Tous les médicaments contre la TB-MR devraient être administrés en doses fractionnées
- L'agent injectable devrait être utilisé pendant quatre mois
- Le traitement contre la TB-MR devrait être ajusté en fonction du poids du patient

2. L'efficacité des médicaments est étayée par :

- a) La sensibilité au médicament *in vitro*
- b) L'absence d'antécédents de traitement à l'aide de ce médicament
- c) Une utilisation limitée du médicament dans une région particulière
- d) Un faible taux de résistance établi par les données de surveillance
- e) Toutes les réponses ci-dessus

3. Vrai / faux :

- La résistance croisée entre les fluoroquinolones d'ancienne et de nouvelle génération est complète
- Il convient d'utiliser des rifamycines autres que la rifampicine pour le traitement de la TB-MR
- En cas de TB-MR extrapulmonaire, le traitement doit être prolongé
- Tous les médicaments contre la TB-MR ont une bonne pénétration du système nerveux central
- Tous les aminoglycosides présentent une résistance croisée

1: V,V,F,F, V
2: e
3: F,F,F,F,F

RÉPONSES

MODULE 7

MÉDICAMENTS D'APPOINT ET TRAITEMENTS ADJUVANTS

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- prescrire des médicaments d'appoint et des traitements adjuvants appropriés pour le traitement de la TB-MR ;
- comprendre le rôle de la chirurgie dans le traitement de la TB-MR.

2 INTRODUCTION

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

3 MÉDICAMENTS D'APPOINT ET TRAITEMENTS ADJUVANTS

CORTICOSTÉROÏDES – Il a été démontré que l'utilisation de corticostéroïdes comme adjuvants chez les patients soumis à un traitement contre la TB-MR n'accroît pas la mortalité et peut contribuer à soulager les symptômes associés à une insuffisance respiratoire grave, à une atteinte du système nerveux central et à une laryngite tuberculeuse. Rien n'indique qu'un corticostéroïde soit meilleur qu'un autre. La prednisone est souvent utilisée, à raison d'une posologie initiale d'environ 1 mg/kg et en réduisant progressivement la dose de 10 mg par semaine. Il peut être dangereux d'interrompre brusquement l'administration de prednisone chez les patients dépendants aux corticostéroïdes. Ceux-ci peuvent aussi soulager les symptômes des patients présentant une aggravation des troubles respiratoires obstructifs. Dans ces cas, on peut administrer la prednisone pendant une à deux semaines, en commençant par environ 1 mg/kg et en diminuant la dose de 5-10 mg par jour.

Les patients qui prennent déjà des corticostéroïdes pour d'autres problèmes de santé devraient continuer leur traitement.

PYRIDOXINE – La pyridoxine est un médicament d'appoint administré avec la cyclosérine et la térizidone afin de prévenir les effets neurotoxiques et qui devrait être pris chaque jour à raison de 50 mg par 250 mg de cyclosérine (ou 300 mg de térizidone). En cas d'effets indésirables associés à la cyclosérine ou à la térizidone, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 200 mg/jour.

VITAMINES ET COMPLÉMENTS MINÉRAUX – Lorsque les patients présentent des carences, on peut prescrire des vitamines (en particulier de la vitamine A) et des compléments minéraux. Si l'on administre des minéraux, la prise doit s'effectuer au moins une heure avant ou après celle des fluoroquinolones, car le zinc, le fer et le calcium peuvent interférer avec l'absorption de ces médicaments.

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

INSUFFISANCES RESPIRATOIRES – Il est possible d'utiliser de l'oxygène pour soulager la dyspnée (essoufflement). En général, il est indiqué chez les patients ayant un $pO_2 < 55$ mmHg ou $O_2Sat < 89\%$, et devrait être titré pour élever le O_2Sat à plus de 90 %. En général, l'oxygène est administré dans un premier temps par voie nasale à raison de 2-4 l/min. Si plus de 5 l/min sont nécessaires, l'oxygène devrait être administré à l'aide d'un masque. Certains patients pouvant souffrir d'une rétention de CO_2 , il convient d'être attentif à ce problème lors du début du traitement ou lorsque l'apport d'oxygène est accru. Les corticostéroïdes et la morphine apportent aussi un soulagement considérable en cas d'insuffisance respiratoire.

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

SOUTIEN NUTRITIONNEL – La TB-MR peut entraîner une malnutrition, mais peut aussi être aggravée par un mauvais état nutritionnel. Il est en outre possible que les médicaments antituberculeux de deuxième ligne diminuent encore l'appétit, et qu'il soit d'autant plus difficile de maintenir une nutrition adéquate. Le soutien nutritionnel peut consister dans la fourniture gratuite d'aliments de base et, dans la mesure du possible, devrait comprendre une source de protéines.

MÉDICAMENTS D'APPOINT CONTRE LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX – Les médicaments d'appoint servant à soigner les effets indésirables des médicaments antituberculeux sont passés en revue au module 8.

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes sont correctes ?

- Il a été prouvé que l'utilisation de corticostéroïdes comme adjuvants chez les patients sous traitement contre la TB-MR augmente la mortalité mais peut contribuer à soulager les symptômes associés à des insuffisances respiratoires graves, à une atteinte du système nerveux central et à une laryngite tuberculeuse.
- Les corticostéroïdes permettent aussi de soulager les symptômes des patients présentant une aggravation des troubles respiratoires obstructifs.
- Il peut être dangereux d'arrêter brusquement l'administration de prednisone chez les patients dépendants aux corticostéroïdes.
- La pyridoxine est administrée comme adjuvant avec la streptomycine afin de prévenir les effets neurotoxiques.
- Si l'on administre des minéraux, la prise doit s'effectuer en même temps que celle des fluoroquinolones.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont b) et c).

- Il a été démontré que l'utilisation de corticostéroïdes comme adjuvants chez les patients sous traitement contre la TB-MR n'augmente pas la mortalité mais peut contribuer à soulager les symptômes associés à des insuffisances respiratoires graves, à une atteinte du système nerveux central et à une laryngite tuberculeuse.
- La pyridoxine est prescrite comme adjuvant avec la cyclosérine et la térazidone afin de prévenir les effets neurotoxiques.
- Si des minéraux sont administrés, la prise doit s'effectuer au moins une heure avant ou après celle des fluoroquinolones, car le zinc, le fer et le calcium peuvent interférer avec l'absorption de ces médicaments.

QUESTION

Parmi les affirmations ci-dessous relatives aux médicaments d'appoint utilisés dans la prise en charge de la TB-MR, lesquelles sont correctes ?

- Les antiacides devraient être évités car ils peuvent nuire à l'absorption des fluoroquinolones.
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, sertraline) ne devraient pas être utilisés pour soigner la dépression.
- L'ibuprofène, le paracétamol ou la codéine sont sans danger pour le traitement des douleurs musculo-squelettiques, de l'arthralgie et des maux de tête.
- Il faudrait éviter d'utiliser des bêta-agonistes inhalés (albutérol, etc.), des corticostéroïdes inhalés (béclométasone, etc.), des stéroïdes administrés par voie orale (prednisone), et des stéroïdes injectables (dexaméthasone, méthylprednisolone) pour le traitement des bronchospasmes.
- Le tégrétol est utilisé pour le traitement de la neuropathie périphérique.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a) et c).

- Les bêta-agonistes inhalés (albutérol, etc.), les corticostéroïdes inhalés (béclométasone, etc.), les stéroïdes administrés par voie orale (prednisone), et les stéroïdes injectables (dexaméthasone, méthylprednisolone) devraient être utilisés contre les bronchospasmes.
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ainsi que les antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisés contre la dépression.
- L'amitriptyline, et non le tégrétol, est utilisée pour le traitement de la neuropathie périphérique.

4 CHIRURGIE

Le traitement de la TB-MR repose d'abord et avant tout sur la chimiothérapie. Dans certains cas restreints, cependant, la chirurgie peut être indiquée. Il faut pour cela que la maladie soit essentiellement unilatérale et que le patient présente une réserve cardio-pulmonaire adéquate. Si la maladie est localisée, la chirurgie peut considérablement améliorer le résultat, pour autant qu'elle soit pratiquée par des chirurgiens thoraciques compétents et qu'elle s'accompagne de soins postopératoires de qualité.

QUESTION

Dans quels cas la chirurgie est-elle indiquée chez un patient atteint de TB-MR ?

- En cas de cultures systématiquement positives et d'absence d'amélioration sur le plan radiologique et clinique après six mois de traitement adéquat et d'observance.
- En cas de rechute d'un patient chez qui le même foyer est atteint après une chimiothérapie adéquate et une bonne observance du traitement.
- En cas de conversion des cultures d'expectoration d'un patient, chez qui il subsiste cependant des cavernes ou de fortes lésions du lobe ou du poumon, et qui présente donc un risque de rechute.
- Après au moins douze mois de traitement.
- Après le premier échec du traitement contre la TB-MR.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), b) et c).

- Il convient d'administrer au moins six mois de traitement avant d'envisager la chirurgie.

QUESTION

Quelles sont les indications électives de la chirurgie dans le traitement de la TB-MR ?

RÉPONSE

Indications formelles :

- Non-conversion des cultures d'expectoration et absence d'amélioration sur le plan radiologique et clinique après six mois de traitement adéquat et d'observance.
- Rechute d'un patient chez qui le même foyer est atteint après une chimiothérapie adéquate et une bonne observance du traitement.

Indications formelles :

- En cas de conversion des cultures d'expectoration d'un patient qui présente cependant un profil de pharmacorésistance si fort (ultrarésistance ou résistance extrême, c'est-à-dire résistance à plus de quatre médicaments) qu'en cas de rechute, il pourrait être difficile de parvenir à nouveau à une conversion des cultures d'expectoration.
- En cas de conversion des cultures d'expectoration d'un patient chez qui il subsiste cependant des cavernes ou des lésions graves du lobe ou des poumons, et qui présente donc un risque de rechute.

Dans l'idéal, l'opération chirurgicale devrait avoir lieu après la conversion des frottis et durant la phase initiale du traitement, généralement après deux à six mois. Si une conversion n'est pas possible, il convient d'administrer au moins trois mois de traitement avant d'envisager la chirurgie.

Il est préférable de prendre une décision quant à l'intervention chirurgicale et à sa portée (lobectomie ou pneumonectomie) après avoir localisé la maladie par scanner. Il arrive souvent que le sommet d'un lobe inférieur soit touché en même temps que le lobe supérieur correspondant, et qu'il doive aussi être retiré.

La chirurgie peut servir d'adjuvant au traitement médicamenteux dans certains cas de TB-MR

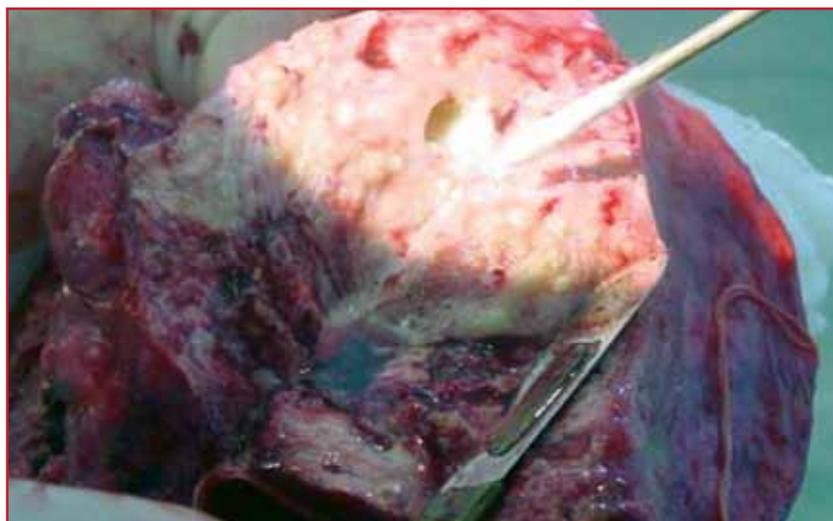


HELP Design Group

La scintigraphie de perfusion est utile pour déterminer la quantité de poumon sain qui devra probablement être retirée. La spirométrie de base (VEMS et CVF) est adéquate pour évaluer le fonctionnement des poumons chez la majorité des patients. Pour que l'opération puisse être effectuée, le VEMS devrait être supérieur à 0,8. Si le VEMS est acceptable, il convient de mesurer le taux d'hématocrite dans le sang et d'analyser les gaz du sang artériel, les électrolytes, l'urée et la créatinine avant l'opération. Les électrocardiogrammes sont utiles pour exclure l'hypertension pulmonaire, qui constituerait une contre-indication pour l'opération. Un électrocardiogramme préopératoire devrait être effectué chez les patients de plus de 50 ans et chez les diabétiques.

Lorsque les cultures d'expectoration d'un patient demeurent positives, l'opération chirurgicale ne devrait être effectuée que si plus aucun schéma adéquat de chimiothérapie n'est envisageable.

L'échantillon réséqué devrait être envoyé en laboratoire pour des examens histologiques, des cultures et des antibiogrammes. La mise en culture des expectorations devrait s'effectuer immédiatement après l'opération, puis chaque mois jusqu'à obtenir deux cultures négatives consécutives. Si les cultures d'expectoration du patient étaient négatives au moment de l'opération, le traitement devrait se poursuivre pendant au moins 18 mois après la conversion des cultures. Si les cultures étaient positives, le traitement devrait se poursuivre pendant 18 mois après la conversion postopératoire des cultures.



L'échantillon réséqué devrait être envoyé en laboratoire pour des examens histologiques, des cultures et des antibiogrammes

Centres de prévention et de contrôle des maladies

1. Les médicaments d'appoint utiles pour le traitement de la TB-MR comprennent :

- a) Les corticostéroïdes
- b) Les bronchodilatateurs
- c) La pyridoxine
- d) Les analgésiques
- e) Tous ces médicaments

2. La pyridoxine devrait être systématiquement prescrite pour tous les cas de TB-MR sous :

- a) Kanamycine
- b) Éthionamide
- c) Cyclosérine
- d) Ofloxacine
- e) Pyrazinamide

3. Une intervention chirurgicale chez un patient atteint de TB-MR dont les cultures d'expectoration demeurent positives devrait être précédée d'au moins :

- a) Deux mois de traitement contre la TB-MR
- b) Trois mois de traitement contre la TB-MR
- c) Quatre mois de traitement contre la TB-MR
- d) Six mois de traitement contre la TB-MR
- e) Neuf mois de traitement contre la TB-MR

RÉPONSES

- 1: e
2: c
3: a

MODULE 8

EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module vous devriez être à même de :

- repérer les effets indésirables connus du traitement contre la TB-MR ;
- reconnaître rapidement les effets indésirables des médicaments chez les patients sous traitement contre la TB-MR ;
- prendre en charge les effets indésirables des médicaments de deuxième ligne.

2 INTRODUCTION

Presque tous les patients qui suivent un traitement contre la TB-MR signaleront des effets secondaires liés aux médicaments de deuxième ligne. Il est nécessaire de suivre les patients de près afin de faire en sorte que les effets indésirables soient repérés et traités rapidement. La plupart sont faciles à reconnaître, et les patients feront souvent part spontanément d'informations à ce sujet. Cependant, il est important d'adopter une approche systématique pour les entretiens avec les patients, car certains seront peut-être réticents à signaler certains effets indésirables, même graves. D'autres peuvent se focaliser sur un effet secondaire et oublier d'informer le personnel soignant d'autres effets éventuels. Une prise en charge rapide et intensive des effets indésirables des médicaments de deuxième ligne facilite grandement l'observance du traitement.

3 EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS COURANTS

Les effets indésirables peuvent être classés dans les catégories suivantes :

- effets secondaires mineurs ;
- effets toxiques ;
- réactions d'hypersensibilité ;
- réactions idiosyncrasiques ;
- autres réactions.

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

QUESTION

Énumérez les effets indésirables connus des médicaments de deuxième ligne utilisés dans le traitement de la TB-MR et indiquez les médicaments associés à chaque effet indésirable.

RÉPONSE

Parmi les effets indésirables connus des médicaments antituberculeux de deuxième ligne figurent (les médicaments en gras étant plus étroitement associés aux effets indésirables que les autres) :

EFFETS INDÉSIRABLES COURANTS

- Symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales, gastrite (médicaments associés : **Eto/Pto**, **PAS**, **H**, **E**, **Z**)
- Arthralgie (médicaments associés : **Z**, **FQ**)
- Maux de tête (médicaments associés : **CS**)
- Troubles du sommeil (médicaments associés : **CS**)

MOINS COURANTS

- Éruptions cutanées (tout médicament)
- Jaunisse (médicaments associés : **S**, **Km**, **Cm**, **Am**, **Vm**)
- Ototoxicité (médicaments associés : **S**, **Km**, **Am**, **Cm**, **Clr**)
- Neuropathie périphérique (médicaments associés : **Cs**, **Lzd**, **H**, **S**, **Km**, **Am**, **Cm**, **Vi**, **Eto/Pto**, fluoroquinolones)
- Symptômes de pertes d'électrolytes, par ex. crampes musculaires, palpitations (médicaments associés : **Cm**, **Vm**, **Km**, **Am**, **S**)
- Symptômes psychiatriques, par ex. dépression, anxiété, psychose, pensées suicidaires (médicaments associés : **Cs**, **H**, **FQ**, **Eto/Pto**)
- Insuffisance rénale (médicaments associés : **S**, **Km**, **Am**, **Cm**, **Vm**)
- Hypothyroïdie (médicaments associés : **PAS**, **Eto/Pto**)

Les effets secondaires cutanés des médicaments, qui vont du prurit aux éruptions voire, dans les cas plus graves, à la nécrose épidermique toxique et sont parfois accompagnés de fièvre, peuvent être dus à plusieurs agents. Ils sont beaucoup plus fréquents chez les patients séropositifs. Une cure de désensibilisation s'avère souvent efficace et toute la gamme des médicaments peut être réintroduite dans un délai d'une ou deux semaines.

Les symptômes gastro-intestinaux – nausées, douleurs et vomissements – sont courants, mais peuvent être des symptômes avant-coureurs d'hépatite ; un suivi médical attentif est donc obligatoire. Les symptômes gastro-intestinaux peuvent généralement être traités en prenant les médicaments avec des repas pauvres en graisses ou avant de se coucher. Il est important de surveiller la réaction. Si les symptômes ne disparaissent pas, il faut suspecter une toxicité du foie et effectuer les examens correspondants.

Les troubles de l'audition ou de l'équilibre sont pratiquement toujours dus aux agents injectables. Ils dépendent souvent, mais pas toujours, de la posologie. Il convient d'informer les patients déjà atteints de troubles cochléo-vestibulaires des risques potentiels et d'obtenir leur consentement éclairé avant d'administrer ces médicaments. Les patients qui se plaignent d'une perte d'audition ou de troubles de l'équilibre devraient être examinés afin de déterminer si la posologie est adaptée à leur poids et à leur âge, puisque la toxicité augmente parallèlement à ces deux facteurs. Il convient en outre de vérifier que la dose est correcte au regard de la fonction rénale du patient (calculer la clairance [élimination] de la créatinine et ajuster la posologie en conséquence, voir module 9, tableau 9.3).

La néphrotoxicité est une complication connue chez tous les patients recevant des médicaments injectables, qu'il s'agisse d'aminoglycosides ou de la capréomycine. Cet effet indésirable passe inaperçu au début du traitement (il n'est pas manifeste en étudiant les antécédents du patient ou lors d'un examen médical) et peut être fatal.

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

Symptômes neurologiques : le système nerveux périphérique et le système nerveux central peuvent tous deux être touchés par la toxicité des médicaments antituberculeux de deuxième ligne, mais il convient de faire une distinction. La manifestation la plus courante est la neuropathie périphérique, qui se présente sous forme de paresthésie, notamment des fourmillements et des engourdissements commençant dans les pieds et gagnant la partie proximale. Ces symptômes peuvent s'accompagner de myalgies, de faiblesses et d'ataxies. La neuropathie périphérique est généralement due à la cyclosérine et à la térizidone et se manifeste plus souvent chez les patients atteints de malnutrition ou d'alcoolisme. Elle peut être traitée efficacement à l'aide de pyridoxine.

Peu fréquemment, la cyclosérine et la térizidone peuvent provoquer une psychose toxique et des convulsions épileptiques. La pyridoxine peut contribuer à prévenir ces effets, mais s'ils sont déjà présents, il faudra souvent interrompre l'administration de cyclosérine ou de térizidone et la reprendre à une posologie moindre. En outre, la cyclosérine et la térizidone sont excrétées par les reins ; si des effets indésirables graves se manifestent, il convient donc de vérifier la clairance de la créatinine – une mauvaise clairance peut entraîner une concentration élevée de ces médicaments dans le sang, provoquant les effets indésirables.

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

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

L'hypothyroïdie est un effet tardif provoqué par le PAS et l'éthionamide, et les symptômes physiques peuvent être difficiles à déceler.

4 SURVEILLANCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

QUESTION

Comment surveilleriez-vous les effets indésirables des médicaments chez un patient sous traitement contre la TB-MR ?

RÉPONSE

Les examens de laboratoire sont très précieux pour détecter les effets indésirables plus discrets. Le tableau 8.1 contient des recommandations sur la fréquence minimale des principaux tests de laboratoire. Une fréquence plus élevée est parfois recommandée, en particulier pour les patients à haut risque et les patients séropositifs.

Les effets indésirables doivent être évalués comme suit :

- au début ;
- au moins une fois par mois durant les premiers mois du traitement (de préférence jusqu'à la conversion des cultures) ;
- au moins une fois tous les deux mois après la conversion des cultures.

Le responsable du traitement devrait interroger le patient au sujet des effets indésirables lors de chaque consultation.

Surveillance/évaluation	Fréquence recommandée
Évaluation par un clinicien	Comme base de référence, puis au moins une fois par mois jusqu'à la conversion, puis tous les 2 à 3 mois.
Surveillance par un agent assigné au TOD	Lors de chaque rencontre dans le cadre du TOD.
Frottis et cultures d'expectoration	Fréquence mensuelle pour les frottis et les cultures pendant tout le traitement (certains programmes disposant de ressources limitées peuvent opter pour des frottis mensuels mais des cultures un mois sur deux).
Poids	Comme base de référence, puis une fois par mois.
Pharmacosensibilité	Comme base de référence pour les programmes effectuant des tests sur les traitements personnalisés (antibiogrammes) ou mettant en œuvre des traitements standardisés qui nécessitent une confirmation du diagnostic de TB-MR. Pour les patients dont les cultures demeurent positives, il n'est pas nécessaire de répéter les antibiogrammes avant 3 mois de traitement.
Radiographies thoraciques	Comme base de référence, puis tous les six mois.
Créatinine sérique	Comme base de référence, puis mensuellement si possible pendant l'administration d'un médicament injectable. À intervalles de 1 à 3 semaines chez les patients infectés par le VIH, les diabétiques et d'autres patients à risque élevé.
Potassium sérique	Mensuellement pendant l'administration du médicament injectable. À intervalles de 1 à 3 semaines chez les patients infectés par le VIH, les diabétiques et d'autres patients à risque élevé.
Thyréostimuline	Tous les 6 mois si le patient reçoit l'association éthionamide/prothionamide ou du PAS ; et surveiller tous les mois la présence de signes/symptômes d'hypothyroïdie. La thyroestimuline suffit au test de dépistage de l'hypothyroïdie ; il n'est pas nécessaire de mesurer les taux d'hormones thyroïdiennes.
Taux sériques d'enzymes hépatiques	Surveillance périodique (tous les 1 à 3 mois) chez les patients recevant du pyrazinamide sur des périodes prolongées ou chez les patients à risque d'hépatite ou présentant des symptômes de cette maladie. Pour les patients infectés par le VIH, effectuer une surveillance tous les mois.

Tableau 8.1. Surveillance des effets indésirables

Surveillance/évaluation	Fréquence recommandée
Dépistage du VIH	Comme base de référence, puis à nouveau en cas d'indication clinique.
Tests de grossesse	Comme base de référence pour les femmes en âge de procréer, puis à nouveau en cas d'indication.
Taux d'hémoglobine et numération des globules blancs	Si le patient est traité par le linézolide, surveiller chaque semaine au départ, puis tous les mois ou au besoin, en fonction des symptômes ; on ne possède qu'une faible d'expérience clinique de l'utilisation prolongée. Pour les patients infectés par le VIH sous AZT, surveiller mensuellement au départ, puis au besoin en fonction des symptômes.
Lipase sérique	Indiqué pour les examens effectués en cas de douleur abdominale, pour exclure une pancréatite chez les patients sous linézolide, D4T, ddI, ddc.
Acidose lactique	Indiqué pour les examens autour de l'acidose lactique chez les patients sous linézolide ou TAR.
Glucose sérique	Si le patient est sous gatifloxacine, surveiller fréquemment la glycémie (chaque semaine) et apprendre au patient à reconnaître les signes et symptômes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

Le potassium sérique devrait être surveillé au moins une fois par mois chez tous les patients sous capréomycine.

5 PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES

La prise en charge adéquate des effets indésirables est aussi importante que la stratégie de traitement utilisée. Les médicaments antituberculeux de deuxième ligne ont davantage d'effets indésirables que ceux de première ligne. Cela dit, il est possible de les prendre en charge même dans les pays disposant de ressources limitées.

Une prise en charge adéquate commence par **l'éducation du patient avant le début du traitement**. Le sujet tuberculeux devrait être informé en détail des effets indésirables susceptibles de résulter du schéma thérapeutique prescrit et du moment auquel les notifier à l'agent de santé.

Une prise en charge rapide et intensive des effets indésirables est essentielle, sans quoi ils peuvent accroître le risque d'inobservance du traitement et provoquer une morbidité permanente voire le décès du patient. Même si les effets indésirables ne sont pas particulièrement dangereux, il est important d'intervenir rapidement. Les effets indésirables peuvent susciter une grande anxiété chez les patients s'ils ne comprennent pas ce qui leur arrive. Cet état d'inquiétude peut à son tour augmenter la gravité des effets indésirables, par exemple les nausées et les vomissements.

La **série de mesures** suivante est recommandée pour prendre en charge les effets indésirables :

- **Prise en charge des effets indésirables à l'aide d'algorithmes standard** : la plupart des effets indésirables peuvent être traités à l'aide de médicaments en vente libre ou de médicaments sur ordonnance couramment prescrits. Si les effets indésirables sont modérés et sans danger, la meilleure option est de poursuivre le schéma thérapeutique, avec l'aide de médicaments d'appoint si nécessaire. De nombreux effets indésirables disparaissent ou diminuent avec le temps ; il convient donc d'encourager les patients à les supporter jusqu'à ce qu'ils s'apaisent. Le soutien psychosocial est un élément important de la prise en charge des effets secondaires. La publication *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-resistant Tuberculosis* (disponible en anglais) contient des logigrammes illustrant la prise en charge des effets indésirables en cas de TB-MR.

- **Réduction de la posologie des médicaments suspectés** : les effets indésirables de plusieurs médicaments antituberculeux de deuxième ligne dépendent fortement de la posologie utilisée. Si un patient ne supporte pas le schéma, la posologie du médicament suspecté peut être réduite jusqu'à ce que les effets indésirables disparaissent. Si on ne sait pas quel médicament cause l'effet indésirable, la dose de chaque médicament peut être tour à tour réduite jusqu'à ce que le coupable soit identifié. Dans ce cas, lorsque la posologie d'un deuxième médicament est réduite, celle du premier médicament doit être ramenée à la normale. Si les effets indésirables ne disparaissent pas en diminuant successivement la dose de chaque médicament, il peut être nécessaire de réduire la posologie de plusieurs médicaments simultanément. Cependant, étant donné les marges thérapeutiques étroites des médicaments de deuxième ligne, une diminution de la dose risque de nuire à l'efficacité, si bien que tous les efforts doivent être consentis pour conserver une dose adéquate de médicament par rapport au poids corporel.
- **Élimination de médicaments du schéma thérapeutique** : si la réduction de la posologie n'atténue pas les effets indésirables, il peut être nécessaire d'éliminer un médicament du traitement, ou de le remplacer par un autre. Cette option ne devrait être employée qu'en dernier recours, car elle nuira à l'efficacité du schéma.

Il arrive que la surveillance et la prise en charge des effets indésirables des médicaments doivent être plus intensives chez certains patients, notamment en cas de :

- grossesse et allaitement ;
- diabète sucré ;
- insuffisance rénale ;
- maladie aiguë ou chronique du foie ;
- maladie thyroïde ;
- maladie mentale ;
- toxicomanie ou alcoolisme ;
- séropositivité.

La prise en charge de la TB-MR dans ces cas est décrite aux modules 9 et 10.

Les médicaments utilisés pour le traitement de la TB-MR causent souvent des effets indésirables qui doivent être pris en charge de façon adéquate



Lung Health Image Library

Le tableau 8.2 récapitule les effets indésirables courants, les agents qui en sont le plus probablement responsables et les stratégies de prise en charge proposées.

Tableau 8.2. Effets indésirables courants et stratégies de prise en charge			
Effet indésirable	Agent(s) suspecté(s)*	Stratégie de prise en charge	Observations
Convulsions	Cs, H, FQ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'agent suspecté en attendant la disparition des convulsions. 2. Instaurer un traitement anticonvulsivant (phénytoïne 3-5 mg/kg/j ; acide valproïque 750-1250 mg/kg/j ; carbamazépine 600-1200 mg/kg/j ; phénobarbitol 60-120 mg/kg/j, par exemple). 3. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j). 4. Reprendre le traitement par l'agent suspecté à une dose plus faible, s'il s'agit d'un composant essentiel du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. L'administration de l'anticonvulsivant est généralement poursuivie jusqu'à la fin du traitement ou jusqu'à l'arrêt de l'agent suspecté. 2. L'existence d'antécédents de troubles convulsifs n'est pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés dans ce document si ces troubles sont bien contrôlés et/ou si le patient reçoit un traitement anticonvulsivant. 3. Les patients présentant des antécédents de convulsions peuvent courir un risque accru de convulsions pendant le traitement contre la TB-MR.
Neuropathie périphérique	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Eto/Pto, Cm, Vi, FQ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Augmenter la pyridoxine jusqu'à la dose quotidienne maximale (200 mg/j). 2. Changer d'agent injectable pour passer à la capréomycine si la sensibilité du patient à ce médicament est attestée. 3. Instaurer un traitement par des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline. L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de paracétamol peut contribuer à atténuer les symptômes. 4. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. En cas de comorbidité (diabète, infection par le VIH, alcoolisme, par exemple), la probabilité pour le patient de contracter une neuropathie périphérique peut être plus forte, mais ces pathologies ne sont pas des contre-indications à l'utilisation des agents mentionnés. 2. La neuropathie peut être irréversible ; elle peut cependant s'améliorer chez certains patients après l'arrêt de l'agent en cause.
Perte auditive et perturbations vestibulaires	S, Km, Am, Cm, Clr	<ol style="list-style-type: none"> 1. Procéder à des mesures audiométriques et les comparer aux mesures de référence éventuellement disponibles. 2. Passer à la capréomycine pour le traitement parentéral si la sensibilité du patient à ce médicament est avérée. 3. Réduire la fréquence d'administration et/ou la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les patients ayant déjà reçu des aminoglycosides par le passé auront peut-être déjà des troubles auditifs au départ. 2. La perte auditive n'est généralement pas réversible. 3. Le risque de perte auditive supplémentaire doit être pesé par rapport au risque d'arrêter l'agent injectable dans le cadre du schéma thérapeutique. 4. Bien que le bienfait des prothèses auditives soit minime ou modéré en cas d'ototoxicité, on peut envisager un essai pour déterminer si un patient ayant une perte auditive pourrait bénéficier de telles aides.

Tableau 8.2. Effets indésirables courants et stratégies de prise en charge

Effet indésirable	Agent(s) suspecté(s)*	Stratégie de prise en charge	Observations
Symptômes psychotiques	Cs, H, FQ, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'agent suspecté sur une courte durée (1 à 4 semaines) jusqu'à ce que les symptômes psychotiques soient maîtrisés. 2. Instaurer un traitement antipsychotique (par exemple, rispéridone 0,5-2 mg par voie orale 2x/j ; halopéridol 1-5 mg par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire chaque heure, en fonction des besoins). 3. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Certains patients devront poursuivre ce traitement antipsychotique sur toute la durée du traitement de la TB MR. 2. L'existence d'antécédents de maladie psychiatrique ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés, mais peut augmenter la probabilité d'apparition de symptômes psychotiques pendant le traitement. 3. Les symptômes psychotiques sont généralement réversibles une fois le traitement de la TB-MR achevé ou après l'arrêt du médicament en cause.
Dépression	Conditions socio-économiques, maladie chronique, Cs, FQ, H, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Améliorer les conditions socio-économiques. 2. Commencer un traitement psychologique sous forme de thérapie de groupe ou individuelle. 3. Administrer des antidépresseurs (par ex. amitriptyline, nortriptyline, fluoxétine, sertraline), mais les utiliser avec prudence en cas d'antécédents de convulsions. 4. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 5. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il convient de ne pas sous-estimer les conditions socio-économiques comme facteurs contributeurs dans une dépression. 2. La dépression ou les symptômes dépressifs peuvent fluctuer pendant le traitement. 3. L'existence d'antécédents de dépression n'est pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés, mais peut accroître la probabilité d'apparition d'une dépression pendant le traitement.
Nausées et vomissements	Eto/Pto,PAS, H, E, Z	<ol style="list-style-type: none"> 1. Déterminer si le patient est déshydraté ; entreprendre une réhydratation au besoin. 2. Instaurer un traitement antiémétique. 3. Réduire la dose de l'agent suspecté, si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 4. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique (mesure rarement nécessaire). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pendant les premières semaines de traitement, quasiment tous les patients ont des nausées et des vomissements, mais ceux-ci s'atténuent habituellement avec l'administration d'un traitement d'appoint. 2. Il convient de surveiller les électrolytes et de procéder à une recharge si les vomissements sont importants. 3. Réversibles après l'arrêt de l'agent suspecté. 4. De fortes douleurs abdominales et la présence d'un abdomen aigu ont été signalées lors du traitement par clofazimine. Bien que ces effets soient rarement signalés, leur apparition doit faire suspendre la prise de ce médicament.

Tableau 8.2. Effets indésirables courants et stratégies de prise en charge

Effet indésirable	Agent(s) suspecté(s)*	Stratégie de prise en charge	Observations
Gastrite	PAS, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre les médicaments contre la TB-MR avec un peu de nourriture. 2. Éviter la caféine et les cigarettes. 3. Administrer des antiacides (par ex. carbonate de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium), des H₂-bloquants (par ex. cimétidine, ranitidine) ou des inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. oméprazole). 4. Suspendre les agents suspectés pendant de brèves périodes (par ex. 1-7 jours). 5. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 6. Arrêter l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les gastrites sévères, sous forme d'hématémèse, de méléna ou d'hématomes spontanés, sont possibles mais rares. 2. L'administration d'antiacides doit être soigneusement programmée dans le temps, de manière à ne pas interférer avec l'absorption des antituberculeux (prendre ces agents 2 heures avant ou 3 heures après les antituberculeux). 3. Réversible après l'arrêt du ou des agents responsables.
Hépatite	Z, H, R, FQs, Eto/Pto, PAS, E	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre l'intégralité du traitement en attendant la résolution de l'hépatite. 2. Éliminer les autres causes potentielles d'hépatite. 3. Envisager d'arrêter définitivement l'agent le plus probablement responsable, réintroduire les autres agents, l'un après l'autre et dans l'ordre décroissant d'hépatotoxicité, tout en surveillant la fonction hépatique chaque 1-2 mois. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les antécédents d'hépatite doivent être analysés avec soin pour déterminer le ou les agents étiologiques les plus probables. Ceux-ci sont à éviter dans les futurs schémas thérapeutiques. 2. Généralement réversible après l'arrêt de l'agent responsable.
Néphrotoxicité et insuffisance rénale	S, Km, Am, Cm, Vm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrompre la prise de l'agent suspecté. 2. Envisager l'administration de capréomycine si l'agent injectable précédent du schéma thérapeutique était un aminoglycoside. 3. Envisager une administration 2 à 3 fois par semaine si le médicament incriminé est un composant essentiel du schéma thérapeutique et si le patient peut supporter cette posologie (surveiller de près la créatinine). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. L'existence d'antécédents de diabète ou de pathologie rénale n'est pas une contre-indication à l'utilisation des agents mentionnés, bien que le risque d'apparition d'une insuffisance rénale soit plus élevé chez les patients présentant ces comorbidités. 2. La détérioration de la fonction rénale peut être définitive.
Névrite optique	E, Eto/Pto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter E. 2. Orienter le patient vers un ophtalmologiste. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Habituellement réversible avec l'arrêt de E. 2. Les rares cas rapportés de névrite optique ont été attribués à la streptomycine.
Arthralgie	Z, FQs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Instaurer un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. 2. Réduire la dose de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 3. Interrompre la prise de l'agent suspecté si cela peut se faire sans compromettre l'action du schéma thérapeutique. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les symptômes d'arthralgie s'atténuent généralement avec le temps, même en l'absence d'intervention. 2. Le taux d'acide urique peut être élevé chez les patients sous pyrazinamide, mais il ne s'agit pas d'un facteur important pour le traitement. Rien n'indique que les médicaments contre la goutte (allopurinol, colchicine, etc.) soient efficaces chez ces patients.

Tableau 8.2. Effets indésirables courants et stratégies de prise en charge			
Effet indésirable	Agent(s) suspecté(s)*	Stratégie de prise en charge	Observations
Perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie)	Cm, Vm, Km, Am, S	1. Surveiller le taux de potassium. 2. Si le taux de potassium est faible, vérifier aussi le taux de magnésium (et le taux de calcium si l'on suspecte une hypocalcémie). 3. Procéder à une recharge électrolytique en fonction des besoins.	1. L'hypokaliémie peut survenir sans signes ou symptômes cliniques et peut être fatale ; envisager une hospitalisation si nécessaire. 2. Le potassium administré par voie orale peut provoquer des nausées et des vomissements importants. Le magnésium administré par voie orale peut provoquer des diarrhées. 3. L'amiloride à raison de 5 à 10 mg 1x/jour ou la spironolactone à raison de 25 mg 1x/jour peuvent réduire les pertes de potassium et de magnésium et s'avèrent utiles dans les cas réfractaires.

* Se référer à la liste des désignations abrégées des médicaments, module 5, tableau 5.1.

Note : les médicaments dont les noms figurent en gras présentent une association plus forte avec l'effet indésirable que ceux en caractères ordinaires.

La prise en charge des effets indésirables requiert souvent l'utilisation de médicaments d'appoint permettant d'éliminer ou d'atténuer le phénomène. Le tableau 8.3 inventorie les indications et les médicaments couramment utilisés pour la prise en charge des réactions indésirables aux médicaments antituberculeux de deuxième ligne.

Tableau 8.3. Médicaments d'appoint couramment utilisés	
Indication	Médicament
Nausées vomissements, troubles gastriques	Métoclopramide, diménhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine, subsalicylate de bismuth
Brûlures d'estomac, indigestion acide, aigreurs d'estomac, ulcère	H ₂ -bloquants (ranitidine, cimétidine, famotidine, etc.), inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, etc.). Éviter les antiacides car ils peuvent réduire l'absorption des fluoroquinolones.
Candidose buccale (chez les patients non touchés par le sida)	Fluconazole, pastilles de clotrimazole
Diarrhée	Lopéramide
Dépression	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, sertraline), antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)
Anxiété sévère	Lorazépam, diazépam, clonazépam
Insomnies	Diménhydrinate
Psychose	Halopéridol, thorazine, rispéridone (envisager l'administration de benzatropine ou de bipéridène pour prévenir les effets extrapyramidaux)
Convulsions	Phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital
Prophylaxie des complications neurologiques de la cyclosérine ou de la térizidone	Pyridoxine (vitamine B ₆)

Tableau 8.3. Médicaments d'appoint couramment utilisés

Indication	Médicament
Neuropathie périphérique	Amitriptyline
Symptômes vestibulaires	Méclizine, diménhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine
Douleurs musculo-squelettiques, arthralgie, céphalées	Ibuprofène, paracétamol, codéine
Réactions cutanées, irritation	Crème à l'hydrocortisone, calamine, lotion Caladryl
Réactions d'hypersensibilité systémique	Antihistaminiques (diphénhydramine, chlorphéniramine, diménhydrinate), corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone)
Bronchospasmes	Antihistaminiques (diphénhydramine, chlorphéniramine, diménhydrinate), corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone)
Hypothyroïdie	Bêta-agonistes inhalés (albutérol, etc.), corticostéroïdes (béclométhasone, etc.) par inhalation, stéroïdes (prednisone) par voie orale, stéroïdes injectables (dexaméthasone, méthylprednisolone)
Hypothyroïdie	Lévothyroxine
Perte d'électrolytes	Recharge potassique et magnésique

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402]).



Le traitement sous observation directe permet aux agents de santé de surveiller également les effets indésirables des médicaments

South African Medical Research Council

1. Les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la TB-MR sont :

- a) Les effets sur le système nerveux central
- b) La neuropathie périphérique
- c) La perte d'audition
- d) Les effets gastro-intestinaux
- e) L'hépatite

2. La créatinine sérique devrait être mesurée :

- a) Chaque semaine durant toute la durée du traitement
- b) Chaque semaine durant la prise de l'agent injectable
- c) Chaque mois durant la prise de l'agent injectable
- d) Tous les deux mois durant toute la durée du traitement
- e) Tous les six mois durant toute la durée du traitement

3. L'hypokaliémie (la plupart du temps sans symptômes cliniques) est le plus souvent liée à la prise de :

- a) Fluoroquinolones
- b) Thioamides
- c) Agents injectables
- d) Éthambutol
- e) Cyclosérine/térizidone

1: d
2: c
3: c

RÉPONSES

MODULE 9

CAS PARTICULIERS

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module vous devriez être à même de :

- prendre en charge les cas particuliers de TB-MR ;
- prendre en charge les comorbidités des sujets atteints de TB-MR ;
- prendre en charge les patients en cas d'échec du traitement contre la TB-MR ;
- comprendre quand il est indiqué de mettre fin au traitement ;
- comprendre les mesures de soutien en fin de vie.

2 INTRODUCTION

Les problèmes de santé concomitants, ou comorbidités, rendent souvent le traitement de la TB-MR encore plus difficile. Les situations suivantes requièrent d'accorder une attention particulière aux cas de TB-MR dont le traitement est envisagé.

3 CONTRACEPTION ORALE

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

Il n'y a **aucune contre-indication à prendre un contraceptif oral** avec le traitement contre la TB-MR. Cependant, comme les contraceptifs oraux peuvent avoir une efficacité réduite en raison des interactions médicamenteuses potentielles, d'autres solutions sont possibles, notamment l'utilisation de médroxyprogestérone (Depo-Provera) par voie intramusculaire toutes les 14 semaines ou les méthodes de barrière (diaphragme ou préservatif) pendant toute la durée du traitement contre la TB-MR.

Les patientes qui vomissent immédiatement après avoir ingéré une pilule contraceptive risquent de moins bien l'absorber, si bien que son efficacité sera réduite. Il faudrait informer les patientes de ce risque et leur conseiller de prendre leur contraceptif en dehors des moments où le traitement antituberculeux risque de provoquer des vomissements. Si la patiente vomit immédiatement après ou dans les deux heures qui suivent la prise de la pilule contraceptive, elle devrait utiliser une méthode contraceptive de barrière jusqu'à ce qu'elle puisse prendre un mois complet de pilule contraceptive sans vomir.

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes concernant la contraception et la grossesse dans le cadre de la prise en charge de la TB-MR sont correctes ?

- Il existe d'importantes contre-indications à la prise de contraceptifs oraux en même temps que les schémas thérapeutiques contre la TB-MR
- Parmi les autres solutions possibles figurent l'utilisation de médroxyprogestérone (Depo-Provera) par voie intramusculaire toutes les 14 semaines
- La contraception est fortement recommandée pour toutes les femmes qui suivent un traitement contre la TB-MR
- Lorsque les patientes vomissent immédiatement après avoir pris une pilule contraceptive, celle-ci risque d'être moins bien absorbée
- La grossesse constitue une contre-indication au traitement de la TB-MR active

RÉPONSE

Les réponses correctes sont b), c) et d).

- La contraception orale n'est pas contre-indiquée chez les patientes qui suivent un traitement contre la TB-MR.
- La grossesse elle-même ne constitue pas une contre-indication à l'administration du traitement contre la TB-MR.

4 GROSSESSE

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

Les patientes enceintes devraient être examinées avec soin, en prenant en considération le stade de la grossesse et la gravité de la maladie. Les risques et les bénéfices du traitement contre la TB-MR devraient être soigneusement évalués. Les recommandations suivantes s'appliquent :

- **Envisager de différer le traitement de la TB-MR jusqu'au deuxième trimestre** : comme la majorité des effets tératogènes se produisent durant le premier trimestre, le traitement peut être reporté au deuxième trimestre, à moins de symptômes pouvant engager le pronostic vital. La décision de différer le traitement devrait être prise conjointement par le patient et le médecin, principalement sur la base des observations cliniques résultant de l'analyse des signes/symptômes dangereux et de la gravité ou de l'agressivité de la maladie (qui se reflète généralement dans la perte de poids et les radiographies pulmonaires au cours des semaines précédentes). La discussion sur les risques et les bénéfices doit permettre à la patiente d'exprimer toutes ses préoccupations éventuelles concernant le report du traitement ou la prise de médicaments durant sa grossesse. S'il est décidé de débiter le traitement, il convient d'utiliser trois ou quatre médicaments oraux dont l'efficacité est établie, puis renforcer le traitement à l'aide d'un agent injectable et éventuellement d'autres médicaments immédiatement après l'accouchement.
- **Éviter les agents injectables** : pour la plupart, les aminoglycosides ne devraient pas être utilisés chez les patientes enceintes, car ils peuvent être particulièrement toxiques pour le développement de l'oreille fœtale. Bien qu'elle présente le même risque d'ototoxicité, la capréomycine est l'agent injectable à privilégier si l'on ne peut éviter l'administration d'un tel agent.
- **Éviter l'éthionamide** : l'éthionamide peut augmenter le risque de nausées et de vomissements associé à la grossesse, et des effets tératogènes ont été observés dans le cadre d'études sur les animaux. Éviter si possible d'administrer de l'éthionamide aux femmes enceintes.

Le tableau 9.1. présente le degré de sécurité des médicaments utilisés dans le traitement de la TB-MR durant la grossesse.

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

Tableau 9.1. Degré de sécurité des médicaments contre la TB-MR administrés durant la grossesse

Médicament	Catégorie de danger*	Commentaires
Cyclosérine Térizidone	C	Expérience considérable chez des femmes enceintes. Les tests sur les animaux révèlent une toxicité avérée.

* A = Sécurité établie par des études sur les humains

B = Sécurité présumée sur la base d'études sur les animaux

C = Sécurité incertaine, aucune étude effectuée sur les humains et les animaux n'ayant montré d'effets indésirables

D = Dangereux. Les risques encourus ne se justifient que dans certaines situations médicales.

(Source : Partners In Health, *The PIH Guide to Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*. Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003).

5 ALLAITEMENT

Mères : une femme qui allaite et qui est atteinte de TB-MR active devrait suivre un traitement complet, car une chimiothérapie rapide et correctement administrée est le meilleur moyen de prévenir la transmission de la TB-MR à son bébé.

Nouveaux-nés : lorsque la mère qui allaite est sous traitement, la plupart des médicaments antituberculeux se retrouvent dans le lait maternel à des concentrations qui ne représenteraient qu'une faible fraction de la dose thérapeutique utilisée chez un nouveau-né. Cependant, les effets d'une telle exposition pendant toute la durée d'un traitement contre la TB-MR n'ont pas été déterminés. Par conséquent, l'utilisation de préparations pour nourrissons est un moyen raisonnable d'éviter tout effet indésirable potentiel, pour autant que certaines conditions soient réunies, notamment que la patiente dispose des ressources nécessaires, que l'eau utilisée pour les préparations soient salubre et que le statut bactériologique de la mère soit adéquat. Si le cadre ne se prête pas aux préparations pour nourrissons, il faudra peut-être reconsidérer l'allaitement.

La mère et l'enfant ne devraient pas être forcés de se séparer. Si les frottis d'expectoration de la mère sont positifs, elle devrait envisager de confier les soins de l'enfant à d'autres membres de sa famille jusqu'à ce que ses frottis redeviennent négatifs. Cependant, il convient de proposer à la mère d'utiliser un respirateur de type N-95 (voir le module 14 pour plus d'informations) jusqu'à la conversion de ses frottis et d'essayer de séjourner dans des endroits bien ventilés, voire à l'extérieur, lorsqu'elle passe du temps avec son enfant.

6 ENFANTS

Les enfants atteints de TB-MR présentent généralement une résistance primaire, transmise par un contact adulte atteint de TB-MR. Comme ils sont souvent atteints d'une forme paucibacillaire de la maladie, leurs cultures sont rarement positives. Néanmoins, il convient de déployer tous les efforts possibles pour confirmer les cas pédiatriques de TB-MR par des examens bactériologiques.

Chez les enfants dont les cultures sont négatives mais qui présentent des signes cliniques de tuberculose active et ont été en contact étroit avec des cas confirmés de TB-MR, le traitement devrait être déterminé en fonction des résultats des antibiogrammes et des antécédents de traitement antituberculeux du contact (voir aussi les modules 4, 5 et 6).

L'administration prolongée de médicaments de deuxième ligne chez les enfants n'est pas bien documentée. Une évaluation approfondie des risques et des bénéfices de chaque médicament devrait être menée. Il est essentiel d'avoir une discussion franche avec le patient et les membres de sa famille, en particulier au début du traitement. Étant donné que la TB-MR peut engager le pronostic vital, aucun médicament de deuxième ligne n'est absolument contre-indiqué chez les enfants.

Bien qu'il ait été démontré que les fluoroquinolones retardent le développement du cartilage chez les chiots beagles, l'expérience acquise dans le traitement des enfants atteints de fibrose kystique n'a pas révélé d'effets semblables chez les humains. On estime actuellement que les bénéfices des fluoroquinolones pour le traitement de la TB-MR chez les enfants sont supérieurs aux risques. De plus, l'éthionamide, le PAS, la cyclosérine et la térazidone ont été utilisés avec succès chez les enfants et sont bien tolérés.

En général, la posologie des médicaments doit être déterminée en fonction du poids, comme décrit dans le tableau 9.2. Il est donc particulièrement important de surveiller chaque mois le poids de l'enfant et d'ajuster la posologie à mesure qu'il prend du poids. Dans la mesure du possible, il faudrait administrer tous les médicaments, y compris les fluoroquinolones, à une dose située dans le haut de la fourchette recommandée, sauf pour l'éthambutol. Comme il est plus difficile de surveiller l'apparition d'une névrite optique chez les enfants, l'éthambutol devrait être administré à raison de 15 mg/kg et non à la dose de 25 mg/kg parfois utilisée chez les adultes atteints de TB-MR.

Jaco (derrière au milieu) avec ses compagnons de chambre. Jaco a 14 ans et est atteint de TB-MR. Il est sous traitement au Brooklyn Chest Hospital du Cap (Afrique du Sud) depuis 7 mois.



Lung Health Image Library

Lorsque les cultures d'expectoration des enfants ne sont pas positives au début du traitement contre la TB-MR, l'échec thérapeutique est difficile à évaluer. La présence d'anomalies persistantes sur les radiographies thoraciques n'indique pas nécessairement une absence d'amélioration. **L'absence de prise de poids** ou la perte de poids (moins courante) est particulièrement préoccupante ; il s'agit souvent de l'un des premiers (ou seuls) signes d'échec thérapeutique. C'est une raison majeure de surveiller de près le poids des enfants.

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



Des patients tuberculeux attendent de voir le médecin au centre de soins de santé d'Ibuje

Lung Health Image Library

Tableau 9.2. Posologie des antituberculeux de deuxième ligne chez les enfants

Médicament	Formule	Dose quotidienne mg/kg/jour	Fréquence	Dose quotidienne maximale
Streptomycine	Ampoules : 37,5, 250, 333, 500 mg/ml	20-40	Une fois par jour	1 g
Kanamycine	Ampoules : 37,5, 250, 333, 500 mg/ml	15 – 30	Une fois par jour	1 g
Amikacine	Ampoules : 50, 250 mg/ml	15 – 22,5	Une fois par jour	1 g
Capréomycine	Ampoules : 1 g/ml	15 – 30	Une fois par jour	1 g
Ofloxacin	Comprimés : 200, 300, 400 mg	20 - 40	Deux fois par jour	800 mg
Lévofoxacin	Comprimés : 250, 500, 750 mg	15 – 20	Une fois par jour	750 mg
Moxifloxacin	Comprimés : 400 mg	7,5 – 10	Une fois par jour	400 mg
Éthionamide	Comprimés : 250 mg	7,5 – 10	Deux fois par jour	1 g
Prothionamide	Comprimés : 250 mg	15 – 20	Deux fois par jour	1 g
Cyclosérine Térizidone	Capsules : 250 mg	10 – 20	Une ou deux fois par jour	1 g
PAS	PASER® : sachets de 4 g	150	Deux ou trois fois par jour	12 g

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes tuberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

Exercice pratique : conception d'un schéma thérapeutique pour un cas pédiatrique

Les frottis et cultures d'expectoration d'une mère qui a suivi 9 mois de traitement contre la TB-MR sont négatifs depuis 6 mois. Elle amène son enfant en consultation. L'enfant a 14 mois et pèse 6,9 kg. Il a été vacciné par le BCG à la naissance et, depuis 4 mois, présente un retard de croissance, un manque d'appétit et une fièvre modérée intermittente. La réaction au test cutané à la tuberculine DPP a un diamètre de 16 mm et les radiographies thoraciques révèlent une adénopathie hilare mais pas d'infiltrat. Il n'y a aucun autre contact tuberculeux connu. La tuberculose a été diagnostiquée chez la mère peu après l'accouchement, et chez elle les schémas thérapeutiques de catégorie I et II de l'OMS ont échoué. Son profil de résistance depuis le début du traitement contre la TB-MR est le suivant :

Résistance à H, R, E, Z, S
Sensibilité à Am, Cm, O, Eto
Pas d'antibiogramme effectué pour PAS et Cs

QUESTION

Quel conseil faut-il donner et quel traitement faut-il prescrire pour l'enfant ?

RÉPONSE

Il faut expliquer à la mère que l'enfant est presque certainement atteint de tuberculose, et très probablement de TB-MR. Si les conditions le permettent, il faut effectuer un antibiogramme (voir module 4). En attendant les résultats de l'antibiogramme ou si la procédure de diagnostic n'est pas disponible, il faut administrer à l'enfant un traitement empirique reposant sur les résultats de l'antibiogramme de la mère. Le schéma thérapeutique suivant est indiqué :

AI-Fq-Eto(Pto)-Cs -ou- AI-Fq-PAS-Cs

À part la streptomycine, n'importe quel autre agent injectable (AI) peut être utilisé, dans ce cas Km, Cm, ou Am.

Un exemple de calcul de dosage pour le schéma Km-Of-Pt-Cs figure ci-dessous pour illustrer le mode de calcul. Il s'agit en bref de calculer les doses minimales et maximales en fonction du poids de l'enfant, puis de choisir un dosage pratique intermédiaire (si nécessaire, un pharmacien peut préparer la dose exacte, afin qu'on puisse choisir n'importe quelle posologie et qu'on ne doive pas se limiter à des quarts ou à des moitiés de comprimés).

Km : (15 mg x 6,9 kg = 103, et 30 mg x 6,9 kg = 207) choisir une dose intermédiaire (plus proche de la dose maximale), par ex. **200 mg par jour, en dose unique.**

Ofx : (15 mg x 6,9 kg = 103, et 20 mg x 6,9 kg = 138) posologie pratique : 100 mg/jour, correspondant à la dose quotidienne complète. Le tableau 9.2 indique que la dose quotidienne est administrée en deux fois par jour, donc le patient recevrait **50 mg (1/4 comprimé) le matin et 50 mg (1/4 comprimé) le soir.**

Pto : (15 mg x 6,9 kg = 103, et 20 mg x 6,9 kg = 138) posologie pratique : 125 mg/jour, correspondant à la dose quotidienne complète. Le tableau 9.2 indique que la dose quotidienne est administrée en deux fois par jour, donc le patient recevrait **62,5 mg (1/4 comprimé) le matin et 62,5 mg (1/4 comprimé) le soir.**

Cs : (15 mg x 6,9 kg = 103, et 20 mg x 6,9 kg = 138) posologie pratique : 125 mg/jour, correspondant à la dose quotidienne complète. Le tableau 9.2 indique que la dose quotidienne est administrée en deux fois par jour, donc le patient recevrait 62,5 mg (1/4 comprimé) le matin et 62,5 mg (1/4 comprimé) le soir.

LES DOSES DEVRONT ÊTRE AJUSTÉES À MESURE QUE L'ENFANT PREND DU POIDS (SURVEILLER LE POIDS CHAQUE MOIS)



Enfants atteints de TB-MR traités avec succès, Mpumalanga, Afrique du Sud

Lung Health Image Library

7 DIABÈTE

Le traitement de la TB-MR chez les diabétiques donnera des résultats peu satisfaisants si le glucose sanguin n'est pas surveillé de près. Il incombe donc au médecin qui traite le patient pour la TB-MR d'assurer un suivi adéquat du diabète. **Les agents hypoglycémiques oraux ne sont pas contre-indiqués avec le traitement de la TB-MR.** L'utilisation d'éthionamide ou de prothionamide peut rendre plus difficile la régulation du taux d'insuline.

QUESTION

Quels conseils devraient être suivis pour la prise en charge de la TB-MR chez les patients diabétiques ?

- Il convient de surveiller étroitement le niveau de glucose et la pression sanguine
- Taux cible des prises de sang capillaire : 140 mg/dl avant les repas
- Le taux de sucre dans le sang doit être mesuré chaque semaine afin de s'assurer que le taux cible est maintenu
- Les patients diabétiques souffrant d'hypertension devraient être placés sous bêtabloquants en association avec un diurétique thiazidique
- Si le taux de créatinine sérique augmente, il convient de vérifier la clairance et adapter les médicaments contre la TB-MR

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a) et e).

- Le taux de glucose avant les repas devrait se situer entre 80 et 120 mg/dl.
- Le taux de sucre dans le sang devrait être mesuré à des intervalles réguliers durant la journée et la dose d'insuline calculée en conséquence. Une fois que la dose d'insuline administrée est stable, le taux de sucre dans le sang peut être mesuré quatre fois par semaine.
- L'hypertension chez les diabétiques devrait plutôt être traitée à l'aide d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteur ECA).

Les lignes directrices suivantes visent à faciliter la prise en charge d'un patient diabétique atteint de TB-MR.

- **Suivi médical** : le diabète doit être surveillé de près tout au long du traitement.
- **Information au patient** : il convient d'informer le patient des éléments essentiels d'un régime pour diabétique et de la nécessité de surveiller son poids, de faire de l'exercice et de prendre soin de ses pieds. Les patients devraient également être informés sur les symptômes d'hypo- et d'hyperglycémie.
- **Surveillance du glucose** :
 - taux visé lors des prises de sang capillaire : 80-120 mg/dl avant les repas ; 100-140 mg/dl avant le coucher ; la fourchette devrait être plus élevée si le patient a des antécédents d'hypoglycémie ;
 - une période de suivi intensif du glucose peut être nécessaire jusqu'à ce que ces cibles soient atteintes ;
 - une fois que le patient prend une dose stable d'insuline, le taux de sucre dans le sang peut être surveillé quatre fois par semaine afin de s'assurer que le taux cible est maintenu ;
 - si un patient prend des agents antidiabétiques oraux, le taux de sucre peut être mesuré deux fois par semaine.
- **Suivi régulier** :
 - le taux de créatinine et le taux de potassium devraient être surveillés chaque semaine pendant le premier mois, puis au moins une fois par mois ;
 - si le taux de créatinine augmente, il convient de vérifier la clairance de la créatinine et d'ajuster les médicaments contre la TB-MR conformément au tableau 9.3. Une fois la dose ajustée, la créatinine devrait être mesurée chaque semaine jusqu'à ce que son taux soit stabilisé ;
 - effectuer un test HbA_{1C} tous les trois mois si le traitement change ou si le patient n'atteint pas les taux cibles (HbA_{1C} < 7) ; tous les six mois s'il est stable ;
 - procéder à un examen annuel de la rétine.
- **Diagnostic et traitement de l'hypertension** :
 - contrôle de la pression sanguine chaque mois ;
 - les patients diabétiques souffrant d'hypertension devraient être placés sous inhibiteurs ECA.
- **Prévention de la néphropathie diabétique** :
 - dose injectable selon le tableau 9.3 ;
 - envisager d'utiliser un inhibiteur ECA pour les patients présentant une albuminurie (>300 mg/24 h).

8 INSUFFISANCE RÉNALE

Il n'est pas rare d'observer une insuffisance rénale due à une infection tuberculeuse de longue date ou à l'utilisation préalable d'aminoglycosides. Il faudrait se montrer très prudent lors de l'administration de médicaments de deuxième ligne chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, et il y a lieu d'ajuster la posologie ou l'intervalle entre deux doses conformément au tableau 9.3.

Tableau 9.3. Adaptation des antituberculeux en cas d'insuffisance rénale

Médicament	Fréquence de prise modifiée ?	Dose recommandée† et fréquence de prise chez les patients présentant une clairance de la créatinine <30 ml/min ou sous hémodialyse
Isoniazide	Pas de modification	300 mg une fois par jour ou 900 mg trois fois par semaine
Rifampicine	Pas de modification	600 mg une fois par jour ou 600 mg trois fois par semaine
Pyrazinamide	Oui	25–35 mg/kg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Éthambutol	Oui	15–25 mg/kg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Ofloxacine	Oui	600-800 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Lévofloxacine	Oui	750–1000 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Moxifloxacine	Pas de modification	400 mg une fois par jour
Gatifloxacine	Oui	400 mg par dose trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)
Cyclosérine/ Térizidone	Oui	250 mg une fois par jour, ou 500 mg/dose trois fois par semaine*
Prothionamide	Pas de modification	250–500 mg par dose quotidienne
Éthionamide	Pas de modification	250–500 mg par dose quotidienne
Acide para-amino-salicylique**	Pas de modification	4 g/dose, deux fois par jour
Streptomycine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)***
Capréomycine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)***
Kanamycine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)***
Amikacine	Oui	12–15 mg/kg par dose deux ou trois fois par semaine (pas d'administration quotidienne)**

† Pour tirer parti de l'effet bactéricide dépendant de la concentration de nombreux antituberculeux, on administre les doses standard, sauf en cas d'intolérance. Pour les médicaments du groupe 5, voir les recommandations des fabricants concernant les ajustements en cas d'insuffisance rénale.

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

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

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

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

9 TROUBLES HÉPATIQUES

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont des médicaments de première ligne associés à l'hépatite. Parmi les médicaments de deuxième ligne, l'éthionamide, le prothionamide et le PAS peuvent aussi avoir un effet hépatotoxique, mais dans une moindre mesure que n'importe quel médicament de première ligne. Avec les fluoroquinolones, l'hépatite est relativement rare, mais possible. En général, les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ne devraient pas prendre de pyrazinamide. Tous les autres médicaments contre la TB-MR peuvent être utilisés, mais il est conseillé de surveiller de près les enzymes hépatiques et, en cas d'aggravation sensible de l'inflammation du foie, d'arrêter la prise des médicaments en cause.

Les patients porteurs du virus de l'hépatite ou ayant des antécédents d'hépatite aiguë ou de consommation excessive d'alcool peuvent suivre un traitement contre la TB-MR pour autant qu'ils ne présentent pas de signes cliniques de maladie hépatique chronique. Cependant, comme les réactions hépatotoxiques peuvent être plus fréquentes chez ces patients, il convient de prévoir leur apparition.

Exceptionnellement, un patient peut être atteint d'une TB-MR et d'une hépatite aiguë concomitante sans rapport avec la tuberculose. Une décision clinique est alors nécessaire – dans certains cas, il sera possible de reporter le traitement de la TB-MR jusqu'à ce que l'hépatite aiguë soit guérie, alors que dans d'autres cas, il sera nécessaire de traiter la TB-MR en même temps que l'hépatite aiguë, et l'association de quatre médicaments antituberculeux non hépatotoxiques sera alors l'option la plus sûre.

La formule permettant de calculer la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire (DFG) est la suivante :

$$\begin{aligned} \text{Débit de filtration glomérulaire estimé} &= \frac{(140 - \text{âge}) \times (\text{poids idéal en kg})}{72 \times (\text{créatinine sérique, mg/dl})} \\ \text{Hommes :} & \\ \text{Femmes :} & \qquad \qquad \qquad \times \qquad 0,85 \\ \text{Les valeurs normales de la clairance de la créatinine sont :} & \\ \text{Hommes :} & \qquad \qquad 97 \text{ à } 137 \text{ ml/min} \\ \text{Femmes :} & \qquad \qquad 88 \text{ à } 128 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Exercice pratique : Adapter la posologie d'un médicament en cas d'insuffisance rénale.

QUESTION

Un patient (homme) présente le profil suivant : niveau de créatinine sérique = 2,4, âge = 59, poids idéal = 53 kg. Quelle devrait être la dose de kanamycine ?

RÉPONSE

Étape 1 : calculer le débit de filtration glomérulaire (DFG)

$$\begin{aligned} &= \frac{(140 - \text{âge}) \times (\text{poids idéal en kg})}{72 \times (\text{créatinine sérique, mg/dl})} \\ &= \frac{(140 - 59) \times (53)}{72 \times 2,4} \\ &= 24,8 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Étape 2 : se reporter au tableau 9.3 et procéder à l'ajustement requis de la dose. Dans ce cas, le débit (24,8 ml/min) est inférieur à 30 ml/min. La dose de kanamycine indiquée dans le tableau 9.3 est de 12-15 mg/kg. La dose à prescrire se situerait donc entre (12)(53) = 636 mg et (15)(53) = 795 mg. Il est raisonnable de choisir une dose intermédiaire qui soit relativement facile à obtenir de l'ampoule. Dans ce cas, une dose de 750 mg trois fois par semaine semble être le choix logique.

Étape 3 : vérifier périodiquement la créatinine (souvent chaque semaine, voire plus fréquemment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave) et réajuster les médicaments en cas de changement.

Remarque : pour ce patient, chaque médicament du schéma thérapeutique devrait être examiné et ajusté si nécessaire.

Si c'était une femme : DFG = 24,8 x 0,85 = 21,1 ml/min.

10 TROUBLES CONVULSIFS

Certains patients devant suivre un traitement contre la TB-MR ont présenté ou présentent actuellement des troubles convulsifs. La première étape consiste à déterminer si ces troubles sont maîtrisés et si le patient prend des médicaments anticonvulsivants. Si ce n'est pas le cas, il sera nécessaire d'administrer ou d'ajuster les médicaments anticonvulsivants avant de commencer le traitement contre la TB-MR. En outre, toute autre pathologie ou cause sous-jacente susceptible de provoquer des troubles convulsifs doit être prise en charge.

Il faudrait éviter d'administrer de la cyclosérine et de la térizidone à des patients souffrant de troubles convulsifs actifs qui sont mal maîtrisés par les médicaments. Cependant, s'il n'y a pas d'autre option, la cyclosérine/térizidone peut être administrée et les médicaments anticonvulsivants ajustés en fonction des besoins pour maîtriser les troubles. Il convient de peser les risques et les bénéfices de l'utilisation de la cyclosérine/térizidone et de décider avec le patient de l'utiliser ou non.

Si des crises convulsives apparaissent pour la première fois durant le traitement contre la TB-MR, elles sont très probablement liées à l'un des médicaments antituberculeux. Pour plus d'informations sur les stratégies et protocoles spécifiques de prise en charge des effets secondaires, se référer au chapitre 11 des *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008* de l'OMS.



De nombreux cas de TB-MR sont atteints de comorbidités qui requièrent une prise en charge spécialisée. Patient tuberculeux sous intraveineuse, Huancayo, Pérou.

Lung Health Image Library

11 TOXICODÉPENDANCE

Les patients ayant des problèmes de toxicodépendance sont des cas complexes. Il convient de leur proposer de suivre une cure de désintoxication. Même s'il faudrait fortement les encourager à s'abstenir complètement de consommer de l'alcool ou de la drogue, l'utilisation active de ces produits ne constitue pas une contre-indication au traitement antituberculeux. Si la dépendance du patient entraîne des interruptions répétées du traitement, ce dernier devrait être suspendu jusqu'à ce qu'une cure de désintoxication efficace ou des mesures permettant de garantir l'observance aient été mises en place.

L'incidence des effets indésirables associés à la cyclosérine et à la térizidone sera plus élevée chez les patients alcooliques ou toxicomanes, notamment en ce qui concerne les troubles convulsifs. Cependant, si ces deux médicaments sont considérés comme une composante importante du schéma thérapeutique, il faudrait les utiliser, tout en surveillant de près le patient afin de déceler d'éventuels effets secondaires et de les traiter de façon adéquate le cas échéant.

Toxicomane à Casal Ventoso, Lisbonne.



Lung Health Image Library

12 CAS PSYCHIATRIQUES

Il est plus prudent de faire examiner le patient par un agent de santé ayant reçu une formation en psychiatrie avant de commencer le traitement contre la TB-MR. Le premier examen permet de documenter tout problème psychiatrique préexistant et établit une base de comparaison en cas d'apparition de nouveaux symptômes psychiatriques pendant le traitement. Toute maladie psychiatrique diagnostiquée au début ou au cours du traitement devrait être entièrement prise en charge. L'incidence initiale de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints de TB-MR est élevée. Elle est souvent liée à la chronicité et aux facteurs de stress socio-économiques associés à la maladie. S'il est impossible de faire appel à un agent de santé bénéficiant d'une formation en psychiatrie, le médecin traitant devra documenter tout problème psychiatrique éventuel observé chez le patient lors du premier examen.

Un traitement à l'aide de médicaments psychiatriques et une thérapie individuelle et/ou de groupe peuvent être nécessaires pour prendre en charge les patients souffrant de problèmes psychiatriques ou d'effets indésirables d'ordre psychiatrique dus aux médicaments. La thérapie de groupe s'est révélée très efficace car elle offre un environnement réconfortant aux cas de TB-MR et peut être utile à tous les patients, qu'ils souffrent ou non de problèmes psychiatriques (des mesures adéquates de prévention des risques d'infection devraient être mises en place pour la thérapie de groupe).

L'utilisation de cyclosérine ou de térizidone n'est pas absolument contre-indiquée chez les cas psychiatriques. La prévalence des effets indésirables de la cyclosérine/térizidone peut être plus élevée chez les cas psychiatriques, mais leurs bénéfices sont souvent supérieurs au risque potentiellement accru d'effets indésirables. Une surveillance rigoureuse est recommandée en cas d'utilisation de la cyclosérine ou de la térizidone chez des patients atteints de troubles psychiatriques.

Tous les médecins s'occupant de cas de TB-MR devraient travailler en étroite collaboration avec un psychiatre et disposer d'un système organisé pour la prise en charge des urgences psychiatriques, notamment les psychoses, les pensées suicidaires et toute situation où le patient représente un danger pour lui-même ou pour les autres. Des mécanismes permettant de gérer les urgences psychiatriques (souvent l'admission en hôpital psychiatrique) devraient être disponibles 24h sur 24. Des mesures adéquates de lutte contre l'infection doivent être prises lorsque des cas de TB-MR à frottis positif doivent être hospitalisés.

13 ÉCHECS DU TRAITEMENT CONTRE LA TB-MR

En l'absence de réaction au traitement contre la TB-MR, il est nécessaire de réévaluer le schéma thérapeutique et le plan de traitement et, au besoin, d'élaborer un nouveau plan d'action. En l'absence de conversion bactériologique ou en cas de dégradation manifeste de l'état de santé du patient, on peut parfois changer de traitement après 4 à 6 mois déjà. **Il convient d'éviter autant que possible d'ajouter simplement un ou deux médicaments à un schéma thérapeutique qui semble avoir échoué et d'essayer plutôt de reconcevoir le schéma avec quatre médicaments efficaces (voir module 6).**

13.1 CAS PRÉSUMÉS D'ÉCHEC DE TRAITEMENT CONTRE LA TB-MR

Les patients présentant des signes cliniques, radiographiques ou bactériologiques de maladie active persistante ou de réapparition de la maladie après quatre mois de traitement devraient être soumis à des examens visant à déterminer s'il s'agit d'un échec thérapeutique. Les patients qui présentent une dégradation rapide de leur état de santé avant le quatrième mois devraient également être examinés.

QUESTION

Quelles mesures devraient être prises en cas d'échec présumé du traitement contre la TB-MR ?

- Étudier la fiche de traitement afin de s'assurer que le patient a suivi le traitement comme il se doit.
- Organiser un entretien ouvert avec le patient en présence de l'accompagnateur assigné au TOD.
- Organiser une confrontation avec l'accompagnateur assigné au TOD.
- Confier un autre patient à l'accompagnateur assigné au TOD et attribuer un autre accompagnateur au patient.
- Étudier les données bactériologiques, en particulier pour les frottis positifs.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a) et e).

- L'accompagnateur assigné au TOD ne devrait pas assister à l'entretien avec le patient, afin de garantir une discussion franche.
- L'entretien avec l'accompagnateur ne devrait pas s'apparenter à une confrontation mais plutôt être ouvert et diplomatique.
- Il n'est pas nécessaire de changer l'accompagnateur assigné au TOD s'il n'y a pas de preuve qu'il a été manipulé par le patient.
- Il convient d'étudier la fiche de traitement et les données bactériologiques. Les frottis positifs associés à des cultures négatives peuvent être dus à la présence de bacilles morts et n'indiquent pas forcément un échec thérapeutique.

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

- **étudier la fiche de traitement** afin de s'assurer que le patient a suivi son traitement comme il se doit. L'agent de santé devrait chercher à savoir si le patient a bien pris tous ses médicaments prescrits. Un **entretien ouvert avec le patient** devrait avoir lieu **en l'absence de l'accompagnateur assigné au TOD** ;
- **avoir une discussion ouverte avec l'accompagnateur assigné au TOD en l'absence du patient**, et poser des questions permettant d'exclure une éventuelle manipulation de l'accompagnateur par le patient. Si l'on suspecte une manipulation, l'accompagnateur devrait être attribué à un nouveau patient, et le patient à un nouvel accompagnateur ;
- **réexaminer le schéma thérapeutique** en fonction des antécédents médicaux, des contacts et des résultats des antibiogrammes disponibles. Si le schéma thérapeutique est jugé inadéquat, il convient d'en mettre au point un nouveau ;
- **analyser les données bactériologiques**. Souvent, les résultats des frottis et des cultures constituent les preuves les plus fiables qu'un patient ne réagit pas au traitement administré. En présence d'une réaction clinique satisfaisante, l'obtention d'une seule culture positive n'indique pas nécessairement un échec thérapeutique, en particulier si les cultures suivantes sont négatives ou si le nombre de colonies décroît. Des frottis positifs associés à des cultures négatives peuvent être dus à la présence de bacilles morts et ne permettent pas de conclure à un échec thérapeutique. Plusieurs résultats négatifs de frottis et de cultures chez un patient présentant une dégradation clinique et radiologique peuvent indiquer la présence d'une maladie autre que la TB-MR ;
- **exclure la présence d'autres maladies** susceptibles de nuire à l'absorption des médicaments (comme une diarrhée chronique) ou d'entraîner une suppression de la réponse immunitaire (comme le VIH).

13.2 CAS D'ÉCHEC APPARENT DU TRAITEMENT CONTRE LA TB-MR

AUCUN indicateur unique ne permet de déterminer si le traitement contre la TB-MR a échoué. Cependant, on parvient souvent à un stade où il est clair que l'état du patient ne va pas s'améliorer. Parmi les signes évocateurs d'un échec thérapeutique figurent :

- une positivité persistante des frottis ou cultures après le dixième mois de traitement ;
- la présence d'une maladie pulmonaire étendue et bilatérale, sans possibilité d'une opération chirurgicale ;
- une forte résistance sans possibilité d'ajouter d'autres agents ;
- une détérioration de l'état de santé, comprenant généralement une perte de poids et une insuffisance respiratoire.

Il n'est pas nécessaire que tous ces signes soient réunis pour conclure à l'échec du schéma thérapeutique. Cependant, **la guérison est très peu probable lorsqu'ils sont tous présents**. Il convient de relever que la définition épidémiologique de l'échec thérapeutique à des fins d'enregistrement des résultats (voir module 11) est souvent différente de celle utilisée dans le processus d'interruption du traitement chez un patient n'ayant pas répondu au traitement. La définition épidémiologique correspond à un résultat permettant de recenser les patients dans une analyse de cohorte en fonction de l'issue du traitement. La décision médicale d'interrompre le traitement est, quant à elle, prise lorsque toutes les autres options envisageables ont été épuisées et que la guérison du patient a été jugée hautement improbable.

13.3 INTERRUPTION DU TRAITEMENT

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes concernant l'interruption du traitement contre la TB-MR sont correctes ?

- L'interruption du traitement ne devrait être envisagée que lorsque toutes les autres possibilités de traitement ont été explorées
- S'il n'existe aucune possibilité d'ajouter des agents (ou de procéder à une opération chirurgicale le cas échéant), le traitement contre la TB-MR devrait être considéré comme ayant échoué et son interruption est recommandée
- Quand les médicaments utilisés pour le traitement de la TB-MR ont des effets secondaires importants, le traitement devrait être interrompu
- La poursuite d'un traitement en échec risque de renforcer la résistance de la souche du patient, entraînant une résistance à tous les médicaments antituberculeux disponibles
- Il est déconseillé d'interrompre le traitement avant que le patient ait compris et accepté les raisons de cette interruption et accepté les soins palliatifs proposés

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), b) et e).

- Le traitement devrait être interrompu en l'absence de signes d'amélioration et si les effets secondaires deviennent intolérables.
- L'apparition de souches « super » résistantes pouvant contaminer d'autres patients est un réel danger.

L'interruption du traitement ne devrait être envisagée que **lorsque toutes les autres possibilités de traitement ont été explorées**. L'interruption du traitement contre la TB-MR chez un patient en échec thérapeutique donne lieu à une situation délicate et difficile pour les membres de la famille et le personnel soignant, mais c'est pour le patient qu'elle est le plus pénible à supporter, car le traitement représente souvent son seul espoir. Il convient d'apporter un soutien fort, de prodiguer des soins attentionnés et de faire preuve d'empathie vis-à-vis du patient et de sa famille.

Si le personnel médical est certain que tous les médicaments prescrits ont été pris et qu'il n'existe aucune possibilité d'ajouter des agents (ou de procéder à une opération chirurgicale le cas échéant), le traitement de la TB-MR devrait être considéré comme ayant échoué et interrompu.

Il existe **deux raisons importantes pour interrompre le traitement** ou le remplacer par des soins palliatifs :

- La qualité de vie du patient** – les médicaments utilisés dans le traitement de la TB-MR ont des effets secondaires importants, et poursuivre leur administration alors que le traitement est en échec peut être une source de souffrances supplémentaires.
- La poursuite d'un traitement en échec peut **renforcer la résistance** de la souche du patient, entraînant une résistance à tous les antituberculeux disponibles. Cette « souche super résistante » peut ensuite contaminer d'autres personnes.

L'interruption du traitement devrait débiter par des discussions au sein de l'équipe thérapeutique, entre tous les médecins, infirmiers et accompagnateurs assignés au TOD participant au traitement du patient. Une fois que l'équipe médicale a décidé que le traitement doit être interrompu, il convient de définir un plan clair pour en discuter avec la famille et le patient. Généralement, ce processus requiert plusieurs visites et se déroule sur plusieurs semaines. Les visites à domicile durant le processus constituent une excellente occasion de parler avec les membres de la famille et le patient dans un environnement qui leur est familier. Il est déconseillé d'interrompre le traitement avant que le patient ait compris et accepté les raisons de cette interruption et accepté les soins palliatifs proposés.

13.4 SOINS PALLIATIFS

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes concernant les soins palliatifs proposés à un patient en cas d'interruption du traitement contre la TB-MR sont correctes ?

- Le paracétamol ou la codéine associée au paracétamol permettent de soulager des douleurs modérées
- La morphine n'est pas indiquée, même en cas de douleurs aiguës
- En cas d'insuffisance respiratoire, il est possible d'utiliser de l'oxygène pour atténuer les difficultés respiratoires
- Une fois le traitement contre la TB-MR suspendu, le médecin traitant et l'équipe de soutien peuvent cesser leurs visites régulières
- Les soins bucco-dentaires, la prévention des escarres, les bains et la prévention des contractions musculaires sont indiqués pour tous les patients

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), c) et e).

- La morphine et les analgésiques associés devraient être envisagés s'il y a lieu.
- Les visites régulières du médecin traitant et de l'équipe de soutien ne devraient pas s'interrompre.

Un certain nombre de mesures palliatives peuvent être mises en œuvre une fois le traitement contre la TB-MR interrompu. Elles sont résumées dans le tableau 9.4 ci-dessous. Pour plus de détails, voir le guide de l'OMS intitulé *Soins palliatifs : gestion des symptômes et soins de fin de vie*, qui est l'un des quatre modules de la série *Prise en charge intégrée des maladies de l'adolescent et de l'adulte : directives provisoires pour le personnel de santé de premier niveau*.

Tableau 9.4. Mesures de soutien en fin de vie

- **Soulager la douleur.** Le paracétamol ou la codéine associée au paracétamol permettent de soulager des douleurs modérées. La codéine contribue aussi à calmer la toux. Dans la mesure du possible, des analgésiques plus forts, notamment la morphine, devraient être administrés s'il y a lieu.
- **Atténuer les difficultés respiratoires.** Il est possible d'utiliser de l'oxygène pour atténuer les difficultés respiratoires. La morphine soulage aussi considérablement l'insuffisance respiratoire et devrait être proposée le cas échéant.
- **Soutien nutritionnel.** Des repas légers mais fréquents représentent souvent la meilleure solution pour une personne en phase terminale. L'appétit diminue à mesure que l'état du patient se dégrade et durant les soins de fin de vie. Il convient de traiter les nausées, les vomissements et tout autre problème interférant avec le soutien nutritionnel.
- **Visites médicales régulières.** Une fois le traitement contre la TB-MR suspendu, les visites régulières du médecin traitant et de l'équipe de soutien ne devraient pas s'interrompre. Il faudrait prendre en charge toute dépression ou crise d'anxiété.
- **Poursuivre l'administration des médicaments d'appoint.** L'administration de tous les médicaments d'appoint nécessaires doit se poursuivre en fonction des besoins.
- **Hospitalisation, soins palliatifs ou soins infirmiers à domicile.** Il peut être difficile de voir un membre de sa famille mourir à domicile. Des soins palliatifs devraient être proposés aux familles qui veulent garder le patient à la maison, et des soins de fin de vie en établissement hospitalier devraient être disponibles pour ceux qui ne peuvent pas bénéficier de soins à domicile.
- **Mesures préventives.** Les soins bucco-dentaires, la prévention des escarres, les bains et la prévention des contractures musculaires sont indiqués pour tous les patients. Il est très important que les patients grabataires changent régulièrement de position dans le lit.
- **Mesures de lutte contre l'infection.** Lorsque le traitement contre la TB-MR est interrompu à la suite d'un échec thérapeutique, le patient reste souvent longtemps contagieux. Les mesures de lutte contre l'infection ne devraient pas être abandonnées (voir module 14).

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Soins palliatifs : gestion des symptômes et soins de fin de vie*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004 [WHO/CDS/IMA/2004.4])

La TB-MR chez l'enfant :

- a) Ne peut pas être soignée car tous les médicaments de deuxième ligne sont contre-indiqués
- b) Est soignée de la même manière que chez l'adulte, à quelques différences près
- c) Est traitée exactement de la même manière que chez l'adulte
- d) Ne peut être que prévenue par la chimioprophylaxie
- e) Est traitée à l'aide d'autres médicaments de deuxième ligne

2. Les patients atteints d'une maladie chronique du foie ne doivent pas prendre de :

- a) Ofloxacine
- b) Éthionamide
- c) Pyrazinamide
- d) Kanamycine
- e) Éthambutol

3. Vrai / faux

- Le traitement de la TB-MR est contre-indiqué en cas de grossesse
- Le traitement de la TB-MR est contre-indiqué chez les enfants
- La TB-MR constitue une contre-indication pour l'allaitement
- Le diabète constitue une contre-indication pour le traitement de la TB-MR
- L'insuffisance rénale constitue une contre-indication pour le traitement de la TB-MR

4. Lesquels de ces médicaments contre la TB-MR sont contre-indiqués durant la grossesse ?

- a) Fluoroquinolones
- b) Aminoglycosides
- c) Antituberculeux de première ligne
- d) Thioamides
- e) Aucun d'entre eux

5. En cas d'insuffisance rénale, il convient d'ajuster la posologie des médicaments suivants :

- a) Ofloxacine
- b) Cyclosérine
- c) Éthambutol
- d) Kanamycine
- e) Tous les médicaments mentionnés ci-dessus

RÉPONSES

- 1: b
- 2: c
- 3: F,F,F,F,F
- 4: b
- 5: e

MODULE 10

TB-MR ET VIH

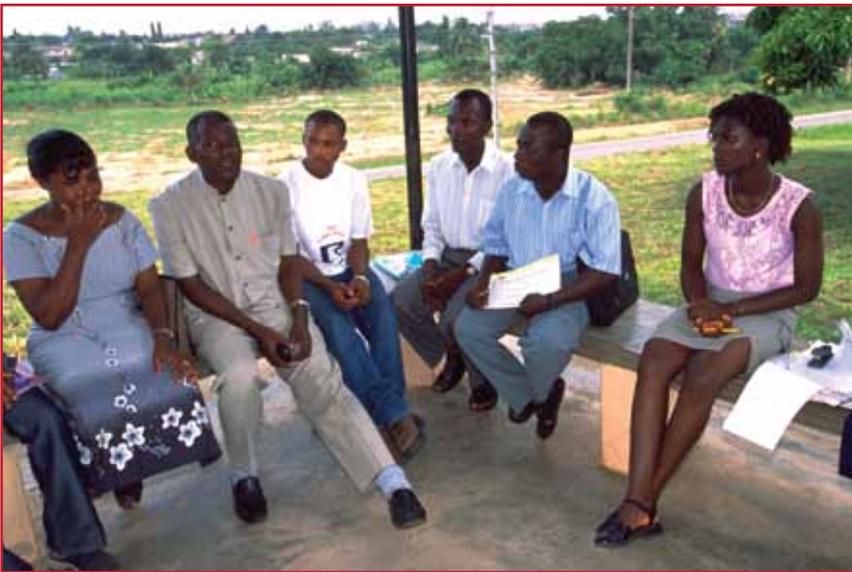
1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module vous devriez à même de :

- comprendre les directives diagnostiques et thérapeutiques pour la prise en charge de la TB-MR associée au VIH ;
- comprendre les interactions médicamenteuses et la toxicité additive du double traitement ;
- prescrire des schémas thérapeutiques antirétroviraux appropriés pour les cas de TB-MR ;
- assurer un suivi adéquat des patients ;
- prescrire les traitements adjuvants appropriés.

2 INTRODUCTION

La co-infection TB-MR/VIH pose des problèmes importants en termes de prévention, de diagnostic et de traitement de la TB-MR. Les stratégies de traitement du VIH et de la TB-MR doivent être orientées en fonction de la prévalence épidémiologique locale du VIH, de la TB-MR et de la co-infection TB-MR/VIH. **Les tests de dépistage du VIH et le soutien psychologique sont devenus la norme** dans le traitement des sujets tuberculeux (y compris les cas de TB-MR), et les programmes de lutte contre la TB-MR sont également encouragés à surveiller la TB-MR chez les patients séropositifs.



Ghana : membres du personnel soignant durant l'une de leurs réunions

Lung Health Image Library

3 TABLEAU CLINIQUE DE LA TB-MR ASSOCIÉE AU VIH

Chez un patient séropositif, la TB-MR se manifeste par les mêmes signes et symptômes que la tuberculose pharmacosensible.

Le tableau clinique de la TB-MR (ou de la tuberculose pharmacosensible) associée au VIH dépend du degré d'immunodéficience sous-jacente. Aux premiers stades de la maladie due au VIH, la pathologie de la TB-MR est semblable à celle observée chez les patients non infectés par le VIH, c'est-à-dire que la TB-MR pulmonaire est la forme la plus courante, souvent à frottis positif. À mesure que l'immunodéficience s'aggrave, la TB-MR extrapulmonaire devient plus courante. Les manifestations cliniques peuvent en outre être modifiées par la présence d'infections concomitantes comme la septicémie, les agents pathogènes des voies respiratoires, les infections du système digestif, etc.

4 DIAGNOSTIC DE TB-MR ASSOCIÉE AU VIH

QUESTION

Quelles sont les directives relatives au diagnostic de la TB-MR associée au VIH ?

RÉPONSE

Chez les personnes séropositives, la TB-MR est plus difficile à diagnostiquer et elle peut être confondue avec d'autres infections pulmonaires ou systémiques. Chez ces patients, elle adopte de plus en plus une forme extrapulmonaire. Il peut en résulter une erreur ou un retard de diagnostic, pouvant entraîner une morbidité et une mortalité plus élevées.

Le recours aux cultures permet d'améliorer sensiblement le diagnostic de la tuberculose chez les personnes séropositives et cette méthode est désormais considérée comme la norme. Dans les régions où les données épidémiologiques indiquent que la TB-MR est un problème chez les patients séropositifs, tous les patients séropositifs présentant des signes et des symptômes de tuberculose devraient être soumis à un test de dépistage de la TB-MR. Si les circonstances le permettent, il faudrait employer des méthodes rapides de diagnostic de la TB-MR, car les patients séropositifs qui suivent un traitement inadéquat, même sur une courte période, sont exposés à un risque élevé de décès.

Les protocoles relatifs au diagnostic de la TB-MR chez les patients séropositifs suivent les mêmes principes que pour les patients séronégatifs. Il convient toujours de procéder à l'examen des expectorations (cultures et antibiogramme), même si une TB-MR extrapulmonaire est suspectée. Les foyers les plus couramment touchés par la TB-MR extrapulmonaire associée au VIH sont la plèvre, les ganglions lymphatiques et le péricarde. Les cultures de sang à des fins de dépistage du bacille tuberculeux donnent parfois des résultats positifs.

5 TRAITEMENT DE LA TB-MR

Le traitement de la TB-MR est le même, quel que soit le statut sérologique du patient, **sauf pour ce qui est de la thioacétazone, qui ne devrait pas être utilisée chez les patients séropositifs**. Cela dit, chez les patients séropositifs, le traitement de la TB-MR est beaucoup plus complexe et les effets indésirables beaucoup plus fréquents. Les décès en cours de traitement, en partie à cause de la TB-MR et en partie à cause d'autres maladies liées au VIH, sont plus fréquents chez les patients atteints d'une co-infection, en particulier à un stade d'immunodéficience avancé.

Les patients chez qui une TB-MR est diagnostiquée alors qu'ils suivent déjà un traitement antirétroviral (voir ci-après) devraient immédiatement commencer un traitement approprié contre la TB-MR.

6 TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'état actuel des connaissances ne permet pas encore de répondre à toutes les préoccupations liées au traitement des patients co-infectés par la TB-MR et le VIH. Les principales questions portent sur :

- le moment approprié pour débiter le traitement antirétroviral (TAR) chez les personnes atteintes de TB-MR ;
- les interactions médicamenteuses ;
- le chevauchement des toxicités ;
- l'observance de schémas thérapeutiques compliqués ;
- la prise en charge clinique de patients atteints de co-infection.

Le moment approprié pour débiter un TAR chez les patients atteints de TB-MR n'est pas connu et repose sur une évaluation attentive des risques et des avantages.



Ghana : patiente tuberculeuse dans un dispensaire
Lung Health Image Library

La rapidité avec laquelle de nouveaux médicaments antirétroviraux sont mis au point exige des médecins qu'ils se tiennent continuellement au courant des dernières innovations afin d'orienter la prise en charge des patients. Comme les directives relatives au TAR font régulièrement l'objet de mises à jour, les médecins doivent se tenir informés des politiques et directives de traitement sur le plan national et international.

6.1 BUTS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

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

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

6.2 QUAND DÉBUTER LE TAR CHEZ LES ADULTES ATTEINTS DE TB-MR

QUESTION

Quel est le meilleur moment pour débiter le TAR chez un adulte atteint de TB-MR ?

RÉPONSE

Le stade clinique et le nombre de CD4 sont les deux critères sur lesquels se fondent les directives internationales pour déterminer quand débiter le TAR chez les patients tuberculeux pharmacosensibles (voir la publication en ligne de l'OMS intitulée *TB/VIH : manuel clinique* pour des informations plus détaillées). Cependant, le moment idéal pour débiter un TAR chez des patients atteints de TB-MR n'est pas défini, bien qu'il soit déconseillé de commencer les deux traitements en même temps.

Pourquoi commencer rapidement un TAR

- Il faut réduire le taux élevé de morbidité et de mortalité associé au VIH/sida.
- Le traitement antirétroviral chez les cas de co-infection TB-MR/VIH a permis d'améliorer la survie et de ralentir la progression vers le sida.

Pourquoi différer le début du TAR

- Chevauchement des effets secondaires du TAR et des médicaments contre la TB-MR ;
- Interactions médicamenteuses complexes ;
- Syndrome de reconstitution immunitaire ;
- Difficultés associées à la prise d'un grand nombre de médicaments.

L'administration du TAR aux patients co-infectés par le VIH entraîne des effets indésirables qui peuvent se solder par l'abandon du traitement contre la TB-MR et/ou contre le VIH. En reportant le début du TAR, le médecin peut déterminer le médicament potentiellement responsable des effets indésirables sans négliger l'éventualité d'une maladie concomitante.

Les critères de l'OMS relatifs aux stades cliniques et au nombre de CD4 à prendre en considération pour instaurer un TAR chez des sujets tuberculeux pharmacosensibles sont les suivants :

- stade clinique 4, quel que soit le nombre de CD4 ;
- stade clinique 3 et $CD4 < 350/mm^3$;
- stade clinique 1 ou 2 et $CD4 < 200/mm^3$.

Il est généralement admis que, dans les cas de co-infection, **le traitement contre la TB-MR devrait débiter en premier** et que le TAR devrait suivre en fonction de l'état de santé du patient et du nombre de CD4 (voir figure 10.1 ci-après).

Dans les pays où la prévalence du VIH est élevée, il est souvent recommandé de débiter le TAR au cours des premiers mois de traitement contre la TB-MR chez les patients ayant un nombre faible de CD4 (pour autant que le traitement contre la TB-MR soit toléré), et qu'il soit reporté chez les sujets atteints de TB-MR avec un nombre de CD4 relativement élevé jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et tolère le traitement contre la TB-MR.

Le TAR devrait être instauré et suivi en collaboration avec un spécialiste des soins de santé compétent à la fois en matière de TB-MR et de VIH.

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

- **Le patient contracte la TB-MR alors qu'il est sous TAR**

Il convient de poursuivre le traitement antirétroviral tout au long du traitement contre la TB-MR, **en remplaçant dans la mesure du possible la névirapine par l'éfavirenz chez les patients concernés** en raison du risque accru d'hépatotoxicité. Si le remplacement n'est pas possible (en raison par exemple d'une intolérance à l'éfavirenz ou d'un risque élevé de grossesse), on peut parfois poursuivre l'administration de la névirapine, en instaurant un suivi mensuel de l'ALT. En cas d'utilisation concomitante de stavudine (D4T) et de cyclosérine/térizidone, les traitements donnent lieu à un important chevauchement des toxicités, avec à la clé un risque accru de neuropathie. Bien que l'utilisation simultanée de ces produits ne soit pas contre-indiquée, la plupart des praticiens préfèrent l'éviter. La zidovudine (AZT) est souvent utilisée à la place de D4T.

Discuter de ces cas avec un spécialiste du VIH.

- **Le patient est atteint de TB-MR avant de débiter le TAR**

Il est recommandé de débiter le traitement contre la TB-MR avant d'instaurer le TAR afin d'éviter le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS, pour *immune reconstitution inflammatory syndrome* – voir ci-dessous pour une explication plus approfondie). Le moment idéal pour instaurer le TAR chez les patients qui commencent un traitement contre la TB-MR n'est pas connu. La figure 10.1, adaptée d'autres publications disponibles de l'OMS, fournit des recommandations sur la mise en place d'un TAR relativement à l'instauration d'un traitement contre la tuberculose pharmacorésistante.

Tableau 10.1.
Instauration du TAR chez les patients n'ayant jamais reçu un tel traitement
et qui commencent un traitement contre la tuberculose

Numération des CD4	Recommandations pour le TAR	Instauration du tar relativement à l'instauration du traitement de la tuberculose pharmacorésistante
CD4 < 200 cellules/mm ³	TAR recommandé	Après deux semaines ou dès que le traitement contre la tuberculose pharmacorésistante est toléré
CD4 entre 200 et 350 cellules/mm ³	TAR recommandé	Après huit semaines ^a
CD4 > 350 cellules/mm ³	Différer le TAR ^b	Réévaluer le patient mensuellement pour l'instauration du TAR. La numération des CD4 est recommandée tous les trois mois pendant le traitement contre la tuberculose pharmacorésistante.
Non disponible	TAR recommandé ^c	Après de deux à huit semaines

a L'évaluation clinique peut donner lieu à une instauration plus rapide du TAR.

b Le TAR doit être instauré s'il survient des événements de stade 3 ou 4 non liés à la tuberculose.

c Tient compte du fait que certains patients pourraient commencer prématurément un TAR à vie.

(Source : Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 [WHO/HTM/TB/2008.402])

Figure 10.1. : Traitement des patients adultes atteints de TB-MR concomitante

La TB-MR apparaît pendant le TAR	La TB-MR est présente avant le début du TAR
<p>Poursuivre le TAR pendant toute la durée du traitement contre la TB-MR. De manière générale, remplacer la névirapine par l'éfavirenz chez les patients qui suivent un traitement de première ligne. De plus, envisager de remplacer la stavudine par la zidovudine afin d'éviter l'apparition d'une neuropathie.</p> <p>TAR de première ligne recommandé :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zidovudine 300 mg toutes les 12 heures + 2. Lamivudine 150 mg toutes les 12 heures + 3. Éfavirenz 600 mg le soir 	<p>CD4+ > 350/mm³ (et pas d'autre symptôme lié au VIH) : Commencer le traitement contre la TB-MR. Évaluer tous les 3 mois la nécessité d'instaurer un TAR durant le traitement, en se fondant sur les critères relatifs aux CD4 et au stade clinique.</p> <p>CD4+ entre 200 et 350/mm³ : Reporter le TAR jusqu'à ce que le patient ait effectué au moins 8 semaines de traitement contre la TB-MR. Commencer ensuite le traitement de première ligne indiqué ci-dessous.</p> <p>CD4+ < 200/mm³ ou autre maladie grave liée au VIH : Instaurer le TAR dès que le patient sous traitement contre la TB-MR est stabilisé et qu'il a bien toléré 2 semaines de traitement contre la TB-MR.</p> <p>TAR de première ligne recommandé :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zidovudine 300 mg toutes les 12 heures + 2. Lamivudine 150 mg toutes les 12 heures + 3. Éfavirenz 600 mg le soir
<p>Rappelez-vous : Les patients sous traitement contre la TB-MR et sous TAR doivent ingérer un grand nombre de comprimés. Offrir des conseils préventifs permet d'améliorer l'observance.</p>	

6.3 TB-MR CONCOMITANTE CHEZ LES ENFANTS SÉROPOSITIFS

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

Le TAR ne devrait jamais être refusé aux enfants qui peuvent en bénéficier. Il convient de commencer le traitement contre la TB-MR avant le TAR. Le moment idéal pour instaurer le TAR chez les enfants qui ont débuté un traitement contre la TB-MR n'est pas défini. Pour évaluer l'intensité de l'immunosuppression chez les enfants séropositifs de moins de cinq ans, il est préférable de déterminer le pourcentage de cellules CD4 par rapport à tous les lymphocytes T (toutes les cellules CD3 positives) plutôt que le nombre absolu de CD4. Le tableau 10.2 présente une approche raisonnable pour l'instauration du TAR par rapport au début du traitement contre la TB-MR. Le tableau utilise la proportion de CD4 en plus du nombre absolu de CD4. **Certains spécialistes placent tous les enfants séropositifs atteints de TB-MR sous TAR après qu'ils aient bien toléré deux à huit semaines de traitement contre la TB-MR, quel que soit le pourcentage ou le nombre absolu de CD4.**

Tableau 10.2. Instauration du TAR chez des enfants atteints de tuberculose pharmacorésistante qui n'ont jamais reçu un tel traitement et qui débutent un traitement antituberculeux		
Âge de l'enfant	Nombre ou pourcentage de CD4	Instauration du TAR par rapport au début du traitement contre la TB-MR
<12 mois	CD4 < 25% ou < 1500 cellules/mm ³	Commencer le TAR après que le patient a bien toléré deux à huit semaines de traitement contre la TB-MR
12-36 mois	CD4 < 20% ou < 750 cellules/mm ³	
36-60 mois	CD4 < 15% ou < 350 cellules/mm ³	
0-60 mois	Non disponible	

Le TAR de première ligne choisi pour les enfants sous traitement contre la TB-MR est zidovudine-lamivudine-éfavirenz. Cependant,

- l'éfavirenz ne peut pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans ou pesant moins de 10 kilos ;
- si un programme de prévention de la transmission verticale basé sur la névirapine a échoué chez l'enfant, il faut utiliser du lopinavir/ritonavir comme troisième médicament (et non l'éfavirenz ou la névirapine) ;
- l'AZT est préférée au D4T en raison du risque accru de neuropathie en cas d'utilisation concomitante de cyclosérine ou de térazidone.

Il convient de surveiller attentivement les effets secondaires chez les patients séropositifs, comme décrit au module 8, tableau 8.1.

7 PROPHYLAXIE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

QUESTION

Quel est le rôle du cotrimoxazole dans la prophylaxie des infections opportunistes chez les patients séropositifs atteints de TB-MR ?

RÉPONSE

Le cotrimoxazole est très efficace pour prévenir :

- l'infection à *Pneumocystis carinii*
- la toxoplasmose
- les infections à pneumocoques
- la salmonellose
- les *Nocardia*
- le paludisme

L'administration de cotrimoxazole aux personnes séropositives a entraîné une diminution des hospitalisations ainsi qu'une baisse de la mortalité des sujets tuberculeux. Les politiques actuelles de l'OMS préconisent que tous les adultes et les enfants séropositifs présentant des symptômes (stades 2, 3 et 4) reçoivent un traitement prophylactique par cotrimoxazole dans le cadre du traitement de base. Les cas de co-infection TB-MR/VIH sont généralement aux stades 3 ou 4 de l'OMS et peuvent donc suivre un traitement prophylactique par cotrimoxazole.

Étant donné le risque élevé de réactions négatives au sulfate chez les patients séropositifs (6-8 fois plus que dans la population générale), le traitement prophylactique à base de sulfate devrait débiter au moins deux semaines avant ou après le traitement contre la TB-MR et/ou le VIH, ce qui permet de différencier les effets secondaires dus aux médicaments contre la TB-MR de ceux dus au cotrimoxazole.

Posologie du traitement prophylactique par cotrimoxazole chez l'adulte : 960 mg (deux comprimés simples) ou triméthoprime 5 mg/kg plus sulfaméthoxazole 25 mg/kg.

Posologie du traitement prophylactique par cotrimoxazole chez l'enfant : voir tableau 10.3.

Tableau 10.3. Traitement prophylactique par cotrimoxazole chez l'enfant	
Poids corporel	Cotrimoxazole 40/200 mg/5 ml
< 5 kg	2,5 ml
5 à 9,9 kg	5 ml
10 à 14,9 kg	7,5 ml
15 à 21,9 kg	10 ml ou 1 comprimé 80/400 mg
> 22 kg	15 ml ou 1 ½ comprimé 80/400 mg

(Source : Foundation for Professional Development, *Management of Tuberculosis*, Pretoria, Afrique du Sud, Foundation for Professional Development, 2004)

Les patients sous traitement prophylactique par cotrimoxazole et sous TAR devraient continuer à prendre du cotrimoxazole jusqu'à ce qu'ils obtiennent deux numérations consécutives de CD4 supérieures à 350.

Les patients ayant une hypersensibilité connue au cotrimoxazole peuvent le remplacer par de la dapsoné.

8 SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Les pathologies liées à la reconstitution immunitaire apparaissent lorsque l'amélioration de la fonction immunitaire révèle une infection opportuniste non décelée jusque-là (une infection qui était présente dans le corps du patient mais qui ne s'était pas manifestée cliniquement). Généralement, les réactions se produisent en moyenne 15 jours après le début du TAR. Elles ne semblent pas être liées à un schéma thérapeutique particulier mais apparaissent habituellement chez les patients à un stade de sida avancé. La tuberculose étant une maladie courante de reconstitution immunitaire, les patients atteints de TB-MR devraient être conseillés à l'avance à ce sujet.

Les patients atteints d'une maladie liée au VIH à un stade avancé, en particulier s'ils ont un nombre de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³, peuvent contracter une maladie de reconstitution immunitaire durant les premières semaines du TAR, avec les symptômes suivants (pour n'en citer que quelques-uns) : fièvre persistante, sueurs, perte de poids, toux, essoufflement, aggravation des infiltrats pulmonaires et diminution de l'acuité visuelle. Le syndrome de reconstitution immunitaire est courant dans sa forme légère à modérée chez les patients tuberculeux qui commencent un TAR (observé chez jusqu'à un tiers des patients dans certaines études). Les formes graves sont cependant relativement rares.

L'apparition d'une maladie de reconstitution immunitaire n'est pas le signe d'un échec thérapeutique ou d'effets secondaires liés aux médicaments. Ce n'est pas une raison pour interrompre le traitement contre la TB-MR ou le TAR, ni pour modifier l'un ou l'autre des traitements.

Des infections opportunistes peuvent se manifester de façon atypique durant la phase de reconstitution immunitaire. Les patients doivent être orientés vers un médecin expérimenté dans le traitement du VIH, qui pourra leur dispenser des conseils sur les examens et la prise en charge.

La prise en charge comprend l'administration de fortes doses de corticostéroïdes afin d'atténuer les symptômes : prednisolone ou méthylprednisolone 1 mg/kg pendant une à deux semaines, en réduisant ensuite progressivement la posologie. Il n'est pas rare de prolonger l'utilisation des stéroïdes ou de la reprendre si les symptômes réapparaissent.

Les médecins doivent être prudents et attentifs à l'apparition de complications dues à l'utilisation prolongée de stéroïdes (par ex. les infections à *cytomégalo*virus).

Les agents non stéroïdiens ne sont généralement pas efficaces, sauf pour les formes légères de syndrome de reconstitution immunitaire.

9 SUIVI DES PATIENTS

Les patients séropositifs atteints de TB-MR sont des cas complexes et requièrent un suivi intensif des interactions médicamenteuses et des toxicités cumulées. Du fait de la complexité du TAR et du traitement contre la TB-MR, qui ont chacun leur propre profil de toxicité (avec un risque de potentialisation en cas de traitement concomitant), le suivi doit être encore plus rigoureux en cas de co-infection. De plus, il faut prévenir, surveiller et traiter les autres infections opportunistes.

Les patients atteints d'une co-infection TB-MR/VIH peuvent avoir besoin d'un soutien socio-économique particulier. Les schémas thérapeutiques sont particulièrement difficiles à prendre ensemble, la stigmatisation associée aux deux maladies peut entraîner une grave discrimination et le risque de mortalité est très élevé.

Le module 11 décrit les exigences en matière de suivi du traitement de la TB-MR. Le suivi des radiographies thoraciques, des frottis et des cultures est identique chez tous les patients atteints de TB-MR, qu'ils soient séropositifs ou séronégatifs. Si les patients présentent des signes évocateurs d'un échec thérapeutique, l'évaluation décrite au module 11 s'applique de la même manière.

Chez les patients sous TAR, le nombre de CD4 devrait être calculé au moment du diagnostic, puis tous les six mois. **Une baisse de 30% ou plus par rapport à la référence est considérée comme une baisse sensible du nombre de CD4.**

La charge virale devrait être mesurée avant le traitement, puis à des intervalles de six mois, pour autant que les patients aient atteint l'objectif virologique, c'est-à-dire une diminution de 1 log (10 copies). Si ce but n'a pas été atteint, il faut analyser l'échec virologique comme il se doit (évaluation de l'observance, de la puissance, de l'absorption et de la résistance virale). **Une augmentation ou une diminution de 3 copies ou 0,5 log est considérée comme une variation sensible de la charge virale dans le plasma.**

Le TAR requiert en outre un **suivi supplémentaire** portant sur des examens qui ne sont généralement pas effectués dans le cadre du traitement contre la TB-MR. Ainsi, des tests relatifs au taux d'hématocrite et à la numération des globules blancs pour les patients sous zidovudine, un suivi périodique des enzymes hépatiques sériques chez les patients sous névirapine, et une analyse des enzymes pancréatiques chez les patients souffrant de douleurs abdominales sous stavudine ou didanosine, sont nécessaires.



Sujet tuberculeux séropositif ayant perdu plus de la moitié de son poids corporel au cours des derniers stades de la maladie

Lung Health Image Library

10 PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS

Un suivi médical rigoureux doit être mis en place du fait de la complexité du TAR et du traitement antituberculeux de deuxième ligne et des risques de potentialisation de leur toxicité respective en cas de traitement concomitant. Le module 8, tableau 8.1, décrit les exigences en matière de suivi du traitement de la TB-MR et indique quand une surveillance plus étroite est nécessaire pour les patients co-infectés par le VIH et/ou sous TAR.

Deux toxicités qui se chevauchent fréquemment, hépatotoxicité et neuropathie périphérique, sont présentées plus en détail ci-après. Le tableau 8.2 du module 8 passe en revue tous les cas connus de chevauchement et de cumul des toxicités.

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

- un taux sérique des AST ou des ALT plus de **trois** fois supérieur à la limite supérieure, **avec** des symptômes associés, **ou**
- un taux sérique des AST ou des ALT plus de **cinq** fois supérieur à la limite supérieure, **sans** symptômes associés.

Si une hépatite apparaît, tous les médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être temporairement suspendus, y compris le pyrazinamide, les antirétroviraux et le cotrimoxazole. Des tests sérologiques de dépistage de l'hépatite A, B et C devraient être effectués et le patient devrait être interrogé au sujet de son exposition à l'alcool et à d'autres hépatotoxines. Pendant le processus de guérison de l'hépatite, il est conseillé d'administrer des médicaments non hépatotoxiques pour la suite du traitement contre la TB-MR, comme l'éthambutol et la streptomycine. Le traitement peut être repris une fois que le taux d'AST/ALT est redescendu à un niveau convenable, que le taux de bilirubine est inférieur à deux fois la limite supérieure du taux normal, et qu'on constate une nette amélioration des symptômes.

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

1. Un traitement prophylactique par cotrimoxazole devrait être administré :

- a) Aux enfants séropositifs
- b) Aux adultes séropositifs atteints d'une infection tuberculeuse
- c) Aux adultes séropositifs atteints de tuberculose active
- d) À toutes ces personnes
- e) À aucune de ces personnes

2. Vrai / faux

- Le syndrome de reconstitution immunitaire est plus fréquent aux premiers stades d'une maladie liée au VIH
- Le syndrome de reconstitution immunitaire est associé à des antirétroviraux spécifiques
- Le syndrome de reconstitution immunitaire se manifeste généralement après six mois de traitement
- Le syndrome de reconstitution immunitaire requiert une modification du TAR
- Le syndrome de reconstitution immunitaire requiert une modification du schéma thérapeutique contre la TB-MR

3. Vrai / faux

- Le syndrome de reconstitution immunitaire ne se manifeste pas chez les patients atteints de TB-MR
- Les antiacides nuisent à l'absorption des quinolones
- Les patients sous traitement antirétroviral hautement actif ne devraient pas suivre de traitement contre la TB-MR
- Le cotrimoxazole est contre-indiqué chez les patients atteints de TB-MR
- Le TAR devrait toujours débiter en même temps que le traitement contre la TB-MR

4. Un schéma antirétroviral approprié pour les cas de TB-MR est composé de :

- a) Névirapine, stavudine, lamiduvine
- b) Stavudine, lamiduvine, éfavirenz
- c) Névirapine, éfavirenz, stavudine
- d) Stavudine, lamiduvine, ritonavir
- e) Aucune de ces associations

5. Lequel de ces médicaments contre la TB-MR est contre-indiqué en cas de VIH ?

- a) L'ofloxacine
- b) La kanamycine
- c) La thioacétazone
- d) La cyclosérine/térizidone
- e) L'éthionamide

RÉPONSES

- 1: d
- 2: F,F,F,F,F
- 3: F,F,F,F,F
- 4: b
- 5: c

MODULE 11

SUIVI ET ÉVALUATION DU RÉSULTAT DU TRAITEMENT DE LA TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- comprendre l'utilité des conseils et des informations au patient ;
- comprendre l'utilité du traitement sous observation directe en cas de TB-MR ;
- suivre les patients conformément aux standards de traitement des cas de TB-MR ;
- gérer les cas d'interruption ou d'abandon du traitement ;
- classer les résultats des traitements contre la TB-MR.

2 INTRODUCTION

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

Le suivi et l'évaluation du traitement sont donc essentiels. Les symptômes classiques de la TB-MR s'atténuent généralement après les premiers mois de traitement. La disparition rapide des symptômes ne permet cependant pas de conclure à une guérison, et leur réapparition après la conversion des expectorations peut être le premier signe d'un échec thérapeutique. L'évolution favorable doit donc être corroborée par les résultats de laboratoire et par une évaluation clinique régulière des progrès du patient. Pour déterminer l'issue du traitement, des définitions normalisées, fondées sur les cultures bactériologiques, sont nécessaires.

3 INFORMATIONS ET SOUTIEN AUX PATIENTS

QUESTION

Quels sont les défis auxquels le personnel soignant doit faire face lors de la prise en charge de la TB-MR ?

- Réduire la stigmatisation associée à la maladie pour le patient et sa famille
- Prendre en charge les effets indésirables des médicaments
- Gérer la dépression
- Gérer l'anxiété
- Garder la motivation durant le long processus d'observation et de suivi

RÉPONSE

Toutes les réponses ci-dessus sont correctes.

- Les divers facteurs mentionnés sont tous importants pour l'agent de santé consciencieux et pour le patient qui fait face à un long programme thérapeutique, à des effets secondaires indésirables et à un éventuel décès prématuré.
- Le prestataire de soins de santé doit être motivé par son travail et le considérer comme une tâche à responsabilité.
- Le patient doit être informé dans les limites de ses capacités de compréhension.

Les patients atteints de TB-MR font face à la perspective d'un traitement long et souvent désagréable ainsi qu'à un réel risque de mort prématurée. Par conséquent, il est particulièrement important de leur fournir des informations, des conseils et un soutien émotionnel, comme pour n'importe quelle autre maladie chronique potentiellement mortelle. La mise en place rapide d'un soutien psychologique adéquat contribuera aussi à assurer une bonne observance du schéma thérapeutique et augmentera les chances de guérison.

Il convient d'informer les patients et leur famille au sujet de la TB-MR, du traitement, des possibles effets secondaires des médicaments et de la nécessité de suivre le traitement à la lettre. Les patients devraient donner leur accord par écrit en toute connaissance de cause avant de commencer le traitement contre la TB-MR. Les séances d'information devraient avoir lieu dès le début du traitement et se poursuivre pendant toute la durée du traitement. Les informations peuvent être fournies par des médecins, des infirmiers, des agents de santé communautaires ou non spécialisés, et d'autres prestataires de soins de santé. La documentation devrait être adaptée au niveau d'alphabétisation de la population et à la culture locale.

Une fois que le patient est sous traitement, un soutien supplémentaire doit être mis en place pour assurer l'observance et faciliter la détection précoce des problèmes sociaux et émotionnels, de sorte qu'ils puissent être pris en charge avant de compromettre le programme thérapeutique.

Fanie Simelane (au milieu), avec ses amis et Mpila Nyangezizwe, son guérisseur traditionnel (à droite), à Mpumalanga.

Fanie vient de terminer son troisième cycle de traitement antituberculeux et est suivi par son accompagnateur DOTS, Mpila.



Lung Health Image Library

4 OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Les patients atteints de TB-MR sont davantage susceptibles d'avoir rencontré des problèmes d'observance par le passé. De plus, la durée prolongée du traitement contre la TB-MR et le nombre élevé de médicaments ayant des profils d'effets indésirables plus graves rendent l'observance du traitement encore plus difficile. Il est donc particulièrement important de prévoir un suivi et des mesures de soutien pour favoriser l'observance.

Le traitement contre la TB-MR peut être efficace et afficher un taux d'observance généralement élevé lorsque des mesures de soutien adéquates sont mises en œuvre. Ces mesures comprennent des dispositions visant à faciliter et favoriser l'administration du traitement sous observation directe (TOD) et à garantir son observance, notamment des compléments nutritionnels, un soutien émotionnel, des informations au patient, à sa famille et aux accompagnants sur le traitement contre la TB-MR, ainsi qu'une prise en charge rapide et efficace des effets indésirables des médicaments.

4.1 TRAITEMENT SOUS OBSERVATION DIRECTE (TOD)

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes relatives au TOD dans le cadre de la prise en charge de la TB-MR sont correctes ?

- Un traitement adéquat et complet peut être la dernière chance de survie du patient.
- La responsabilité du TOD peut être confiée à un membre de la famille.
- Des membres responsables de la communauté, après une formation adéquate, peuvent se substituer aux agents de santé.
- Les problèmes de distance et de logistique ne touchent que rarement les patients atteints de TB-MR.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a) et c).

- Les membres de la famille risquent d'être manipulés, de manquer de discernement et de ne pas assumer pleinement leurs responsabilités. Ils ne devraient jamais être chargés de surveiller un TOD.
- Les agents de santé, même sans formation formelle, peuvent être une alternative satisfaisante lorsque aucun infirmier qualifié n'est disponible, pour autant qu'ils aient reçus des instructions et une formation adéquates.
- La distance et la logistique peuvent être des facteurs importants pour le suivi continu des patients.

Comme il s'agit souvent de la dernière chance de guérison pour les cas de TB-MR et que l'échec du traitement peut avoir de graves conséquences sur le plan de la santé publique, il est recommandé que tous les patients atteints de TB-MR suivent leur traitement dans le cadre d'un TOD, que ce soit au sein de leur communauté, dans un établissement de santé ou en milieu hospitalier.

Le TOD devrait être administré de telle manière qu'il ne constitue pas une charge trop lourde pour les patients et leur famille. Les longues distances et les difficultés d'accès aux services peuvent contribuer à réduire l'efficacité du TOD.

Dans la mesure du possible, il convient de confier le suivi du TOD à des agents de santé. Lorsque les ressources humaines ou financières ne permettent pas de recourir à cette solution, des membres de la communauté dûment formés peuvent faire office d'accompagnateurs assignés au TOD. Avec une formation et un soutien appropriés, ils peuvent visiter les patients à leur domicile ou sur leur lieu de travail. Pour pouvoir administrer un TOD à des patients atteints de TB-MR, les membres de la communauté doivent cependant recevoir une formation intensive, bénéficier d'un soutien et être constamment supervisés par des professionnels de la santé.

L'administration du TOD ne devrait pas être confiée à un membre de la famille. Les dynamiques familiales sont souvent complexes pour les patients atteints de TB-MR, et un membre de la famille pourrait faire l'objet d'une manipulation subtile de la part du patient et/ou de ses proches.



Surveillance d'un patient qui prend son traitement contre la TB-MR, Lima, Pérou

HELP Design Group

4.2 GARANTIR LA CONFIDENTIALITÉ DU TRAITEMENT

L'accompagnateur assigné au TOD doit déterminer les mesures qui s'imposent pour garantir la confidentialité de la maladie. Dans certains cas, il peut devoir mettre en place un système permettant au patient de recevoir son traitement sans que cela se sache.

4.3 SOUTIEN SOCIAL ET ÉMOTIONNEL

L'apport d'un soutien émotionnel aux patients peut améliorer les probabilités d'observance du traitement. Ce soutien peut être assuré formellement par des groupes de soutien ou par des professionnels qualifiés dans le cadre de séances individuelles de soutien psychologique. Un soutien plus informel peut également être fourni par les médecins, les infirmiers, les accompagnateurs assignés au TOD et les membres de la famille. La plupart des programmes de lutte contre la TB-MR font appel à une équipe multidisciplinaire comprenant un travailleur social, un infirmier, des éducateurs en santé, des accompagnants et des médecins.

5 GESTION DES CAS D'INTERRUPTION OU D'ABANDON DU TRAITEMENT

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes s'appliquent aux « interruptions de traitement » pour les cas de TB-MR ?

- L'interruption du traitement équivaut à un échec thérapeutique et éventuellement à un décès.
- L'absence de traitement pendant un mois est considérée comme une interruption du traitement.
- Il faut se rendre au domicile du patient le jour même pour déterminer la raison de l'interruption.
- La situation devrait être gérée en adoptant une attitude compréhensive et cordiale, sans porter de jugement.
- L'information aux patients devrait se cantonner au début du traitement.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a), c) et d).

- On considère qu'un patient a interrompu son traitement contre la TB-MR s'il n'a pas pris ses médicaments pendant deux mois consécutifs.
- L'information aux patients devrait être répétée aussi souvent que nécessaire.

On considère qu'un patient a interrompu son traitement contre la TB-MR s'il n'a pas pris ses médicaments pendant deux mois consécutifs. Il convient de déployer tous les efforts possibles pour s'entretenir rapidement avec les cas de TB-MR qui interrompent leur traitement et les persuader de le reprendre.

Un système doit être en place pour assurer un suivi rapide lorsqu'un patient ne se présente pas à un rendez-vous. Le plus souvent, il s'agit de faire intervenir l'accompagnateur assigné au TOD afin qu'il se rende chez le patient le jour même pour déterminer la raison de son absence et s'assurer d'une reprise rapide et efficace du traitement. La situation devrait être gérée en adoptant une attitude compréhensive et cordiale, sans porter de jugement. Il faut s'efforcer d'écouter les raisons qui ont amené le patient à manquer une ou plusieurs doses et collaborer avec le patient et sa famille afin de garantir la poursuite du traitement.



Vincent, un patient tuberculeux, avec sa femme Mary à l'hôpital Lifecare Knights à Germiston, Afrique du Sud. Il explique : « J'ai beaucoup de chance. Ma femme vient me trouver plusieurs fois par semaine. Elle me soutient moralement et me guide dans mon traitement. »

Lung Health Image Library

6 SUIVI DU PATIENT APRÈS LA FIN DU TRAITEMENT

Les patients qui mènent à bien un traitement complet contre la TB-MR devraient être suivis tous les six mois pendant deux ans. Lors des contrôles, il convient de les interroger au sujet d'éventuels signes et symptômes de tuberculose. Deux échantillons d'expectoration devraient être recueillis en cas de symptômes. Il est essentiel de suivre activement les patients qui ne se présentent pas aux rendez-vous et d'obtenir des informations sur chaque patient durant la phase de suivi.

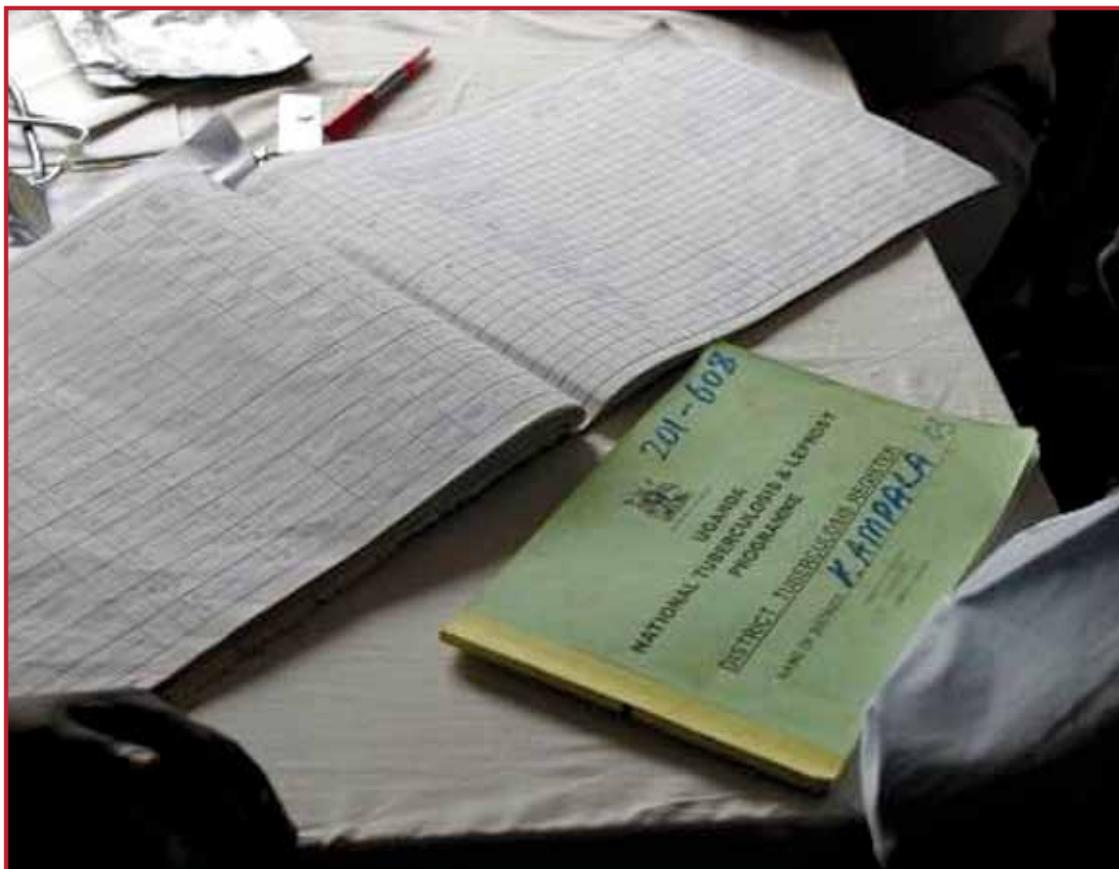
7 DOCUMENTATION DES CAS DE TB-MR

Les standards de traitement de la TB-MR exigent une documentation importante pour les patients, afin de garantir que toutes les données pertinentes sont recueillies. De nombreux pays disposent de formulaires normalisés (voir module 12), et les médecins qui soignent les patients atteints de TB-MR devraient s'assurer que le dossier du patient contient toutes les données nécessaires, à savoir :

- le numéro de référence du cas de TB-MR ;
- le consentement éclairé du patient ;
- les données personnelles du patient ;
- la catégorie du patient ;
- les détails du traitement contre la TB-MR ;
- le statut sérologique ;
- les radiographies thoraciques ;
- les dates et les résultats des frottis mensuels ;
- les dates et les résultats des cultures mensuelles ;
- les dates et les résultats des antibiogrammes ;
- le poids corporel mensuel ;
- des informations médicales (problèmes concomitants) ;

- un compte rendu détaillé de l'observance du traitement, notamment le nombre de doses de chaque médicament prises sous observation directe et le nombre de doses manquées pour chaque médicament ;
- le suivi des données de laboratoire, notamment la créatinine, le potassium, les tests de la fonction hépatique et de la thyroïde ;
- les effets indésirables des médicaments, notamment les phénomènes graves ;
- les formulaires d'orientation des patients ;
- les fiches de traitement du dispensaire et les rapports de suivi de l'observance ;
- le résultat du traitement.

Les médecins et les infirmiers d'un centre de traitement de la tuberculose à Kampala reçoivent la visite d'un représentant du département de la Santé du conseil municipal de Kampala qui vérifie la tenue des dossiers et les installations.



Lung Health Image Library

8 EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES

8.1 FRÉQUENCE DES TESTS

La conversion des frottis et des cultures d'expectoration représente le principal indicateur d'amélioration de l'état de santé du patient. Les microscopies des frottis et les cultures bactériologiques sont donc utilisées pour suivre les progrès du patient tout au long du traitement ; elles devraient être effectuées chaque mois avant la conversion des cultures et au moins tous les deux mois par la suite. La microscopie est un indicateur fiable des progrès du patient, mais elle ne permet pas de distinguer les organismes viables de ceux qui ne le sont pas (voir module 4). Il est par conséquent nécessaire de réaliser également des cultures.

8.2 DÉFINITION DE LA CONVERSION

QUESTION

Lesquelles des affirmations suivantes relatives à la « conversion des cultures » en cas de TB-MR sont correctes ?

- La « conversion des cultures » est définie comme deux cultures négatives consécutives d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle.
- La « conversion des frottis » s'entend de deux frottis négatifs consécutifs d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle.
- La « conversion des frottis » désigne deux frottis négatifs consécutifs d'échantillons prélevés à au moins deux mois d'intervalle.
- La microscopie est aussi fiable que les résultats des cultures pour repérer la conversion.
- Une conversion de culture est une preuve de guérison.

RÉPONSE

Les réponses correctes sont a) et b).

- La conversion des frottis désigne deux frottis négatifs consécutifs d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle.
- La microscopie n'est pas aussi fiable que la conversion des cultures.
- Les expectorations devraient être examinées à un mois d'intervalle.
- La conversion des cultures n'est pas synonyme de guérison. Chez une part considérable de patients, on observe d'abord une conversion des cultures, puis un retour à des cultures positives.

Deux indicateurs de conversion distincts sont généralement utilisés : la conversion des frottis et la conversion des cultures. Dans les deux cas, il faut que le frottis ou la culture soient positifs au début du traitement.

La conversion des frottis désigne deux frottis négatifs consécutifs d'échantillons recueillis à au moins 30 jours d'intervalle. La période de conversion correspond à l'intervalle entre la date du début du traitement et la date du premier des deux frottis négatifs consécutifs (date de collecte des échantillons d'expectoration).

La conversion des cultures est définie comme deux cultures négatives consécutives d'échantillons recueillis à au moins 30 jours d'intervalle. La période de conversion correspond à l'intervalle entre la date du début du traitement et la date de la première des deux cultures négatives consécutives (date de collecte des échantillons d'expectation).

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

La conversion des expectorations demande plus de temps lorsque des médicaments antituberculeux de deuxième ligne sont utilisés. Les cultures présentant quelques colonies ne devraient pas automatiquement être considérées comme des résultats négatifs lorsqu'on traite une TB-MR, de même qu'une seule culture positive précédée de plusieurs cultures négatives ne devrait pas être considérée comme un échec thérapeutique.

La conversion des cultures n'est pas synonyme de guérison. Chez une part considérable de patients, on observe d'abord une conversion des cultures, puis un retour à des cultures positives, en fonction de la charge initiale de la maladie et du degré de résistance. C'est pourquoi des cultures devraient être effectuées régulièrement tout au long du traitement.

9 RADIOLOGIE

Des radiographies du thorax devraient être réalisées au moins tous les six mois, lorsque l'état du patient s'aggrave ou qu'une intervention chirurgicale est envisagée. La radiographie thoracique peut ne pas avoir évolué, ou ne présenter que de légères améliorations, si bien qu'aucune modification ne devrait être apportée au traitement sur cette seule base.

Le Dr Praveen examine la radiographie thoracique d'un de ses patients tuberculeux au MCD Chest Clinic à Patparganj, dans l'est de Delhi.



Lung Health Image Library

10 DÉFINITIONS DES RÉSULTATS DU TRAITEMENT POUR LES PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LA TB-MR

QUESTION

Lesquelles des situations suivantes peuvent être considérées comme des cas de guérison de la TB-MR ?

- Des frottis d'expectoration négatifs à deux occasions à 30 jours d'intervalle.
- Des cultures bactériologiques sans croissance à deux occasions distinctes à 30 jours d'intervalle.
- Un cas de TB-MR ayant mené à bien son traitement selon le protocole du pays et dont les cultures ont été systématiquement négatives (avec au moins deux résultats) au cours des 12 derniers mois de traitement.

RÉPONSE

Aucune des situations ci-dessus ne peut être considérée comme un cas de guérison. Un cas de TB-MR qui a mené à bien son traitement selon le protocole du pays et dont les cultures négatives ont été systématiquement négatives (avec au moins **cinq** résultats) au cours des 12 derniers mois de traitement est considéré comme guéri.

Pour les résultats des traitements, les programmes de lutte contre la TB-MR utilisent des définitions qui s'excluent mutuellement et se fondent sur l'utilisation des cultures bactériologiques comme outil de suivi.

Guérison : patient qui a achevé le traitement conformément au protocole du pays avec au moins cinq cultures négatives consécutives au cours des 12 derniers mois de traitement. Si une seule culture positive est signalée durant cette période et qu'aucun signe clinique concomitant de détérioration de l'état de santé n'est observé, un patient peut quand même être considéré comme guéri, pour autant que cette culture positive soit suivie d'au moins trois autres cultures négatives consécutives effectuées à partir d'échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle.

Traitement terminé : patient qui a achevé le traitement conformément au protocole du pays mais qui ne satisfait pas à la définition de la guérison en raison d'un manque de résultats bactériologiques (moins de cinq cultures réalisées au cours des 12 derniers mois de traitement).

Décès : patient décédé durant le traitement, quelle que soit la cause du décès.

Interruption ou abandon du traitement : patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus, quelle qu'en soit la raison.

Échec thérapeutique : le traitement sera considéré comme un échec si au moins deux des cinq cultures enregistrées au cours des 12 derniers mois de traitement sont positives, ou si une des trois dernières cultures est positive. Le traitement sera également considéré comme un échec si un médecin décide de mettre fin au traitement prématurément en raison d'une réponse insatisfaisante ou d'effets indésirables. Ces échecs peuvent être indiqués séparément en vue d'une analyse approfondie.

Transfert : patient transféré vers une autre unité d'enregistrement et de notification et pour lequel le résultat du traitement n'est pas connu.

11 ANALYSE DE COHORTE DES RÉSULTATS DES TRAITEMENTS

Tous les patients chez qui on diagnostique une TB-MR devraient être inscrits dans un registre (décrit plus en détail au module 12). Ce dernier doit clairement distinguer les cas de TB-MR des autres formes de pharmacorésistance ou des cas suspects mais non confirmés de TB-MR.

Une cohorte de cas de TB-MR désigne un groupe de patients enregistrés durant une période spécifique (par ex. un an). La date du résultat de l'antibiogramme ayant permis d'établir le diagnostic de TB-MR et la date du début du traitement contre la TB-MR doivent également figurer dans le registre (voir module 3), mais c'est la date d'enregistrement du patient qui détermine la cohorte à laquelle il appartient.

Tous les cas de TB-MR enregistrés devraient faire l'objet d'analyses de cohorte. Les programmes de lutte contre la TB-MR sont encouragés à proposer un traitement à tous les cas diagnostiqués. Si un patient atteint de TB-MR n'est pas traité, les raisons de son exclusion doivent être clairement expliquées. Parmi les motifs possibles figurent notamment :

- le décès avant le début du traitement ;
- le refus du traitement de la part du patient ;
- une pénurie de médicaments ;
- un accès limité aux infrastructures de santé ;
- des raisons cliniques (par ex. circonstances médicales atténuantes, lorsque le risque lié au traitement est supérieur au risque encouru en cas de non-traitement) ;
- des raisons sociales.

Il convient d'effectuer une analyse de cohorte des résultats du traitement pour tous les cas de TB-MR, quelle que soit la durée du traitement. Les patients devraient être ventilés en fonction des groupes d'enregistrement des cas. Une analyse plus détaillée des cohortes (par ex. par statut sérologique, antécédents d'utilisation de médicaments de deuxième ligne, type d'antibiogramme, schéma thérapeutique utilisé, etc.) peut également être utile.

Le délai recommandé pour les analyses de cohorte reflète la longueur des traitements contre la TB-MR. Une première analyse devrait être effectuée 24 mois après la date d'enregistrement du dernier patient de la cohorte. La dernière analyse devrait être effectuée 36 mois après la date d'enregistrement du dernier patient de la cohorte.

À des fins d'enregistrement et de notification des cas de TB-MR, tous les patients devraient être classifiés en fonction du premier résultat obtenu. Il est cependant recommandé que tous les résultats suivants soient également enregistrés, par ex. décès après interruption ou guérison après interruption.

Il convient d'indiquer explicitement si un patient est encore sous traitement à la fin de la période de traitement définie pour la cohorte dont il fait partie, et si les cultures sont positives ou négatives au moment de l'analyse de cohorte.

Les patients devraient être suivis pendant deux ans après le premier résultat afin de repérer toute rechute.

Registre électronique des cas de TB-MR en Afrique du Sud

South African Medical Research Council

+ TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Treatment Episode]

National Tuberculosis Research Lead Programme
 DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
 TREATMENT EPISODE

Patient: **Test Person A** Date of birth: **01/01/1965** Episode No. **1** DOTS-Plus Reg.Date: **01/01/2000** DOTS-Plus No. **2004/001**

Episode Number: MDR Centre:

Start date for this treatment episode: Folder Number:

Patient Name: Province:

Date of Birth: Race:

Home Address: Telephone:

Contact Person: Gender: Female Male

Resistant to:

- Isoniazid (H)
- Rifampicin (R)
- Ethambutol (E)
- Other drugs (O)

Site of Disease: Standardised Treatment?:

Date MDR Diagnosis Confirmed: Unknown

Patient Classification:

Clinical Details:

Medical History:

Transfer in:

- MDR Centre:
- Province:
- Contact person:
- Contact details:

Treatment **Adherence** **Monitoring** **X-Ray** **HIV History** **Status and Final Outcomes** **Admission** **Print Episode Info**

+ TB DOTS-Plus Patient Management Program (User: Administrator) - [Reports]

National Tuberculosis Research Lead Programme
 DOTS-PLUS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS IN SOUTH AFRICA
 REPORTS

BACK **EXIT**

Total Patients on Record Report
 Start date: End date:

Admissions Report
 Start date: End date:

Patients on Dots-Plus Study Report
 Start date: End date:

DP ER Outcome Report
 Start date: End date:
 Standardised Treatment

Interim Outcome Report
 Start date: End date:

Treatment Outcome Report
 Start date: End date:
 Standardised Treatment

Case Finding Report
 Start date: End date:

Patient Outcome Report
 Start date: End date:

Discharged Patients Report
 Start date: End date:

1. On entend par « interruption du traitement contre la TB-MR » :

- a) Deux mois consécutifs d'interruption du traitement
- b) Deux semaines consécutives d'interruption du traitement
- c) Des interruptions sporadiques durant la phase intensive
- d) Des interruptions sporadiques durant la phase d'entretien
- e) Trois mois consécutifs d'interruption du traitement

2. La guérison est définie par :

- a) Au moins cinq cultures négatives au cours des 12 derniers mois
- b) Une culture négative à la fin du traitement
- c) La conversion des cultures après avoir mené à bien le traitement
- d) Trois cultures négatives consécutives
- e) Des cultures négatives à la fin de la phase intensive

3. L'échec thérapeutique en cas de TB-MR est défini par :

- a) Une ou plusieurs cultures positives au cours des 12 derniers mois de traitement
- b) Une culture positive parmi les trois dernières réalisées pendant le traitement
- c) Des cultures systématiquement positives
- d) La décision d'un médecin de mettre fin au traitement en raison de l'absence de réaction du patient
- e) Tous ces facteurs

RÉPONSES

- 1: a
2: a
3: e

MODULE 12

ENREGISTREMENT ET NOTIFICATION

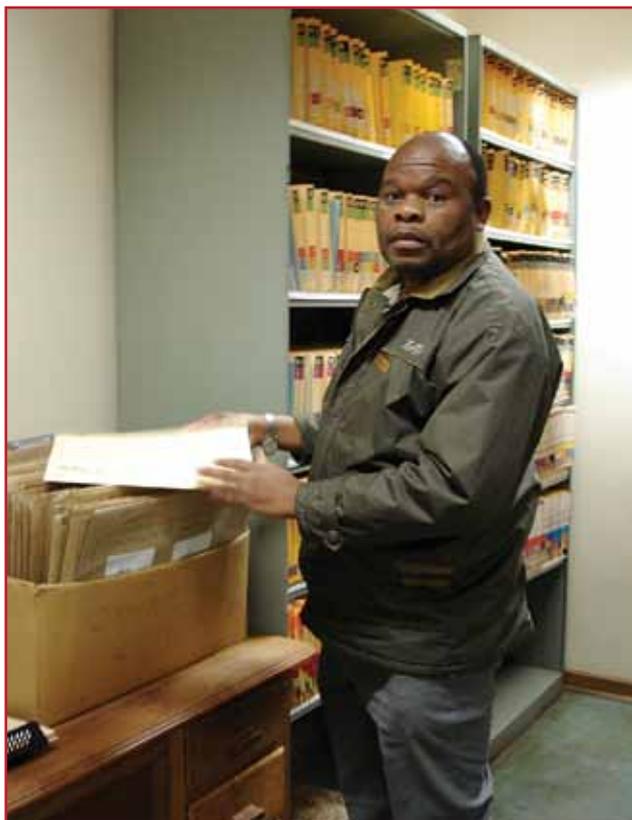
1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- comprendre l'utilité des systèmes d'information normalisés ;
- comprendre la portée des systèmes d'enregistrement et de notification ;
- comprendre les données essentielles requises pour la lutte contre la TB-MR.

2 INTRODUCTION

Le système d'information pour la lutte contre la TB-MR est une extension du système d'information DOTS (voir les *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008* pour plus d'informations). Il définit les instruments et les variables nécessaires pour mettre en œuvre et surveiller efficacement les programmes de lutte contre la TB-MR. Ce système d'information n'inclut pas les informations détaillées dont les médecins peuvent avoir besoin pour prendre en charge chaque patient, données qui dépendent des exigences et des politiques locales en matière de TB-MR. Par ailleurs, les formulaires peuvent devoir être adaptés au contexte local, et les médecins sont encouragés à consulter les politiques de leur pays pour ce qui est de l'enregistrement et de la notification des cas de TB-MR.



Classement des dossiers au dispensaire de traitement de la TB-MR à Pretoria, Afrique du Sud

South African Medical Research Council

3 FORMULAIRES / REGISTRES RELATIFS À LA TB-MR ET FLUX D'INFORMATIONS

Vous trouverez ci-dessous un descriptif des formulaires de base dont devrait disposer tout programme de lutte contre la TB-MR afin de permettre le diagnostic, le suivi et le traitement adéquats des patients, ainsi que l'enregistrement des résultats.

3.1 FICHE DE TRAITEMENT

QUESTION

Quel est le rôle de la « fiche de traitement » dans le cadre du programme de lutte contre la TB-MR ?

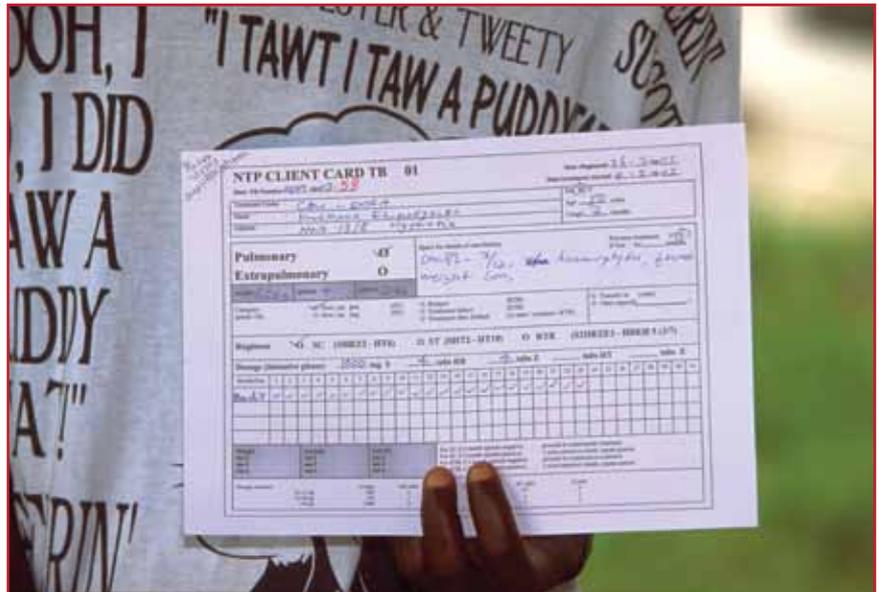
RÉPONSE

La version électronique du formulaire 01 pour la catégorie IV de l'OMS est disponible en ligne.

(http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)

Cette fiche est un instrument clé pour le personnel de santé qui administre chaque jour les médicaments au patient. Elle devrait être remplie quand le patient débute le traitement contre la TB-MR et être ensuite mise à jour quotidiennement. Cette fiche est la principale source d'informations permettant de compléter et de mettre à jour régulièrement le registre des cas de TB-MR. Quand un patient est transféré (par exemple d'un hôpital spécialisé vers un hôpital de sa province ou de son district d'origine pour le suivi), la fiche, ou une copie de la fiche, doit toujours accompagner le patient. Une copie de cette fiche peut être utilisée comme formulaire de notification, mais également pour enregistrer le résultat final du traitement.

Un sujet tuberculeux montre sa fiche de traitement



Lung Health Image Library

La fiche contient les sections suivantes :

- **Informations personnelles essentielles** : nom, sexe, âge, adresse, etc.
- **Numéro de registre des cas de TB-MR** : il s'agit d'un numéro **unique** d'identification des patients. Si un autre numéro de référence a été attribué au patient, par exemple un numéro de dossier à l'hôpital, un numéro d'assurance sociale ou un ancien numéro d'enregistrement dans un programme de lutte contre la tuberculose, ceux-ci peuvent être ajoutés au formulaire en plus du numéro de registre unique.
- **Groupe d'enregistrement du patient en fonction des antécédents de traitement** : il existe sept groupes possibles. Le groupe « Autre » peut être utilisé lorsqu'un traitement non conventionnel a échoué chez le patient ou lorsqu'aucun des autres groupes ne décrit correctement la situation. Les définitions des différents groupes d'enregistrement figurent au module 3.
- **Épisodes de traitement antituberculeux antérieurs** : le chiffre indique s'il s'agit du premier traitement, du deuxième, etc. Les médicaments utilisés peuvent être indiqués dans le champ correspondant à l'aide des codes standard des schémas thérapeutiques contre la TB-MR décrits au module 6.
- **Réunion du comité d'examen** : les directives de l'OMS encouragent les prestataires de soins qui s'occupent des cas de TB-MR à se réunir périodiquement. Cette section prévoit un espace où mentionner toute décision importante prise par le comité.
- **Information sur le VIH** : cette section est remplie pour tous les patients. Si un test de dépistage a été effectué, inclure la date et les résultats. Si le patient est séropositif, indiquer s'il suit un TAR et/ou un traitement prophylactique par cotrimoxazole.
- **Organigramme du VIH** : cette section n'est complétée que pour les patients infectés par le VIH.
- **Schéma thérapeutique** : la fiche de traitement indique le premier schéma thérapeutique contre la TB-MR, ainsi que tout changement ultérieur. Une nouvelle ligne est utilisée chaque fois que le traitement est modifié.
- **Enregistrement de la prise quotidienne de médicaments sous observation directe** : une ligne par mois est utilisée, ce qui facilite l'évaluation de l'observance. Certains programmes préféreront élaborer des fiches de traitement avec un système plus détaillé, où une case doit être cochée quotidiennement pour chaque médicament, du moment qu'il peut y avoir un décalage dans l'administration des médicaments (par suite de ruptures de stocks, d'effets secondaires, etc.).
- **Antibiogrammes** : la date et les résultats de tous les antibiogrammes effectués sont enregistrés sur la fiche de traitement.

- **Frottis et cultures** : les frottis et les cultures doivent faire l'objet d'un suivi périodique, comme indiqué au module 11, et les résultats doivent être inscrits sur la fiche de traitement.
- **Suivi du poids, des analyses de laboratoire et des radiographies** : ces informations peuvent être enregistrées sur la fiche de traitement, dans la dernière colonne de la section consacrée à l'administration mensuelle des médicaments.
- **Issue du traitement** : à la fin du traitement, le résultat devrait être enregistré sur la fiche de traitement selon les définitions des résultats qui figurent au module 11.

3.2 REGISTRE DES CAS DE TB-MR

QUESTION

Quel est le rôle du registre des cas de TB-MR dans un programme national de lutte contre la tuberculose ?

RÉPONSE

La version électronique du formulaire 02 de la catégorie IV de l'OMS est disponible *en ligne*. Les directives de l'OMS encouragent les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose à tenir deux registres : le premier contient la liste de tous les sujets tuberculeux qui entament un traitement de première ligne recommandé par l'OMS. Ce registre existe déjà dans la plupart des programmes DOTS.

Le second registre contient la liste de tous les patients qui suivent un traitement contre la TB-MR. Il est essentiel pour suivre la progression des cas de TB-MR et permet d'évaluer rapidement la mise en œuvre du programme de lutte contre la TB-MR, facilitant les comptes rendus trimestriels et l'analyse des nouveaux cas et des résultats des traitements.



Enregistrement et notification des cas de TB-MR

Lung Health Image Library

Il appartient au programme national de lutte contre la tuberculose de déterminer où seront situés les registres des cas de TB-MR. Si les premiers mois de traitement contre la TB-MR sont centralisés dans une unité de soins (généralement en milieu hospitalier, parfois en ambulatoire), c'est elle qui devrait tenir le registre des cas de TB-MR. Si une partie ou la totalité du traitement contre la TB-MR se déroule à l'échelon de la province ou du district, et que le nombre de cas traités dans la province/le district est considérable, il devrait y avoir un registre des cas de TB-MR à ce niveau.

Le registre des cas de TB-MR est rempli sur la base des informations qui figurent sur la fiche de traitement. Il devrait être actualisé quotidiennement à mesure que des nouveaux patients sont enregistrés. Les informations sur les frottis et les cultures, ainsi que les résultats finaux, peuvent être saisis une fois par mois.

La personne chargée du registre des cas de TB-MR devrait y inscrire le patient dès que la maladie est confirmée ou qu'il répond aux critères d'admission dans le programme de traitement de la TB-MR. Cette date correspondra à la date d'enregistrement du cas de TB-MR. Les patients devraient être inscrits dans l'ordre chronologique de leur date d'enregistrement. Une séparation claire (ligne supplémentaire) devrait marquer le début d'un nouveau trimestre.

Tous les patients chez qui un traitement contre la TB-MR est indiqué devraient être inscrits dans le registre des cas de TB-MR, même s'ils ne commencent pas le traitement. Les données suivantes sont inscrites dans le registre :

- **numéro de registre des cas de TB-MR** : numéro d'identification unique des patients qui commencent un traitement contre la TB-MR ;
- **date d'enregistrement** ;
- **nom, sexe, date de naissance, adresse** ;
- **numéro de registre des cas de tuberculose du district** ;
- **foyer de la maladie** : pulmonaire / extrapulmonaire ;
- **groupe d'enregistrement** : voir module 3 ;
- **antituberculeux de deuxième ligne déjà administrés par le passé** : oui / non ;
- **antibiogramme** : date et résultats. Les patients peuvent avoir fait l'objet de plusieurs antibiogrammes. Inscrire le résultat de l'antibiogramme qui a permis d'établir le diagnostic (suite auquel le patient a intégré la catégorie des cas de TB-MR). Tous les antibiogrammes sont indiqués sur la fiche de traitement. Les résultats des antibiogrammes de suivi ne figurent pas dans le registre ;
- **schéma thérapeutique contre la TB-MR** : date et composition du premier schéma thérapeutique administré ;
- **résultats du suivi des frottis et des cultures** : dates et résultats ;
- **statut sérologique** : résultats des tests, traitement prophylactique par cotrimoxazole et informations sur le TAR ;
- **résultat final** : voir les définitions au module 4 ;
- **commentaires** : cette section est réservée à toute information complémentaire.

3.3 DEMANDE D'EXAMEN D'EXPECTORATIONS

La version électronique du formulaire 03 de la catégorie IV de l'OMS est disponible en ligne. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)

Le formulaire est identique à celui utilisé dans les programmes DOTS. La partie supérieure sert à demander des frottis, des cultures et des antibiogrammes, tandis que la partie inférieure est utilisée pour enregistrer les résultats. Le formulaire complété doit ensuite être renvoyé à l'unité de traitement.

3.4 REGISTRES DE LABORATOIRE

La version électronique du formulaire 03 de la catégorie IV de l'OMS est disponible en ligne. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)

Les laboratoires devraient posséder un registre pour les microscopies des frottis et un registre distinct pour les cultures et les antibiogrammes. Le formulaire 04 pour la TB-MR est le registre de laboratoire utilisé

pour enregistrer les cultures et les antibiogrammes. Il devrait être régulièrement comparé avec le registre des cas de TB-MR afin de s'assurer que tous les cas confirmés de TB-MR sont inscrits dans le registre.

3.5 RAPPORT TRIMESTRIEL SUR LES NOUVEAUX CAS DE TB-MR

La version électronique du formulaire 05 de la catégorie IV de l'OMS est disponible en ligne. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)

Ce rapport est utilisé pour évaluer le nombre de nouveaux cas de TB-MR décelés (répartition et tendances) et le nombre de cas de TB-MR ayant commencé un traitement. Il devrait être trimestriel.

Le rapport trimestriel comprend :

- le nombre de patients, avec la date du résultat indiquant la présence d'une TB-MR durant le trimestre en question, tiré du registre de laboratoire (formulaire 04) ;
- le nombre de cas de TB-MR ayant entamé un traitement de catégorie IV durant le trimestre, tiré du registre de la catégorie IV (formulaire 02).

S'il y a lieu, le nombre de cas de TB-UR enregistrés (après avoir comparé les résultats des antibiogrammes et le type de résistance) et le nombre de cas de TB-UR ayant commencé un traitement contre la TB-UR devraient être ajoutés.

Comme il peut y avoir un délai considérable entre l'enregistrement dans la catégorie IV et l'instauration du traitement de catégorie IV, il se peut que les patients qui commencent un traitement durant le trimestre ne soient pas ceux chez qui on a diagnostiqué la TB-MR. Ces informations donnent cependant une indication approximative de la couverture du traitement.

3.6 FORMULAIRE D'ÉVALUATION INTERMÉDIAIRE DES RÉSULTATS APRÈS SIX MOIS DE TRAITEMENT

La version électronique du formulaire 06 de la catégorie IV de l'OMS est disponible en ligne. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)

Chaque cohorte définie devrait faire l'objet d'un rapport intermédiaire ou préliminaire sur les résultats. Ce rapport se fonde sur le registre des cas de TB-MR, et le formulaire est rempli neuf mois après la date de clôture de la cohorte. Comme le compte rendu de fin de traitement se fait très tard (après deux, voire trois ans), toutes les cohortes devraient faire l'objet d'un rapport intermédiaire.

3.7 RAPPORT ANNUEL SUR LES RÉSULTATS DE TRAITEMENT DES CAS DE TB-MR

La version électronique du formulaire 07 de la catégorie IV de l'OMS est disponible en ligne. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)

Ce rapport contient les résultats finaux des traitements par année d'instauration du traitement, pour l'ensemble des cas ainsi que pour les cas ventilés par résultat de frottis et de cultures et par catégorie d'enregistrement.

Comme le traitement est long, les résultats refléteront la gestion du traitement durant une période prolongée située dans le passé. Afin d'évaluer plus rapidement les changements (interruptions, échecs, décès, etc.), il existe aussi des formulaires facultatifs pour les résultats préliminaires. Ils sont beaucoup plus faciles à remplir lorsque le registre des traitements contre la TB-MR est informatisé.

3.8 CARTE D'IDENTITÉ DU PATIENT TUBERCULEUX

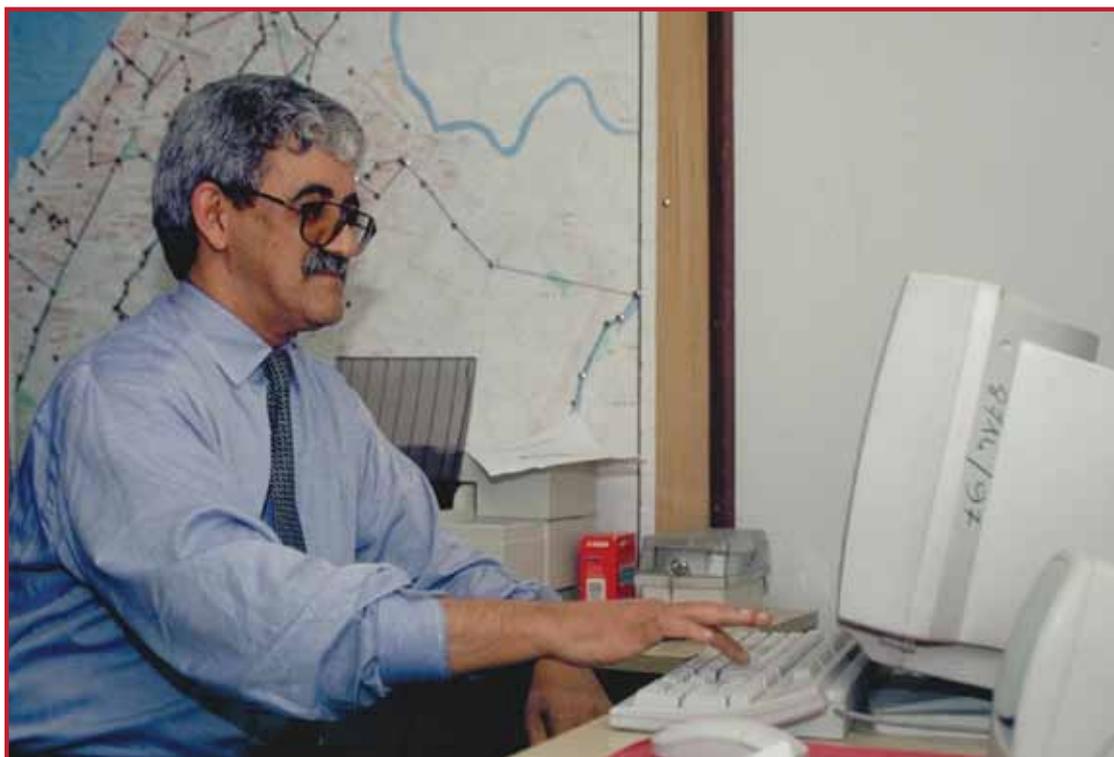
Il s'agit d'un formulaire facultatif qui ne figure pas sur le site Internet de l'OMS. Lorsqu'un patient reçoit un diagnostic de TB-MR, une carte d'identité peut être remplie en même temps que la fiche de traitement, et lui être remise. La carte contient les informations suivantes :

- informations personnelles (nom, âge, sexe) ;
- numéro de registre des cas de TB-MR ;
- informations essentielles sur le traitement (date de début, schéma thérapeutique) ;
- centre de santé où le patient suivra le traitement ;
- dates des rendez-vous.

4 SYSTÈMES INFORMATISÉS

Tous les formulaires peuvent être remplis à la main. Cependant, une version électronique permettant de saisir les données de la fiche de traitement dans un registre de cas de TB-MR est hautement souhaitable, car elle améliore la qualité des informations et facilite l'analyse des données. Les formulaires 5 à 7 peuvent ensuite facilement être générés à partir du registre informatisé.

Les systèmes informatiques facilitent l'enregistrement et la notification des cas



Centres de prévention et de contrôle des maladies

1. La fiche de traitement utilisée pour la prise en charge des cas de TB-MR contient notamment les informations suivantes :

- a) Informations personnelles essentielles
- b) Numéro de registre des cas de TB-MR
- c) Antécédents de traitement
- d) Dates et résultats des antibiogrammes effectués
- e) Toutes ces informations

2. Le registre des cas de TB-MR contient notamment les informations suivantes :

- a) Date d'enregistrement
- b) Médicaments de deuxième ligne déjà administrés par le passé : (oui / non)
- c) État civil du patient
- d) Nombre de personnes à charge
- e) Résultats du suivi des frottis et des cultures

3. Une fois la TB-MR diagnostiquée, une carte d'identité du patient tuberculeux devrait être remplie en même temps que la fiche de traitement et conservée par l'agent de santé. Vrai ou faux ?

RÉPONSES

- 1: e
- 2: a, b y e
- 3: F

MODULE 13

CONTACTS DES CAS DE TB-MR

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module, vous devriez être à même de :

- repérer les contacts à haut risque ;
- prendre en charge les contacts – adultes et enfants – de patients atteints de TB-MR ;
- prendre en charge les contacts séropositifs de patients atteints de TB-MR.

2 INTRODUCTION

En omettant d'examiner les contacts des cas de TB-MR, on gâche souvent des occasions d'enrayer la propagation de la TB-MR dans les communautés et de traiter des cas de TB-MR en temps opportun.

Les contacts proches des cas de TB-MR sont des personnes qui vivent sous le même toit, ou qui passent plusieurs heures par jour avec le sujet tuberculeux dans un même endroit fermé. Bien que les données disponibles soient limitées, des études ont montré que les contacts proches des cas de TB-MR sont souvent atteints de la maladie et devraient donc être pris en charge de façon adéquate.

3 ÉVALUATION DES RISQUES DE TB-MR CHEZ LES CONTACTS

QUESTION:

À votre avis, lesquels de ces facteurs accroissent de risque d'infection par la TB-MR ?

- Contagiosité du cas index
- Proximité du contact et du cas de TB-MR
- Durée du contact
- Intensité du contact
- Statut socio-économique du cas index

RÉPONSE :

Les réponses correctes sont a), b), c) et d).

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

Les personnes qui respirent le même air qu'un cas de TB-MR pendant de longues périodes (par ex. membre de la famille, compagnon de chambre d'hôpital, codétenu) ont plus de risques d'être infectées que celles qui n'y sont que brièvement exposées.

Parmi les facteurs dont il faudrait tenir compte dans la prise en charge des contacts des cas de TB-MR figurent :

- la probabilité que les contacts dont on suspecte qu'ils ont été récemment infectés soient effectivement atteints de TB-MR ;
- la probabilité que la TB-MR active se déclare chez le contact s'il est infecté.

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

- la contagiosité du cas index ;
- la proximité et l'intensité de l'exposition ;
- la probabilité d'une exposition à des personnes atteintes de tuberculose pharmacosensible.

3.1 CONTAGIOSITÉ DU CAS INDEX

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

3.2 PROXIMITÉ ET INTENSITÉ DE L'EXPOSITION À LA TB-MR

Les personnes qui respirent le même air qu'un cas de TB-MR pendant de longues périodes (par ex. membre de la famille, compagnon de chambre d'hôpital) ont plus de risques d'être infectées que celles qui n'y sont que brièvement exposées.

Une exposition qui se produit dans un espace restreint, fermé et mal ventilé a plus de risques d'entraîner une transmission que si elle a lieu dans un endroit spacieux et bien ventilé.

L'exposition lors de procédures d'induction de la toux (par ex. induction d'expectorations, bronchoscopie) peut fortement accroître le risque de transmission.

3.3 ANTÉCÉDENTS DU CONTACT

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

Les personnes ayant été récemment infectées par *M. tuberculosis* courent un risque relativement élevé de développer la maladie active : chez les personnes immunocompétentes, le risque de tuberculose active est au plus haut durant les deux ans qui suivent l'infection. Ensuite le risque diminue de façon marquée. En général, 5-10% des personnes immunocompétentes infectées développeront la maladie active au cours des deux premières années.

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

Le principal facteur augmentant le risque qu'une TB-MR active se déclare chez un sujet infecté est l'immunodépression, comme dans le cas d'une infection par le VIH. Il convient cependant de se rappeler qu'il existe de nombreuses autres causes d'immunodépression :

- la malnutrition ;
- les syndromes congénitaux ;
- certaines maladies hématologiques ;
- les maladies endocrines ;
- les maladies rénales ;
- le diabète sucré.

De plus, les patients qui prennent des médicaments immunodépresseurs (stéroïdes, chimiothérapie anticancéreuse) ou qui suivent une radiothérapie sont également plus exposés.

4 VACCINATION

La mise au point d'un vaccin capable de prévenir la TB-MR aurait un effet drastique sur l'épidémiologie mondiale de la maladie. Cependant, le seul vaccin disponible à ce jour est le BCG, dérivé d'une souche atténuée de *M. tuberculosis* et utilisé pour la première fois en 1921. Des essais aléatoires contrôlés et des études rétrospectives (cas-témoins) et prospectives (de cohortes) ont révélé que l'efficacité du vaccin était très variable, allant de 0% à 80% en fonction de la région géographique.

Les pays ont des politiques diverses en matière de vaccination par le BCG, et les médecins qui traitent les cas de TB-MR devraient se conformer aux politiques de leur programme national de lutte contre la tuberculose. Il n'est pas recommandé de vacciner les adultes par le BCG.

Grâce aux progrès de la génétique moléculaire, on a pu caractériser la séquence génomique de *M. tuberculosis* et identifier près de quatre mille gènes associés à l'activité de l'organisme, ce qui a permis de générer une vaste gamme de vaccins antituberculeux potentiels. Trois types de vaccins sont actuellement à l'étude :

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

Un obstacle majeur à la mise au point des vaccins réside, cependant, dans le manque de connaissances sur le rôle de certains sous-ensembles spécifiques de lymphocytes T, des lymphokines, des cytokines et des anticorps contre *M. tuberculosis* en tant que marqueurs substituts de protection ou pour la production de ces derniers. Actuellement, le seul test disponible pour déterminer l'immunité protectrice est l'évaluation de la réaction à une charge virale lors d'expériences sur les animaux. Or, on ne sait pas dans quelle mesure l'efficacité du vaccin chez les animaux correspond à son activité chez les humains.

BCC intradermique

HELP Design Group



QUESTION

Lesquelles des mesures suivantes peuvent se révéler utiles pour prendre en charge les contacts asymptomatiques des cas de TB-MR ?

- Utilisation de médicaments de deuxième ligne comme mesure préventive
- Pyrazinamide et éthambutol à haute dose ; pyrazinamide et fluoroquinolones
- Adopter une approche d'« attente vigilante »
- Traitement préventif à l'isoniazide

RÉPONSE

- L'OMS ne recommande pas l'utilisation systématique de médicaments de deuxième ligne pour le traitement préventif des contacts des cas de TB-MR.
- Les associations pyrazinamide et éthambutol à haute dose ainsi que pyrazinamide et fluoroquinolones présentent une toxicité importante, pouvant notamment provoquer une hépatite asymptomatique, des arthralgies, des problèmes musculo-squelettiques, gastro-intestinaux et dermatologiques, ainsi que des effets secondaires sur le système nerveux central. Elles ne sont donc pas indiquées pour les contacts asymptomatiques.
- S'ils ne présentent pas de symptômes, les contacts de cas de TB-MR à frottis négatif devraient être pris en charge conformément aux recommandations standard relatives aux contacts de sujets atteints de tuberculose pharmacosensible.

5 PRISE EN CHARGE DES CONTACTS ASYMPTOMATIQUES DE CAS DE TB-MR

L'OMS ne recommande pas l'utilisation systématique de médicaments de deuxième ligne pour le traitement préventif des contacts de patients atteints de TB-MR. À ce jour, aucun essai clinique contrôlé n'a été conduit pour évaluer l'efficacité du traitement pour l'infection latente de TB-MR. Des études à petite échelle menées avec des schémas thérapeutiques expérimentaux (pyrazinamide et éthambutol à haute dose ; pyrazinamide et fluoroquinolones) ont révélé des taux élevés de toxicité, pouvant provoquer une hépatite asymptomatique, des arthralgies, des problèmes musculo-squelettiques, gastro-intestinaux et dermatologiques ainsi que des effets secondaires sur le système nerveux central. Une approche d'« attente vigilante » est donc de mise, en particulier dans les régions à forte prévalence de tuberculose où l'on rencontre de nombreuses souches tuberculeuses différentes (le plus souvent pharmacosensibles). Étant donné qu'il est tout à fait possible que les contacts aient été infectés par des souches sensibles aux médicaments, il est acceptable de prendre en charge les contacts asymptomatiques de patients atteints de TB-MR de la même manière que les contacts de sujets atteints de tuberculose pharmacosensible, c'est-à-dire en leur administrant un traitement préventif à l'isoniazide.

Les contacts asymptomatiques des cas de TB-MR à frottis négatif devraient être pris en charge conformément aux recommandations standard concernant les contacts de sujets atteints de tuberculose pharmacosensible (voir la publication *Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment* de l'OMS, addendum à *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*, en anglais).

Les contacts asymptomatiques de cas de TB-MR à frottis positif devraient être rapidement repérés et examinés. Un traitement préventif à l'isoniazide devrait être envisagé pour les enfants de cinq ans ou moins, quel que soit leur état de santé et leur réaction à la tuberculine.

Chez les enfants de plus de cinq ans et chez les adultes, une forte réaction au test cutané à la tuberculine indique la présence de l'infection, mais pas nécessairement de la maladie. La décision d'administrer à ces personnes un traitement préventif (pour une tuberculose pharmacosensible) dépend de leurs antécédents médicaux, de leurs examens et des analyses.

Les contacts de patients atteints de TB-MR devraient signaler les premiers signes évocateurs d'une tuberculose ; il convient alors de procéder à une évaluation attentive des risques. Les expectorations devraient être envoyées au laboratoire pour qu'il effectue des frottis, des cultures et des antibiogrammes. Il faudrait en outre réaliser des radiographies thoraciques. Il n'est pas recommandé d'administrer un traitement contre la TB-MR sur de simples présomptions.

Les contacts séropositifs devraient faire l'objet d'un suivi mensuel pendant au moins trois mois et être encouragés à signaler tout symptôme et signe dès qu'il se manifeste.

6 PRISE EN CHARGE DES CONTACTS SYMPTOMATIQUES DE CAS DE TB-MR

6.1 ADULTES

Tous les contacts symptomatiques proches de cas de TB-MR devraient être examinés immédiatement. Si le contact semble être atteint de tuberculose active, il convient d'effectuer des cultures et un antibiogramme. S'il n'est pas possible de faire un antibiogramme, ou en attendant les résultats, un traitement empirique fondé, soit sur le profil de résistance du cas index, soit sur le profil de résistance le plus courant dans la communauté, peut être administré.

Si les examens d'un contact adulte symptomatique ne révèlent pas de tuberculose, on peut essayer d'administrer un antibiotique à large spectre qui n'est pas actif contre la tuberculose, comme le triméthoprime/sulfaméthoxazole. Si les symptômes persistent, il faudrait envisager d'effectuer une tomographie thoracique assistée par ordinateur et/ou une bronchoscopie flexible visant à prélever des échantillons pour les frottis et les cultures. Si ces outils de diagnostic ne sont pas disponibles ou si les résultats ne sont pas concluants, il faudra poser un diagnostic sur la base des données médicales à disposition. Si les premiers examens n'indiquent pas de tuberculose active mais que les symptômes persistent, de nouveaux examens médicaux devraient être effectués, notamment des frottis et des cultures mensuels et des radiographies du thorax, selon les besoins.

6.2 ENFANTS

QUESTION

Dans quels cas doit-on suspecter une TB-MR chez un enfant ?

- Lorsque l'enfant n'a pas eu de contact établi avec un cas de TB-MR confirmé
- Lorsque l'enfant figure parmi les contacts d'un patient qui est décédé de tuberculose pendant son traitement et qu'il existe des raisons de penser qu'il s'agissait d'une TB-MR
- Lorsque l'enfant est atteint de tuberculose confirmée par des examens bactériologiques et qu'il ne réagit pas aux médicaments de première ligne administrés sous observation directe
- Lorsque l'enfant présente des symptômes aspécifiques tels que. toux chronique, respiration sifflante, troubles de la croissance ou fièvres récurrentes
- Lorsque l'enfant prend régulièrement du poids

RÉPONSE

Les réponses correctes sont b), c) et d).

Il est très improbable que des enfants qui n'ont pas été en contact avec un cas confirmé de TB-MR et prennent régulièrement du poids souffrent d'une forme quelconque de tuberculose.

Il convient de suspecter une TB-MR dans les cas suivants :

- lorsque l'enfant est un contact d'un cas confirmé de TB-MR ;
- lorsque l'enfant est un contact d'un patient tuberculeux décédé en cours de traitement et qu'il y a des raisons de croire qu'il était atteint de TB-MR (contact d'un autre cas de TB-MR, mauvaise observance du traitement ou plus de deux traitements antituberculeux suivis) ;
- lorsque l'enfant est atteint d'une tuberculose confirmée par des examens bactériologiques et ne réagit pas aux médicaments de première ligne administrés sous observation directe.

Il est plus difficile de poser un diagnostic de tuberculose chez l'enfant que chez l'adulte. Les symptômes de la tuberculose chez les jeunes enfants peuvent être aspécifiques, par exemple toux chronique, respiration sifflante, troubles de la croissance ou fièvres récurrentes. Il peut être difficile d'obtenir une confirmation bactériologique en raison de l'incapacité des enfants à produire des expectorations, de la nature paucibacillaire de la tuberculose chez l'enfant et de la plus forte probabilité d'une tuberculose extrapulmonaire chez ces sujets. Bien qu'aucun effort ne doit être épargné pour établir un diagnostic bactériologique (antibiogramme) chez un enfant suspect de TB-MR, ces cas sont rarement confirmés sur le plan bactériologique.

Cinq enfants à Nuru



Lung Health Image Library

Les enfants symptomatiques parmi les contacts familiaux d'un cas de TB-MR devraient être soumis à :

- un bilan médical, comprenant une anamnèse et un examen physique ;
- un test cutané au dérivé protéinique purifié (DPP) ;
- une radiographie thoracique (la tomographie par ordinateur est utile, en particulier pour confirmer une adénopathie hilare, mais elle est rarement disponible dans les régions à ressources limitées) ;
- des cultures et des antibiogrammes : si l'enfant est très jeune ou incapable de produire des expectorations, il faudrait les induire par des percussions thoraciques manuelles ou par aspiration gastrique. (Remarque : l'aspiration gastrique ne devrait être entreprise que lorsqu'il est possible de mettre les expectorations en culture, en raison du faible rendement des microscopies et du stress que cette méthode occasionne pour l'enfant).

Des systèmes d'attribution de points ont été conçus pour aider à dépister et à diagnostiquer la tuberculose active ; ils sont fortement recommandés (voir la publication *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* de l'OMS, en anglais, pour des informations plus détaillées).

Si le test cutané à la tuberculine provoque une induration >5 mm chez un enfant symptomatique dont les radiographies thoraciques sont normales et les cultures des aspirations gastriques ou des expectorations sont négatives, il est possible de le soigner à l'aide d'un antibiotique à large spectre inactif contre la tuberculose, comme le triméthoprime/sulfaméthoxazole. L'enfant devrait être suivi de près, avec des examens mensuels comprenant des cultures à partir d'échantillons obtenus par expectoration induite ou aspiration gastrique et des radiographies thoraciques, jusqu'à ce que les cultures soient négatives pendant trois mois ou que les symptômes aient disparu. Si l'état clinique du patient est fortement évocateur d'une tuberculose ou se détériore progressivement, on peut administrer un traitement empirique conçu en fonction de l'antibiogramme de la souche du cas index, sur la base des profils courants de pharmacorésistance dans la communauté.

1. Vrai / faux :

- Les cas adultes de TB-MR à frottis négatif ne peuvent pas infecter les enfants
- Les contacts familiaux sont des facteurs particulièrement importants pour la TB-MR chez les jeunes enfants
- Les enfants atteints de TB-MR contribuent fortement à l'épidémiologie de la TB-MR
- Les enfants atteints de TB-MR sont généralement contagieux
- L'exposition dans un espace fermé est un facteur majeur de risque de TB-MR chez les enfants

2. Un enfant séropositif présente des symptômes de TB-MR. Que devriez-vous faire ?

- a) Prescrire un traitement contre la TB-MR
- b) Prescrire un traitement préventif contre la TB-MR
- c) Examiner le patient pour déterminer s'il a besoin d'un traitement antirétroviral
- d) Commencer par prescrire un traitement à base d'antibiotiques à large spectre et évaluer la réaction
- e) Réponses a) et c)
- f) Réponses c) et d)

3. Les enfants parmi les contacts des cas de TB-MR devraient recevoir :

- a) Un traitement complet contre la TB-MR
- b) Un traitement préventif contre la tuberculose pharmacosensible
- c) Un traitement préventif contre la TB-MR
- d) Le BCG
- e) Un traitement présomptif contre la TB-MR

RÉPONSES

- 1: F, V, V, F, V
- 2: d
- 3: b

MODULE 14

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION NOSOCOMIALE ET LUTTE CONTRE L'INFECTION

MODULE 14

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION NOSOCOMIALE ET LUTTE CONTRE L'INFECTION

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce module vous devriez être à même de :

- décrire les mesures permettant de réduire la transmission nosocomiale de la TB-MR ;
- définir les priorités de la lutte contre l'infection ;
- décrire les mesures de prévention disponibles et leur efficacité ;
- comprendre le rôle des masques chirurgicaux et des respirateurs en matière de protection respiratoire.

2 INTRODUCTION

La TB-MR se transmet de la même manière que la tuberculose pharmacosensible, c'est-à-dire **par voie aérienne**. Les épidémies bien documentées de TB-MR nosocomiale (acquise en milieu hospitalier) démontrent de façon convaincante que la TB-MR est hautement transmissible, en particulier au sein des populations vulnérables et dans les établissements de soins. De plus, comme les cas de TB-MR peuvent être longs à répondre au traitement et que leurs frottis peuvent rester positifs plus longtemps, ils peuvent contaminer davantage de contacts que les cas pharmacosensibles.

La majorité des directives élaborées pour prévenir la transmission de la TB-MR ont été introduites dans des pays développés et le coût des mesures qu'elles préconisent est prohibitif. Cependant, nombre de facteurs responsables de la transmission de la TB-MR peuvent être éliminés par des mesures simples et souvent peu coûteuses. Les mesures de prévention susceptibles d'avoir le plus grand impact sur la transmission (par ex. le diagnostic précoce et l'orientation des cas infectieux de TB-MR) peuvent être mises en œuvre avec des ressources financières supplémentaires minimales.

3 PRIORITÉS DE LA LUTTE CONTRE L'INFECTION

La TB-MR requiert un traitement plus long, plus lourd et plus complexe, qui peut finalement s'avérer inefficace. Il n'existe aucun traitement préventif éprouvé. La gravité de la TB-MR ne modifie pas fondamentalement les stratégies disponibles, mais en rendant l'enjeu plus important, elle oblige tout médecin/programme actif dans le traitement de la TB-MR à entreprendre aussi une révision systématique de ses pratiques afin de prévenir la transmission de la TB-MR aux patients et au personnel.

Les recommandations relatives à la lutte contre l'infection par la TB-MR sont pour l'essentiel identiques à celles visant à prévenir la propagation de la tuberculose pharmacosensible, à la différence qu'elles insistent davantage sur quelques points particuliers (voir *Guidelines for the prevention of tuberculosis in healthcare facilities in resource-limited settings*, en anglais). Ce module se penchera brièvement sur ces recommandations, en particulier celles qui concernent la TB-MR. Les directives susmentionnées sont complétées par des recommandations destinées aux régions où la prévalence du VIH est élevée (*Tuberculosis Infection-Control in the Era of Expanding HIV Care and Treatment*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007).

Plus d'un tiers de tous les décès de personnes séropositives sont dus à la tuberculose. Si cette maladie n'est pas traitée correctement, la tuberculose pharmacorésistante peut se propager rapidement parmi les autres patients séropositifs, les agents de santé et les visiteurs de l'hôpital.



Lung Health Image Library

Il existe **trois niveaux de mesures de lutte contre l'infection** :

- les mesures administratives (prise en charge),
- les mesures d'aménagement,
- la protection respiratoire individuelle.

Les mesures administratives sont les plus importantes, puisque les mesures d'aménagement et la protection respiratoire individuelle ne serviront à rien en l'absence de mesures administratives strictes.

Chaque niveau de mesures contribue à prévenir l'infection à un point différent du processus de transmission :

- les mesures administratives réduisent l'exposition des agents de santé et des patients ;
- les mesures d'aménagement réduisent la concentration de particules infectieuses ;
- les mesures de protection respiratoire individuelle protègent les agents de santé dans les endroits où la concentration de particules infectieuses ne peut pas être suffisamment réduite par des mesures de prise en charge et d'aménagement.

4 MESURES ADMINISTRATIVES

QUESTION

Comment les mesures administratives peuvent-elles prévenir la propagation de la TB-MR dans les centres de soins de santé ?

RÉPONSE

Le premier et le plus important des niveaux de lutte contre l'infection vise à **réduire l'exposition** des agents de santé et des patients à *M. tuberculosis*. Les principales mesures administratives comprennent :

- un diagnostic précoce des cas de TB-MR potentiellement infectieux ;
- la séparation ou l'isolement précoce des cas de TB-MR infectieux ;
- l'administration précoce d'un traitement approprié contre la TB-MR.

L'aspect le plus important des mesures administratives est la **séparation physique des cas confirmés ou suspects de TB-MR** (en particulier les cas à frottis positif) des autres patients, en particulier ceux qui sont immunodéprimés.

Dans l'idéal, les patients atteints de TB-MR devraient être traités dans des salles isolées (ou du moins séparées). S'il n'existe pas d'endroit approprié et qu'il est nécessaire de prendre en charge les cas de TB-MR dans le cadre d'un hôpital général, des mesures spéciales doivent être mises en place : en raison de leur contagiosité prolongée et, partant, du risque accru de transmission nosocomiale, les cas suspects de TB-MR devraient, dans la mesure du possible, être placés dans une zone ou un bâtiment distinct de l'établissement, de préférence dans des salles bien ventilées, où les risques de contact avec les autres patients sont minimales. Si ce n'est pas possible et que le nombre de cas suspects de TB-MR est très élevé, une aile ou partie d'aile réservée à la TB-MR devrait être définie.

Les cas de TB-MR qui sont gravement malades lors du diagnostic ou qui présentent des complications peuvent devoir être hospitalisés pour une longue durée. Dans de nombreux pays, les patients atteints de TB-MR sont hospitalisés pendant les premiers mois du traitement. Ces patients sont souvent admis dans des unités spécialisées réservées aux cas de TB-MR. Paradoxalement, le risque pour le personnel médical est souvent plus faible dans ces endroits que dans les hôpitaux généraux, puisque le diagnostic a été posé lors de l'admission ou précédemment et que bon nombre de patients deviennent rapidement non contagieux une fois placés sous traitement adéquat contre la TB-MR.

Les cas connus ou suspects de VIH devraient être tenus à l'écart des cas de TB-MR en toutes circonstances. Ces patients sont particulièrement exposés au risque de contracter la TB-MR et, dans de nombreux pays, on a assisté à des flambées de TB-MR dans des structures où se trouvaient des patients séropositifs.

Les agents de santé immunodéprimés devraient avoir la possibilité de travailler dans des endroits où le risque d'exposition à *M. tuberculosis* est plus faible. Il convient de suspecter une TB-MR lors du diagnostic différentiel d'agents de santé immunodéprimés se plaignant de problèmes respiratoires et qui sont en contact étroit avec des cas confirmés de TB-MR. Les agents de santé immunodéprimés que l'on soupçonne d'être atteints de TB-MR devraient être rapidement examinés et traités, de préférence en ambulatoire. Ils devraient être mis en congé jusqu'à ce qu'ils ne soient plus contagieux ou jusqu'à la conversion de leurs frottis.

Il est plus facile de convaincre les patients qu'ils doivent rester isolés/séparés des autres lorsqu'on leur propose des activités diverses (télévision, livres/magazines, billard, artisanat, etc.). Il convient de rappeler que les difficultés à imposer l'isolement peuvent être réduites par un diagnostic précoce et un traitement rapide.

En milieu hospitalier et pour la tuberculose pharmacosensible, l'isolement d'un patient peut cesser après qu'on a obtenu **trois frottis négatifs** à partir d'échantillons prélevés sur trois jours distincts (dont au moins un le matin) et qu'on observe une amélioration continue de son état de santé, notamment la disparition de la toux. Bien que certains établissements appliquent ces mêmes critères aux cas de TB-MR, de nombreux experts se montrent plus prudents au sujet du retour de ces patients chez eux, à l'école, au travail ou dans des lieux fréquentés, car les conséquences de la TB-MR sont plus sérieuses et il n'existe pas de traitement prophylactique efficace contre l'infection tuberculeuse latente due à la TB-MR. Les patients sous traitement dont les frottis sont négatifs et les cultures positives peuvent tout à fait transmettre la TB-MR. Les directives de l'OMS considèrent que les patients atteints de TB-MR sont contagieux aussi longtemps que les cultures de leurs expectorations sont positives et qu'ils ne devraient pas voyager en avion ou dans d'autres moyens de transport publics jusqu'à la conversion de leurs cultures. De nombreux établissements gardent les patients en isolement tant que la conversion des cultures n'a pas été confirmée.

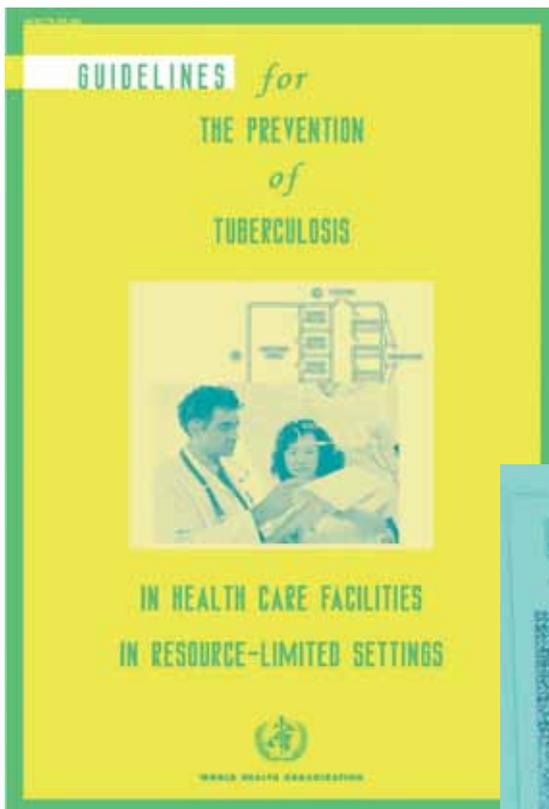
Les cas infectieux de TB-UR, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du VIH, ne devraient pas être placés dans des salles communes (même si elles sont destinées aux cas de TB-MR sous traitement). Étant donné la forte mortalité associée à la TB-UR, il est recommandé de garder le patient en isolement jusqu'à ce qu'il ne soit plus infectieux.

Le traitement ambulatoire communautaire de la TB-MR peut réduire le risque de transmission aux patients et aux agents de santé. Même si la plupart des transmissions se produisent sans doute avant le diagnostic et le début du traitement contre la TB-MR, il faudrait conseiller aux patients ambulatoires d'éviter tout contact avec la population, de s'isoler chez eux et surtout d'éviter tout contact avec des personnes vulnérables, comme les jeunes enfants ou les personnes séropositives.

Les autres mesures administratives importantes qui devraient être mises en œuvre dans les établissements qui prennent en charge des cas de TB-MR comprennent :

- l'évaluation du risque de transmission dans l'établissement ;
- l'élaboration d'un plan de lutte contre l'infection détaillant par écrit les mesures qui devraient être prises dans un établissement donné ;
- une formation adéquate dispensée aux agents de santé afin de mettre en œuvre le plan.

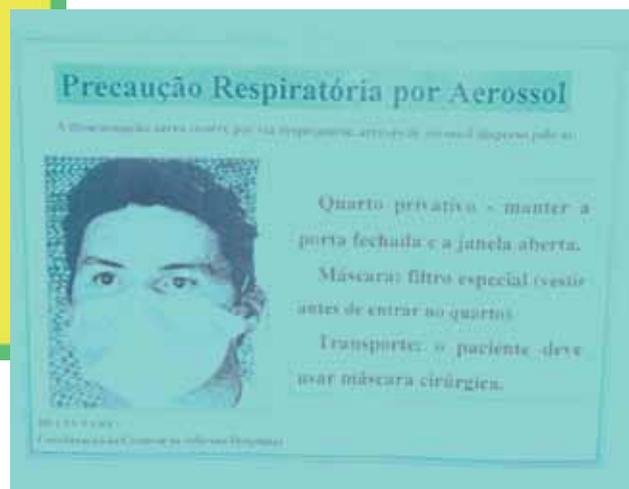
Il est fortement recommandé de désigner un responsable de la lutte contre l'infection pour l'établissement, et de former un comité de lutte contre l'infection comprenant des représentants des principaux départements. La première tâche du comité consiste à élaborer un plan global de lutte contre l'infection pour l'établissement, comprenant un programme de formation aux politiques et aux procédures de lutte contre l'infection destiné à l'ensemble du personnel.



Organisation mondiale de la Santé

Les plans de lutte contre l'infection devraient être élaborés sur la base des directives internationales

La mise en place d'une signalétique appropriée est une mesure administrative utilisée pour signaler les zones à haut risque



Centres de prévention et de contrôle des maladies

5 MESURES D'AMÉNAGEMENT

5.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Les mesures d'aménagement constituent la deuxième ligne de défense contre la transmission nosocomiale de la TB-MR. Lorsqu'elles sont employées en conjonction avec des mesures administratives, elles peuvent efficacement contribuer à réduire la concentration de particules infectieuses auxquelles le personnel de santé ou les patients sont exposés. Les mesures d'aménagement sont donc particulièrement importantes dans les endroits où les concentrations de particules infectieuses sont élevées, notamment les salles accueillant de nombreux patients infectieux atteints de TB-MR, les salles d'induction d'expectorations, les salles de bronchoscopie, les laboratoires qui effectuent des cultures et des antibiogrammes, et les salles d'autopsie.

Diverses mesures d'aménagement peuvent être adoptées pour réduire les aérosols infectieux dans l'environnement de travail. Si certaines d'entre elles ne requièrent pas des ressources considérables, la plupart sont coûteuses et techniquement complexes. Leur mise en œuvre devrait être fonction de l'évaluation des risques et des ressources disponibles.

La mesure administrative consistant à séparer physiquement les patients atteints ou soupçonnés d'être atteints de TB-MR infectieuse des autres patients est une première étape essentielle avant la mise en œuvre de mesures d'aménagement. Une option consiste à placer les patients contagieux dans une salle, une aile ou un bâtiment distinct. La plupart des mesures d'aménagement sont plus faciles à mettre en œuvre et à maintenir si leur application peut être limitée à une partie seulement d'un grand établissement.

Il est hautement souhaitable que les cas infectieux de TB-MR soient placés dans des chambres d'isolement, ce qui est rarement possible dans les environnements disposant de ressources limitées

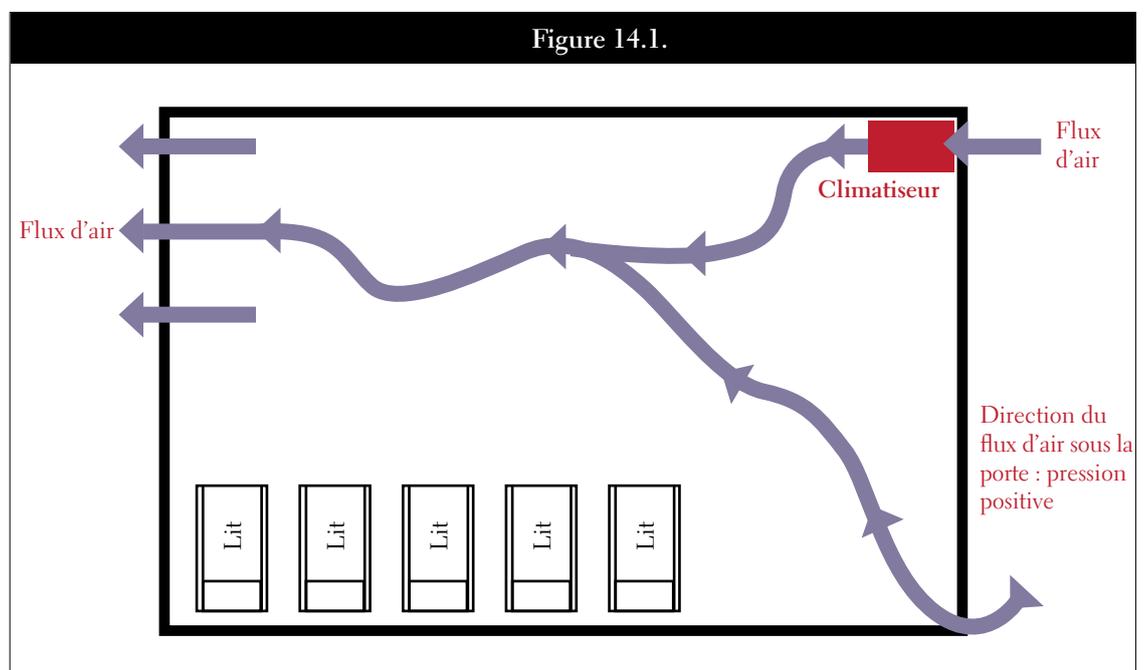


Centres de prévention et de contrôle des maladies

La ventilation représente le meilleur moyen de réduire les fortes concentrations de particules infectieuses sur le lieu de travail ; elle consiste à faire circuler l'air afin qu'il soit dilué et renouvelé. Cela peut se faire de la façon suivante :

- en utilisant les courants d'air naturels venant de l'extérieur ;
- par convection, en utilisant des sources de chaleur intérieures ;
- à l'aide de ventilateurs mécaniques qui dirigent le flux d'air ;
- à l'aide de divers types de ventilation mécanique.

Dans l'idéal, il faudrait qu'un flux d'air frais traverse la pièce en permanence avant d'être évacué en toute sécurité vers l'extérieur, de façon à ce que l'air soit renouvelé plusieurs fois par heure (figure 14.1).



Lorsque des raisons climatiques ou autres empêchent de mettre en place une ventilation adéquate, on peut recourir à d'autres moyens pour réduire la concentration de particules infectieuses, notamment le traitement germicide de l'air par rayonnement UV (*ultraviolet germicidal irradiation* – UVGI), qui tue les organismes infectieux, ou les méthodes de filtrage de l'air, qui éliminent les particules infectieuses. Les méthodes de filtrage sont cependant d'une efficacité limitée, à moins d'être combinées à des procédés permettant de brasser et de faire circuler l'air.

Parmi les mesures d'aménagement figurent notamment :

- **L'ouverture des fenêtres**, qui permet d'optimiser la ventilation naturelle et de diluer l'air (technique la plus simple et la moins chère).
- **Les ventilateurs de plafond**, qui sont déjà présents en de nombreux endroits et peuvent être utilisés pour améliorer la ventilation naturelle dans les établissements où les fenêtres peuvent rester ouvertes.
- **Les ventilateurs d'évacuation**, qui dirigent le flux de l'air lorsque les fenêtres ouvertes et les ventilateurs de plafond ne suffisent pas. Le flux d'air directionnel désigne l'introduction d'un flux d'air « propre » dans l'espace occupé par le patient infectieux pour diluer la concentration de bacilles tuberculeux en suspension et réduire ainsi le risque de transmission. Ces ventilateurs sont généralement encastrés dans les fenêtres et sont conçus pour évacuer l'air chargé de particules infectieuses vers l'extérieur et le remplacer par de l'air provenant de zones « propres » de l'établissement ou de l'extérieur.
- **Les systèmes d'évacuation de l'air**, qui assurent au moins six changements d'air par heure et empêchent l'air contaminé de s'échapper vers les parties « propres » de l'établissement. L'installation de ces appareils peut être envisagée lorsque les risques sont jugés extrêmement élevés et les moyens financiers le permettent. La technique la plus courante consiste à utiliser une ventilation à pression négative, c'est-à-dire à maintenir une pression négative dans une pièce et à attirer dans ce lieu l'air des pièces voisines à travers le couloir, pour l'évacuer ensuite directement vers l'extérieur.
- Des mesures complémentaires, comme l'utilisation de filtres haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) ou l'UVGI, qui peuvent s'avérer utiles mais ne remplacent pas les mesures d'aménagement mentionnées ci-dessus. Leur utilité est limitée à moins que le flux d'air soit dirigé de telle manière à garantir le passage des particules infectieuses à travers ces appareils. Il est en outre difficile d'évaluer leur efficacité dans la pratique. Les filtres HEPA ne devraient être remplacés que par des collaborateurs dûment formés. Tout collaborateur qui tenterait de remplacer un filtre HEPA sans avoir reçu la formation adéquate s'exposerait à des risques importants.



Jusqu'à une période relativement récente, la ventilation naturelle était la seule mesure d'aménagement disponible

5.2 VENTILATION NATURELLE

Dans les climats tempérés ou tropicaux, où les fenêtres peuvent rester ouvertes, il est possible d'utiliser la ventilation naturelle dans les salles d'hôpital ou dans les autres locaux des établissements de santé. Il faut pour cela qu'une salle ou un local dispose d'une ouverture sur l'extérieur et que l'air ambiant puisse circuler librement par les fenêtres ouvertes (en entrant d'un côté et en ressortant de l'autre).

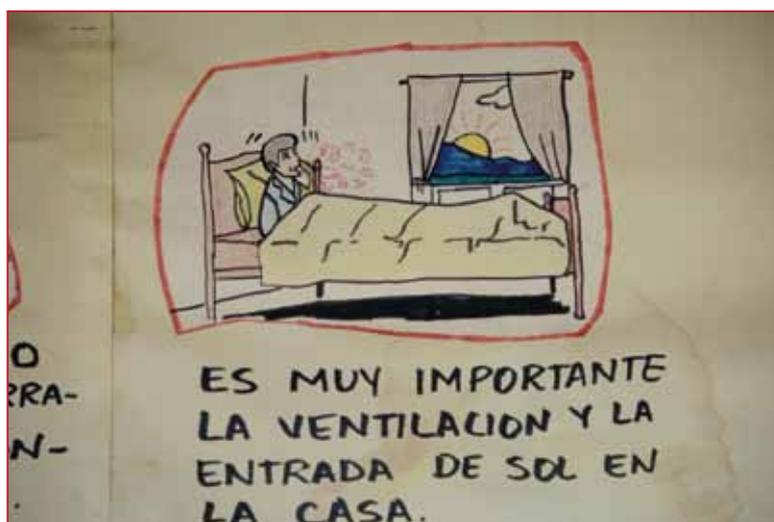
Exploiter au mieux les possibilités de ventilation naturelle dans un hôpital, un dispensaire, un service ou une salle peut être le moyen le plus simple et le moins coûteux d'améliorer la ventilation. Diverses stratégies peuvent être employées à cette fin :

- Les salles d'attentes, les salles d'examen et les chambres devraient être « ouvertes » sur l'extérieur (par ex. installées dans des zones ouvertes couvertes ou dans des locaux avec des fenêtres ouvertes). De plus, on peut installer des fenêtres supplémentaires afin d'améliorer la ventilation. Les fenêtres devraient donner sur l'extérieur et non sur d'autres pièces.
- Les ventilateurs de plafond peuvent servir à faciliter le brassage et la circulation de l'air. Comme l'objectif est de diluer et de renouveler l'air plutôt que de simplement le brasser, les ventilateurs de plafond devraient être utilisés en conjonction avec des fenêtres ouvertes.
- Étant donné le risque accru d'expulser des aérosols infectieux plus concentrés lors de toux, la collecte d'expectorations devrait se dérouler dans une zone bien ventilée, de préférence à l'extérieur et à l'écart des autres personnes. Il convient d'évaluer soigneusement ces zones afin de s'assurer que la circulation de l'air est bonne, car dans certaines zones adjacentes aux bâtiments ou situées sous des porches ou des vérandas, la circulation de l'air peut être mauvaise.

Il est souvent impossible de créer une ventilation croisée. Les pièces fermées qui contiennent des particules infectieuses en suspension présentent un risque élevé. Lorsqu'une fenêtre est ouverte à une extrémité de la pièce, elle assure le changement d'air à proximité immédiate de la fenêtre ; dès qu'on s'en éloigne un peu, le renouvellement d'air est cependant moindre. Dans cette situation, on peut améliorer le renouvellement de l'air en ouvrant une autre fenêtre dans la pièce ou en laissant la porte ouverte, même si le fait d'ouvrir les fenêtres et les portes ne garantit pas une bonne dilution.

Un problème courant dans les lieux qui ont recours à la ventilation naturelle est que les patients ou le personnel ferment les fenêtres lorsque le temps se rafraîchit ou durant la nuit. De plus, les flux d'air sont susceptibles de varier en fonction des conditions météorologiques ou de la présence d'autres structures qui font obstacle aux courants d'air. Lorsque la ventilation naturelle est utilisée, on peut facilement évaluer la circulation de l'air à l'aide de tubes fumigènes ou de méthodes semblables. Si elle n'est pas adéquate, des mesures supplémentaires, de type mécanique ou autre, peuvent être nécessaires, en particulier dans les zones où le risque de transmission est élevé.

Managua : « Il est très important que l'air et la lumière du soleil puissent pénétrer dans la maison »



Lung Health Image Library

5.2.1 Ventilation mécanique

La ventilation mécanique devrait être utilisée lorsque **la ventilation naturelle ne produit pas un flux d'air adéquat** permettant de réduire la concentration de gouttelettes infectieuses. La ventilation mécanique est particulièrement recommandée là où la concentration d'aérosols infectieux peut être élevée, notamment dans :

- les chambres ou les pièces où se trouvent un grand nombre de patients infectieux atteints de TB-MR ;
- les salles de bronchoscopie ;
- les pièces utilisées pour induire les expectorations ;
- les laboratoires qui traitent des échantillons d'expectoration concentrés et des cultures ;
- les salles d'autopsie ou mortuaires.

Si une ventilation mécanique est utilisée, il est important que l'équipement ait une puissance suffisante pour faciliter l'arrivée d'air dans la pièce ou la zone et son évacuation. En d'autres termes, si l'air ne peut pas pénétrer dans la zone, il sera impossible de l'évacuer. Il est également important de chercher à orienter le flux d'air de sorte que les particules infectieuses produites par les patients qui toussent soient dirigées à l'écart des autres.

Il convient de diriger le flux de façon à ce que l'air circule d'une zone « propre » vers l'agent de santé, puis vers le patient, puis soit dirigé vers l'extérieur. La zone d'arrivée d'air devrait se trouver loin de celle d'évacuation afin d'éviter un « court-circuit », c'est-à-dire d'empêcher que l'air infecté venant d'être évacué soit réinjecté dans la pièce. Il convient de relever cependant que si les patients se déplacent beaucoup dans la pièce, le bénéfice potentiel du flux d'air dirigé sera annulé.

La forme la plus simple de ventilation mécanique est le ventilateur d'évacuation, qui est généralement encastré dans une fenêtre et évacue l'air de l'intérieur d'une pièce vers l'extérieur. Si ce type de ventilateur est utilisé, il est important de s'assurer que le flux d'air est adéquat, et que l'air circule à travers la pièce (qu'il n'entre et ne sort pas par la même fenêtre ou bouche d'aération). Il est possible de le vérifier à l'aide de tubes fumigènes ou d'autres appareils visant à déterminer la direction du flux d'air.

Les ventilateurs de fenêtre, qui évacuent l'air de l'intérieur d'une pièce vers l'extérieur, sont la méthode la moins coûteuse et la plus simple à réaliser pour assurer une ventilation mécanique. Dans la plupart des situations, ils permettent de diluer efficacement l'air contenant les particules infectieuses. Ils peuvent aussi être mieux acceptés par le personnel et les patients que l'ouverture permanente des fenêtres, bien qu'ils puissent aussi faire baisser la température de la pièce.

La ventilation mécanique a également ses limites :

- Le degré de ventilation dans une pièce peut varier en fonction de l'ouverture des portes ou des fenêtres et de la situation dans les autres pièces qui dépendent du même système de ventilation.



Centres de prévention et de contrôle des maladies

- Un mauvais entretien, des coupures d'électricité ou des rénovations mal planifiées peuvent nuire au bon fonctionnement des systèmes.
- Des systèmes de ventilation mécanique mal conçus ou mal entretenus peuvent donner un sentiment trompeur de sécurité au personnel médical. De plus, ils peuvent aussi être à l'origine de problèmes de qualité de l'air interne qui peuvent nuire à la santé des agents de santé et des patients.

Mesures de ventilation effectuées par une équipe de spécialistes du contrôle de la qualité de l'environnement



Centres de prévention et de contrôle des maladies

5.2.2 Contrôle de la ventilation et des systèmes de ventilation

Les systèmes de ventilation devraient être régulièrement contrôlés afin de vérifier leur bon fonctionnement. La forme de vérification la plus simple consiste à utiliser de la fumée (par ex. des tubes fumigènes) afin de vérifier que la direction du flux d'air est adéquate. Des tests plus sophistiqués ayant recours à un vélocimètre ou à du gaz traceur peuvent aussi être utilisés pour mesurer le débit d'air et calculer le nombre de changements d'air par heure. Les évaluations devraient être effectuées périodiquement et documentées dans un dossier d'entretien.

De nombreux pays ont leurs propres normes de ventilation, qui devraient tenir compte de celles publiées par l'ASHRAE,

l'American Society of Heating Refrigeration and Air Conditioning Engineers.

5.2.3 Traitement germicide de l'air par rayonnement UV

Des études conduites en laboratoire montrent qu'une exposition suffisante à un traitement germicide de l'air par rayonnement UV (UVGI) tue les organismes de *M. tuberculosis*. Aussi certains ont-ils recommandé cette technique comme une mesure d'aménagement peu coûteuse. Pour qu'elle soit efficace, cependant, l'air contaminé doit entrer en contact avec les rayons lumineux, ce qui peut être un sérieux problème lorsque la circulation de l'air est faible. De plus, son efficacité peut être limitée lorsque l'air est très humide ou poussiéreux. Par ailleurs, si le système UVGI n'est pas installé et entretenu correctement, la surexposition aux rayons peut provoquer des problèmes dermatologiques et oculaires chez les agents de santé et les patients. Une autre limitation importante à l'utilisation de l'UVGI est l'impossibilité d'évaluer son efficacité dans la pratique, du fait notamment de la diversité des produits disponibles, des différentes positions de montage possibles dans une pièce et des différences de brassage de l'air selon les environnements.

Si un dispositif UVGI est installé, un programme d'entretien régulier est essentiel. Il convient de désigner une personne responsable afin de garantir que les lampes soient régulièrement nettoyées et remplacées. Il est aussi important d'évaluer périodiquement le flux d'air afin de s'assurer que sa direction est optimale eu égard à l'élimination de *M. tuberculosis*. La qualité des lampes UVGI est très importante. En général, une bonne lampe durera 5 000 à 10 000 heures (7-14 mois). Ensuite, l'irradiance baisse rapidement. Dans l'idéal, elle devrait être mesurée à l'aide d'un radiomètre. Il convient en outre de veiller à réduire les risques d'irritation de la peau et des yeux pour le personnel médical et les patients, en s'assurant qu'ils sont bien protégés. Le temps maximal d'exposition autorisé pour divers niveaux d'irradiance est défini précisément (voir le site Web des *Centres de prévention et de contrôle des maladies* pour plus d'informations).

Les dispositifs UVGI placés en hauteur sont conçus pour être utilisés quand les pièces sont occupées, et non pour stériliser des pièces vides, comme on le fait couramment dans certaines parties du monde. Il est beaucoup plus important de décontaminer l'air alors que la source infectieuse et d'autres

L'UVGI n'est efficace que lorsqu'il est utilisé en association avec la ventilation



occupants sont présents, et ce type d'installation permet de le faire tout en limitant les risques de radiation.

Dans les pays à faible revenu, un nombre croissant de fabricants d'appareils conçus pour être placés dans la partie haute d'une pièce proposent désormais des produits à faible coût. Cependant, comme il n'existe pas encore de normes en la matière, il est préférable que l'acheteur se fasse conseiller par une personne compétente dans ce domaine.

Outre ces dispositifs conçus pour être installés en hauteur, on utilise aussi parfois l'action germicide des UV dans les conduites de ventilation, dans les systèmes de stérilisation de l'air entraînés par ventilateur et installés au plafond ou au mur, ou dans les unités portatives que l'on peut déplacer d'une pièce à l'autre. Leur efficacité est cependant limitée par le nombre de changements d'air qu'ils sont capables de produire, en particulier dans de grands espaces.

Les laboratoires qui traitent des échantillons pouvant contenir des souches de TB-MR doivent adopter des mesures d'aménagement particulièrement strictes. Ce sujet est abordé dans d'autres documents.

6 PROTECTION RESPIRATOIRE INDIVIDUELLE

Comme ni les mesures administratives ni les mesures d'aménagement ne permettent d'offrir une protection complète, la troisième ligne de défense contre la transmission nosocomiale de la tuberculose est l'utilisation de respirateurs individuels. Ils contiennent un **matériau filtrant spécial** qui empêche ceux qui les portent d'inhaler de l'air contaminé, notamment par *M. tuberculosis*. Ces respirateurs doivent être ajustés exactement au visage afin de prévenir toute infiltration sur les côtés.

Bien que les respirateurs puissent se révéler très utiles dans la lutte contre l'infection, ils **ne remplacent pas** des mesures administratives et d'aménagement appropriées.

Les respirateurs sont particulièrement appropriés pour assurer une protection à court terme dans des situations à haut risque, notamment durant les procédures d'induction des expectorations, les bronchoscopies et les autopsies.

Leur utilisation est aussi indiquée lorsque le personnel est en contact très étroit avec un cas infectieux de TB-MR, par exemple pendant qu'il fait la toilette du patient ou prélève des échantillons de sang. Il **n'est pas raisonnable** d'attendre des agents de santé qu'ils portent les respirateurs sur de longues périodes, par exemple durant toute leur journée de travail à l'hôpital.



Centres de prévention et de contrôle des maladies

6.1 MASQUES CHIRURGICAUX

QUESTION

Quelle est l'efficacité des masques chirurgicaux pour réduire la propagation de la TB-MR ?

RÉPONSE

Il existe d'importantes différences entre un masque et un respirateur. Les masques, notamment les masques chirurgicaux (en tissu ou en papier) :

- visent à empêcher que le porteur du masque (chirurgien, patient atteint de TB-MR, etc.) transmette des micro-organismes à d'autres, en captant les grosses particules humides près de la source (bouche) ;
- ne constituent pas une protection adéquate pour le porteur (par ex. agent de santé, patient, membre de la famille) contre l'inhalation de gouttelettes infectieuses dans l'air. Les masques ont généralement une capacité de filtrage limitée et sont placés lâchement sur la bouche et le nez, permettant l'infiltration de gouttelettes de *M. tuberculosis*.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une mesure prioritaire, des masques jetables/en tissu peuvent être utilisés pour contenir les aérosols de gouttelettes produits par des cas de TB-MR potentiellement infectieux. On peut donc envisager de faire porter des masques jetables ou chirurgicaux aux cas suspects ou connus de TB-MR infectieuse qui sortent de leur chambre pour des procédures médicales essentielles ou d'autres raisons. Cependant, comme les masques chirurgicaux peuvent également permettre de repérer les cas de TB-MR, le risque de stigmatisation doit aussi être pris en considération. Les masques chirurgicaux en tissu peuvent être lavés et réutilisés.

Il est important de se rappeler que les **masques chirurgicaux n'offrent pas une protection adéquate** contre l'inhalation d'air contaminé par *M. tuberculosis* et **ne devraient pas** être utilisés à cette fin.

6.2 RESPIRATEURS

Les respirateurs sont un type de masque qui couvre la bouche et le nez. Contrairement aux masques chirurgicaux, ils contiennent un matériau filtrant spécial et sont conçus pour être bien ajustés au visage de façon à prévenir les infiltrations entre le visage et le bord du masque. Les respirateurs sont capables de filtrer de très petites particules présentes dans l'air, notamment celles de *M. tuberculosis*. Il existe différents types de respirateurs jetables : en forme de coquille, de bec-de-canard et avec une coque rigide soutenant le filtre. Certains peuvent être dotés d'une valve facilitant l'évacuation de l'air. Les respirateurs jetables, par exemple de type N95, sont les plus simples à utiliser et les plus recommandés.

Pour être efficace, un respirateur doit être parfaitement ajusté au visage de l'utilisateur. À défaut, les particules infectieuses emprunteront la voie la plus facile et s'infiltreront par les ouvertures entre le respirateur et le visage de l'utilisateur plutôt que de passer à travers le matériau filtrant. Toute fuite entre le visage et le masque représente un point d'entrée potentiel pour les gouttelettes infectieuses. Dans l'idéal, chaque utilisateur devrait essayer les respirateurs. Cette séance d'essayage permet, d'une part, à chaque collaborateur de choisir le bon modèle et, d'autre part, de leur apprendre à le positionner correctement afin d'éviter les fuites entre le masque et le visage. Le respirateur individuel ne pourra pas être utilisé correctement par les personnes barbues.

Comme les respirateurs jetables sont relativement coûteux, il peut être raisonnable de demander au personnel de les réutiliser. Malheureusement, le nombre exact d'utilisations possibles n'est pas déterminé et doit être dicté par l'observation et le bon sens. Ils devraient être jetés lorsqu'ils sont sales, mouillés ou qu'ils ont perdu leur intégrité structurelle, si bien qu'ils ne peuvent plus être ajustés hermétiquement au visage de l'utilisateur. Pour prévenir leur détérioration, il faut les conserver à l'abri de l'humidité et de la saleté et veiller à ne pas les écraser. La durée de vie de ces appareils varie en fonction des modèles et des produits, et du degré d'utilisation. Il s'agit souvent de trouver un bon compromis entre durée de vie et coût. Si les respirateurs doivent être réutilisés, ils conviennent de les conserver dans un endroit propre et sec. Une méthode consiste à emballer le respirateur dans un tissu léger (en faisant attention à ne pas l'écraser). Il ne faut jamais utiliser de sacs en plastique, car ils retiennent l'humidité.

7 ZONES ET PROCÉDURES PARTICULIÈRES

QUESTION

Dressez une liste des zones à haut risque de transmission nosocomiale de la TB-MR.

RÉPONSE

- Radiologie
- Salles d'attente
- Salles de collecte des expectorations et d'induction de la toux
- Salles d'opération et d'autopsie
- Services de soins intensifs

7.1 RADIOLOGIE

Les services de radiologie fournissent souvent des prestations à divers types de patients, dont certains sont particulièrement vulnérables à l'infection par *M. tuberculosis* (par ex. jeunes enfants ou patients séropositifs). Ces services devraient par conséquent veiller à :

- programmer les radiographies thoraciques pour les patients hospitalisés atteints ou suspectés d'être atteints de TB-MR infectieuse à des moments peu fréquentés, par exemple en fin d'après-midi ;
- fournir aux patients atteints ou suspectés d'être atteints (pour lesquels on ne dispose pas de résultat de frottis négatif) de TB-MR un masque chirurgical à porter ; ou fournir des mouchoirs ou des tissus dans lesquels tousser et les informer des règles à respecter en matière de toux ;

- assurer un service rapide prioritaire pour les cas potentiellement infectieux de TB-MR afin de réduire autant que possible leur permanence dans le service ;
- restreindre l'accès au service de radiologie durant les heures d'ouverture aux patients et au personnel indispensable (en mettant par exemple en place une signalétique et en faisant respecter ces restrictions) ;
- utiliser la salle la mieux ventilée pour radiographier les cas de TB-MR potentiellement infectieux.

7.2 SALLES D'ATTENTE

Dans les pays à forte prévalence, des centaines de patients attendent chaque jour dans de nombreux établissements de soins d'être examinés. Les couloirs et les salles d'attente sont souvent bondés de patients, de membres de leur famille et d'agents de santé, entraînant la formation de longues files d'attente devant les divers départements (radiologie, pharmacie, services ambulatoires, etc.). Le personnel médical devrait veiller à réduire le risque de transmission nosocomiale de la TB-MR dans ces situations. Pour ce faire, il peut soit traiter en priorité les cas de TB-MR connus, soit utiliser un système de numérotation par ordre d'arrivée permettant de demander aux patients d'attendre à l'extérieur ou dans un endroit mieux ventilé jusqu'à ce que leur numéro soit appelé.

7.3 PROCÉDURES DE COLLECTE DES EXPECTORATIONS ET D'INDUCTION DE LA TOUX

Chez les cas suspects de TB-MR, les procédures d'induction de la toux (par ex. induction d'expectorations ou bronchoscopie) ne devraient être entreprises que lorsqu'elles sont absolument nécessaires.

Il ne faudrait recourir à l'induction d'expectorations que lorsque le patient est incapable de produire de lui-même un échantillon adéquat. La bronchoscopie devrait elle aussi n'être utilisée qu'en dernier recours, après avoir essayé d'autres techniques de diagnostic moins risquées.

Par ailleurs, il ne faudrait pas effectuer de tests de spirométrie sur des patients atteints ou suspectés d'être atteints de TB-MR infectieuse. S'ils sont indispensables, ces tests devraient se dérouler dans des pièces bénéficiant de mesures d'aménagement adéquates et où des mesures de protection respiratoire peuvent être appliquées.

7.4 SALLES D'OPÉRATION ET D'AUTOPSIE

Les salles d'opération et d'autopsie sont souvent mal ventilées et peuvent comporter un risque considérable d'infection pour le personnel médical en présence de cas de TB-MR. En général, il ne faudrait opérer les patients potentiellement infectieux qu'en cas de situation potentiellement mortelle. Dans l'idéal, les patients atteints de TB-MR ne devraient être opérés que lorsque leurs frottis sont négatifs ou lorsque la charge bactérienne a été considérablement réduite. Tout le personnel travaillant dans la salle d'opération ou d'autopsie devrait porter un équipement de protection respiratoire individuelle lorsque des cas suspects ou connus de TB-MR sont soumis à des procédures.

7.5 SERVICES DE SOINS INTENSIFS

Les soins intensifs peuvent aussi être des zones à haut risque, en particulier lorsque des cas de TB-MR potentiellement infectieux sont intubés. L'intubation et l'aspiration peuvent en effet créer des aérosols de gouttelettes. De plus, les unités de soins intensifs sont souvent petites et mal aérées. Par conséquent, il convient d'éviter, dans la mesure du possible, d'intuber des cas de TB-MR potentiellement infectieux. Dans les services de soins intensifs, la ventilation doit faire l'objet d'une attention particulière, et tout le personnel devrait porter un équipement de protection respiratoire individuelle lorsque des cas suspects ou confirmés de TB-MR sont pris en charge.

1. L'ordre de priorité des mesures de lutte contre l'infection est le suivant :

- a) Protection respiratoire individuelle, mesures d'aménagement, mesures administratives
- b) Mesures d'aménagement, protection respiratoire individuelle, mesures administratives
- c) Mesures administratives, mesures d'aménagement, protection respiratoire individuelle
- d) Mesures administratives, protection respiratoire individuelle, mesures d'aménagement
- e) Protection respiratoire individuelle, mesures administratives, mesures d'aménagement

2. La ventilation naturelle peut être améliorée en :

- a) Installant des ventilateurs de plafond dans les lieux fermés
- b) Laisant circuler librement l'air ambiant par les fenêtres ouvertes
- c) Installant des ventilateurs d'évacuation dans les lieux fermés
- d) Veillant à diriger le flux d'air dans les lieux fermés
- e) Assurant un ensoleillement adéquat à travers les fenêtres

3. Vrai / faux :

- Les mesures de protection respiratoire individuelle permettent de réduire la propagation de la TB-MR en l'absence de mesures administratives
- Les masques chirurgicaux permettent de réduire la propagation de la TB-MR par l'utilisateur
- Les aérosols de gouttelettes de *M. tuberculosis* peuvent pénétrer les respirateurs individuels
- Les respirateurs individuels doivent être jetés après une seule utilisation
- Les respirateurs individuels doivent être portés en permanence

RÉPONSES

- 1: c
 2: b
 3: F, V, F, F, F.

MODULE 15

TUBERCULOSE ET TB-MR EN MILIEU CARCÉRAL

1 OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

À la fin de ce chapitre, vous devriez être à même de comprendre :

- pourquoi la détection et la prise en charge de la tuberculose sont particulièrement difficiles en milieu carcéral ;
- pourquoi les détenus peuvent être des patients particulièrement difficiles ;
- comment différentes souches résistantes de tuberculose apparaissent ou se développent dans les prisons ;
- les difficultés supplémentaires que pose le traitement de la TB-MR chez les détenus ;
- comment et pourquoi la co-infection tuberculose/VIH complique le traitement de la tuberculose et de la TB-MR dans les prisons.

2 INTRODUCTION

Les caractéristiques propres au milieu carcéral et à la population carcérale exigent des stratégies spécifiques de prise en charge de la tuberculose ^{[1],[2]}, à plus forte raison depuis l'apparition et la propagation de souches résistantes de *M. tuberculosis* et en particulier de la TB-MR. Les prisons sont parfois considérées comme des « lieux idéaux » pour le traitement de la tuberculose. Malheureusement, certaines difficultés spécifiques inhérentes au milieu carcéral, outre le fait que les détenus constituent une population très différente d'une population « normale » de patients, rendent la prise en charge de la tuberculose dans les prisons bien plus complexe que ne l'imaginent la plupart des professionnels de la santé ^[3]. Les prisons sont un foyer où convergent aussi bien des souches normales que pharmacorésistantes du bacille de Koch. Ce chapitre traitera des nombreux obstacles que rencontrent ceux qui s'occupent de tuberculose en détention. Les difficultés inhérentes à la prise en charge de cette maladie sont encore plus importantes en cas de traitement de la TB-MR. Enfin, l'infection par le VIH étant très rapidement devenue un autre fléau majeur dans les prisons, l'équation se complique encore davantage, et les conséquences d'une prise en charge inadéquate sont encore plus dramatiques.

Le fait que les prisons soient des réservoirs de tuberculose et de TB-MR est un problème de santé publique qui ne peut être ignoré plus longtemps par les autorités sanitaires. La tuberculose en milieu carcéral soulève cependant également un autre aspect, qui a trait essentiellement aux droits de l'homme.

Contracter la tuberculose ne fait pas partie de la peine du détenu. Dans les prisons des pays en développement, notamment de ceux où le taux de tuberculose est élevé, contracter la TB-MR en détention peut équivaloir à une condamnation à mort lorsqu'aucun traitement adéquat n'est disponible ^[4].



Les situations et les « pièges » décrits dans les pages suivantes sont tirés de l'expérience de programmes de lutte contre la tuberculose menés dans les prisons de quatre continents et ne sont pas liés à un continent en particulier. Il convient en outre de souligner que les problèmes exposés dans ce chapitre ne concernent bien évidemment **pas toutes les prisons** et que **tous les détenus n'essaient pas** systématiquement de tirer profit du système. Nombre d'entre eux coopèrent plutôt volontiers avec le personnel médical, et leur traitement ne bute pas sur les graves problèmes évoqués ici. Cela dit, il n'est hélas pas rare que les détenus tentent effectivement de tromper le système ou d'en profiter, poussant souvent les autres à en faire autant. Ce module a pour but d'informer le personnel médical n'ayant jamais travaillé en milieu carcéral de ces nombreux pièges. On avait l'habitude de dire qu'il valait parfois mieux ne rien faire du tout plutôt que de mener un programme de lutte antituberculeuse inefficace qui risquait de donner naissance à des souches résistantes de *M. tuberculosis*. Avec l'apparition des programmes de lutte contre la TB-MR, il devient essentiel de savoir comment éviter, dans les prisons, toute situation susceptible de compromettre le bon fonctionnement du programme.

2.1 POURQUOI LES PRISONS ?

Aujourd'hui, la tuberculose est un problème de santé majeur dans les prisons du monde entier. La prévalence de la maladie en milieu carcéral est plus élevée – parfois beaucoup plus élevée – que dans la population en général. Ce phénomène est exacerbé dans les pays qui connaissent déjà une forte prévalence de la tuberculose en dehors des prisons. Dans ces pays, le taux de prévalence dans les prisons peut être 40, 50 voire 80 fois plus élevé qu'à l'extérieur. Au cours de la dernière décennie, des formes résistantes de *M. tuberculosis*, en particulier la TB-MR, sont apparues en milieu carcéral et sont devenues une préoccupation majeure. La mortalité liée à la tuberculose a ainsi connu une augmentation. Les détenus contagieux, porteurs de bacilles résistants, représentent désormais un danger sanitaire supplémentaire pour les autres détenus et le personnel pénitentiaire.

Dans de nombreux pays, et jusqu'à tout récemment, les prisons n'étaient souvent pas prises en considération dans les stratégies sanitaires nationales. Il y a tout juste 10-15 ans, les statistiques nationales sur la santé ne tenaient pratiquement jamais compte de la population carcérale ou des questions liées à la santé des détenus. Dans le monde entier, les établissements pénitentiaires dépendent encore principalement des ministères de l'Intérieur ou de la Justice et n'ont que trop rarement des liens étroits avec les ministères de la Santé. Ceux-ci connaissent en outre mal la situation sanitaire de la population carcérale de leur pays, sur laquelle ils n'ont d'ailleurs souvent aucune influence ^[5].

2.2 LES DÉTENUS NE SONT PAS LES SEULS CONCERNÉS

Cette méconnaissance a des conséquences. La santé en milieu carcéral ne concerne pas seulement les détenus. Les prisons sont de petites communautés à part entière où se rendent tous les jours des surveillants et des agents de santé. Les visiteurs vont et viennent régulièrement, plusieurs fois par semaine si ce n'est plus souvent, après avoir été en contact étroit avec des détenus. Tout problème de santé touchant la population carcérale touchera donc inévitablement les groupes de personnes qui sont en contact étroit avec les détenus. Tôt ou tard, ces problèmes sanitaires qui sévissent derrière les barreaux se propageront à l'extérieur.

Les politiques, les autorités de l'État et même les responsables de la santé ne semblent souvent pas se rendre compte des dangers sanitaires potentiels dans les prisons. Ils semblent parfois considérer que les prisons sont peuplées, non pas d'êtres humains comme eux, qui réintégreront tôt ou tard la société, mais d'extraterrestres venus d'une autre planète, dont la santé ne concerne pas la population en général.

QUESTION

À votre avis, pourquoi les autorités publiques, y compris les autorités sanitaires, négligent-elles la santé en milieu carcéral ?

- Les problèmes de santé dans les prisons n'affectent pas la population en général.
- Les détenus ne se mêlant pas à la population extérieure, celle-ci n'est pas concernée par leurs problèmes de santé.
- Les autorités sanitaires ne connaissent souvent pas les conditions qui règnent dans les prisons.
- Les politiques n'accordent souvent aucune importance aux détenus.
- Les détenus ne sont pas considérés comme des membres à part entière de la société.

RÉPONSE

Les réponses c), d) et e) peuvent toutes être correctes – parfois, toutes trois le sont en même temps. Si vous avez répondu a) ou b) : les problèmes de santé dans les prisons **touchent** la communauté dans son ensemble. Les prisons sont certes des communautés fermées, mais elles ne sont pas hermétiques. En plus des surveillants et des visiteurs, de nombreuses autres personnes du monde extérieur entrent et sortent des prisons – avocats, fournisseurs, techniciens sanitaires, réparateurs, etc. Ces groupes ne sont peut-être pas tous en contact étroit avec les détenus, mais si une maladie infectieuse est présente au sein de la population carcérale, elle se propagera par le biais de ces personnes qui jettent un pont entre les établissements pénitentiaires et la communauté extérieure. En Amérique latine, on les appelle justement « poblaciones puente » (populations pont), expression qui illustre bien leur rôle. Comme mentionné plus haut, les détenus, ou du moins la grande

majorité d'entre eux, finissent tôt ou tard par être libérés. Les sujets tuberculeux qui n'ont pas été repérés, ou qui n'ont pas reçu un traitement adéquat, propageront la tuberculose à l'extérieur, au sein de leur famille et de leur communauté.

Il est vrai que dans de nombreux pays, et en particulier dans ceux durement touchés par la tuberculose, les ministères de la Santé n'ont souvent qu'une idée approximative des conditions réelles qui règnent dans les prisons. Au cours de la dernière décennie, les ministères de la Santé ont été amenés à s'intéresser davantage à la santé dans les prisons, avec parfois une volonté de faire dépendre ce domaine directement du ministère de la Santé. Ce sujet est trop vaste pour être étudié ici ; nous nous contenterons simplement de dire que le problème de la tuberculose a sans doute été l'une des principales raisons qui ont poussé des ministères de la Santé à s'intéresser à la santé en milieu carcéral.

Les réponses d) et e) peuvent être considérées – à raison – comme politiquement incorrectes, mais elles reflètent malheureusement la réalité du terrain dans de nombreux pays. Il s'agit de convaincre les autorités politiques que les détenus sont des membres à part entière de la communauté qui, même s'ils sont temporairement confinés derrière les barreaux, finiront dans leur immense majorité par réintégrer tôt ou tard le monde extérieur. Ne serait-ce que pour protéger la santé publique, il est impératif que les autorités intègrent la réalité des prisons dans leurs politiques sanitaires générales. Enfin, si l'on envisage la question strictement sous l'angle des droits de l'homme, les détenus perdent leur liberté lorsqu'ils sont condamnés à une peine d'emprisonnement, mais ne perdent pas leur droit de recevoir des soins de santé adéquats. Comme relevé plus haut, contracter la tuberculose ne fait pas partie de la peine du détenu.

2.3 LA TUBERCULOSE : UNE MALADIE PARTICULIÈREMENT DIFFICILE À PRENDRE EN CHARGE EN MILIEU CARCÉRAL

La menace que fait peser la TB-MR aggrave aujourd'hui la situation déjà inquiétante qu'engendre la tuberculose dans de nombreuses prisons du monde. La tuberculose pharmacorésistante n'est pas juste une fatalité – c'est un problème d'origine humaine. Le laxisme, la négligence, le manque de motivation et parfois même la corruption, qui sont à l'origine d'échecs thérapeutiques dans la prise en charge de la tuberculose « ordinaire », sont autant de défaillances qui ne pourront qu'avoir des effets désastreux si elles se répètent aujourd'hui dans celle de la TB-MR en milieu carcéral. Le personnel médical qui travaille dans les prisons doit être conscient des nombreux pièges et difficultés qu'il doit affronter s'il veut éviter la sélection de souches résistantes de tuberculose et l'apparition de la TB-MR. Ces mêmes erreurs risqueraient à terme d'entraîner l'émergence de souches du bacille pratiquement incurables.

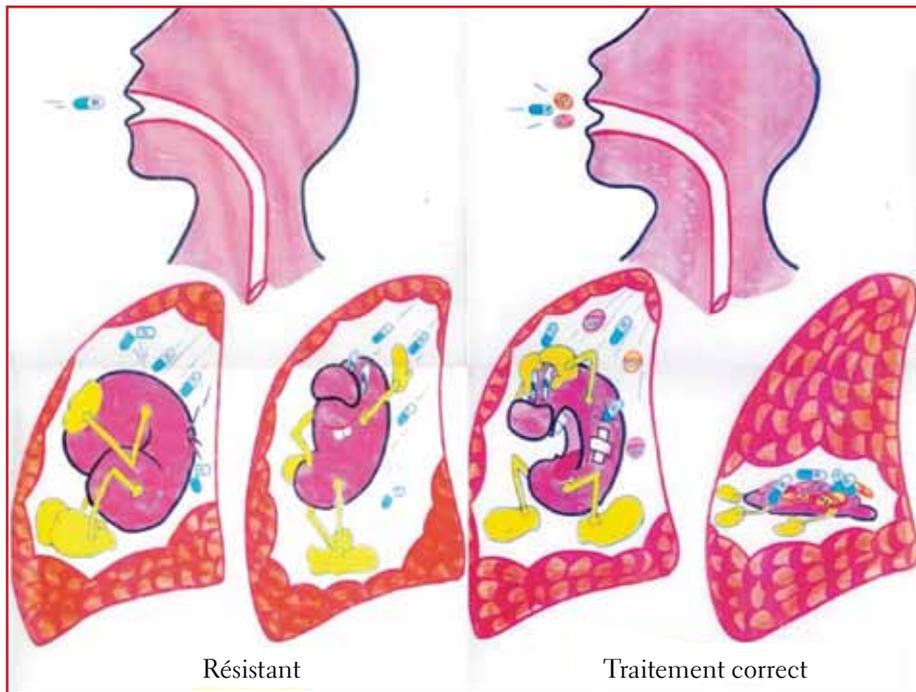
Les prisons sont des foyers actifs et des réservoirs de tuberculose qui doivent faire l'objet d'une attention et d'une gestion particulières^[6].

« On ne peut juguler la tuberculose à un endroit que si on parvient à la juguler partout. »

Professeur Lee Reichman

Considérons la figure à la page 201. Sur l'image de gauche (« Résistant »), le « patient » ne reçoit qu'un seul médicament (marqué R pour rifampicine). On voit le bacille de Koch se fortifier face à cette monothérapie et devenir résistant. Dans l'image de droite (« Traitement correct »), le même patient prend trois médicaments différents (R = rifampicine, INH = isoniazide et PZA = pyrazinamide), et le bacille a en plus reçu une injection (illustrée par le « pansement » sur son corps). Le bacille est terrassé et on peut clairement voir qu'il a été vaincu.

Cette affiche, en format A3, est largement distribuée dans les prisons et les infirmeries des prisons en République de Géorgie. Elle a également été utilisée dans les établissements pénitentiaires de nombreux autres pays.



Affiche contre la tuberculose réalisée pour des détenus en République de Géorgie, illustrant de façon simple les raisons pour lesquelles la tuberculose doit être traitée par une association de médicaments plutôt que par une monothérapie.

Illustrations reproduites avec l'aimable autorisation du Dr L. Sharashidze, CICR Géorgie

2.4. REMARQUE GÉNÉRALE

Dans cette illustration, on ne devrait pas voir autre chose que ce qui est dit. Le but est de montrer aux détenus que le traitement de la tuberculose doit associer plusieurs médicaments, dont un **traitement oral** (sur l'illustration : trois différents comprimés : RIF, INH et PZA) et un **agent injectable** (STR). Ce schéma thérapeutique a effectivement été utilisé ces dernières années dans un programme antituberculeux mené en milieu carcéral dans un pays fortement touché par la tuberculose.

Ce type d'explication graphique s'est révélé beaucoup plus parlant pour les détenus qu'une brochure qu'ils seront moins enclins à lire.

Dans de nombreux pays, les détenus reçoivent ces informations de base sur la tuberculose. Les principaux messages portent sur les conditions d'hygiène (encourageant par exemple les détenus à aérer leur cellule autant que possible, en fonction aussi des conditions climatiques, à éviter de tousser sans se couvrir correctement la bouche, etc.) et visent à leur expliquer qu'ils doivent faire appel aux services médicaux en cas de symptômes évocateurs de la tuberculose.

Ces affiches expliquent que le traitement de la tuberculose n'est efficace que si **plusieurs médicaments** sont administrés. Dans de nombreuses prisons de pays en développement où la prévalence de la tuberculose est élevée, les détenus reçoivent un traitement standard sur huit mois comprenant d'emblée de la streptomycine au cours des deux premiers mois de la phase initiale, par exemple, 2HREZS/1HREZ/5H₃R₃, (sur l'illustration, il manque l'éthambutol). L'expérience montre qu'il existe déjà un taux (relativement) élevé de pharmacorésistance dans la population en général, et comme on ne peut pas être certains que les détenus disent la vérité lorsqu'ils déclarent être de « nouveaux » cas, ce schéma thérapeutique sur huit mois est administré à tous les détenus chez qui on a diagnostiqué une tuberculose pulmonaire [7], [8], [9].

Autrement dit, dans ces prisons, comme on ne peut pas faire d'antibiogramme, on part du principe que **tous** les détenus ont probablement été en contact avec des médicaments antituberculeux. Avec l'arrivée des traitements contre la TB-MR, les antibiogrammes devraient devenir la norme pour tous les patients qui sont incarcérés – du moins dans les régions fortement frappées par la TB-MR.

3 LES PRISONS SONT UN CONTEXTE PROPICE À LA TUBERCULOSE

3.1. PRISONS ET TUBERCULOSE

Les prisons sont bien sûr différentes d'un pays à l'autre, et les conditions de vie qui y règnent sont fonction du développement économique général de chaque État. Il en va de même pour la qualité des services médicaux qu'elles offrent. Cela dit, il arrive souvent que même des États disposant de ressources adéquates n'investissent pas dans la santé carcérale et négligent les problèmes de santé publique qui y surviennent. Les prisons peuvent être des endroits extrêmement insalubres. Les services de santé des prisons, en particulier dans les pays ayant un taux de prévalence de la tuberculose élevé, laissent souvent à désirer. Ces facteurs peuvent avoir des effets désastreux sur le développement et la propagation de maladies contagieuses comme la tuberculose.

Les prisons ne sont pas de simples réceptacles où l'on entasse un grand nombre de personnes qui peuvent être atteintes de diverses maladies, dont la tuberculose. Ce sont des environnements dynamiques dont on peut dire qu'ils cumulent différents facteurs qui compliquent la prise en charge de la tuberculose, et à plus forte raison de la TB-MR.

- Les prisons, réceptacles de la tuberculose
- Les prisons, lieux de concentration de la tuberculose
- Les prisons, foyers de propagation de la tuberculose
- Les prisons, facteurs d'aggravation de la tuberculose
- Les prisons, pôles d'exportation de la tuberculose

QUESTION

À votre avis, les prisons sont-elles des réceptacles de la tuberculose pharmacorésistante, et notamment de la TB-MR, ou sont-elles plutôt des lieux où se développent ces formes de la maladie ?

RÉPONSE

Dans certains pays fortement touchés par la tuberculose, notamment dans les pays de l'ex-URSS, un haut niveau de résistance a été observé dans la population en général, mais des taux encore plus élevés, jusqu'à 50 fois supérieurs, ont été constatés dans les prisons. Des études en cours montrent que, d'une part, des détenus porteurs de bacilles résistants sont effectivement incarcérés, et que, d'autre part, toutes les conditions propices à l'apparition d'une pharmacorésistance sont réunies dans les prisons. Vous trouverez de plus amples commentaires à ce sujet dans les pages suivantes.

Des études spécifiques sont en cours dans les pays à forte charge de tuberculose afin de déterminer quel pourcentage de détenus entrent en prison déjà infectés par une souche résistante de *M. tuberculosis*, et quel pourcentage développent une résistance après avoir reçu un traitement de première ligne standardisé ne tenant pas compte de leur profil de résistance. Des études sur cette « augmentation de la résistance » sont menées dans plusieurs pays de l'ex-Union soviétique, tous durement touchés par la tuberculose.

3.2. LES PRISONS, RÉCEPTACLES DE LA TUBERCULOSE

Les détenus ne constituent pas un échantillon représentatif de la société extérieure. Ils sont en grande majorité de sexe masculin, appartiennent à la tranche d'âge des 15 à 45 ans, et sont issus pour la plupart de milieux peu instruits et socio-économiquement défavorisés. Les délinquants appartiennent souvent à des groupes de populations minoritaires ou migrantes, et beaucoup vivent en marge de la société. Ils entrent en prison avec un risque plus élevé d'être déjà en mauvaise santé. Dans bien des cas, ils sont peu instruits et, pour toutes sortes de raisons, ne prennent pas soin de leur santé. Vivant souvent à l'extérieur, dans des habitats insalubres, ils sont beaucoup plus susceptibles de souffrir déjà de nombreuses maladies débilitantes. D'autres problèmes de santé, tels que la toxicomanie et bien sûr l'alcoolisme – endémique dans de nombreuses prisons – peuvent contribuer à aggraver leur état de santé.

La tuberculose est une maladie de la pauvreté. Les détenus sont une population à haut risque de tuberculose, et nombreux sont ceux qui introduisent la maladie dans les prisons, bien que leur nombre soit impossible à quantifier puisque la plupart des pays n'établissent pas de statistiques pertinentes en la matière.

Tous les détenus devraient subir un examen de dépistage à leur arrivée en prison, car ils constituent un groupe de population à haut risque de tuberculose.

QUESTION

Est-il courant que des visiteurs se rendent dans les prisons et qu'ils aient des contacts étroits avec les détenus ?

RÉPONSE

Dans de nombreux pays développés, ces « contacts étroits » avec les visiteurs seraient inconcevables dans une prison. Cependant, dans de nombreux autres pays, notamment ceux qui sont fortement touchés par la tuberculose, les visiteurs ont de fait accès aux cellules, et parfois même aux salles de traitement des cas tuberculeux ! Voilà une raison supplémentaire d'assurer le dépistage de la tuberculose dès que le détenu entre en prison et de prévoir un traitement rapide pour tous les détenus tuberculeux infectieux !

Il faudrait enseigner aux détenus les mesures d'hygiène de base, par exemple de ne jamais tousser sans se couvrir la bouche et le nez. On devrait leur dire aussi de ne pas cracher par terre, mais d'utiliser plutôt les récipients prévus à cet effet.

Les familles ne devraient pas être autorisées à pénétrer dans les quartiers où séjournent des patients tuberculeux contagieux, à moins qu'un système efficace de protection contre la contagion ne soit en place. Lorsque les sujets tuberculeux en seconde phase du traitement sont autorisés à recevoir des visites, ils devraient connaître les mesures élémentaires mentionnées ci-dessus. Dans certains pays, les détenus – ou les membres de leur famille, ou les deux – reçoivent des masques comme première mesure de précaution.



Illustration : CICR Azerbaïdjan

3.3. LES PRISONS, LIEUX DE CONCENTRATION DE LA TUBERCULOSE

Dans les pays en développement et les pays fortement touchés par la tuberculose, les prisons sont souvent surpeuplées, dépassant largement leur « capacité » officielle. La surpopulation carcérale facilite la propagation de la tuberculose. Et la mauvaise aération qui va souvent de pair avec la surpopulation ajoute encore au risque de propagation de cette maladie à transmission aérogène. Les détenus sont généralement mis dans une cellule sans même subir d'examen de santé, même sommaire. Ils se retrouvent donc souvent entassés dans des lieux insalubres^{[10], [11]}.

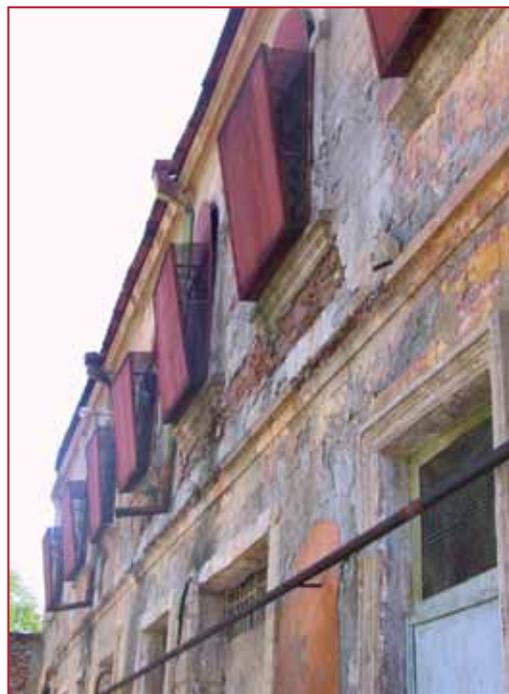
Volets de sécurité empêchant l'air et la lumière de pénétrer

Ce cas peut sembler extrême, mais une telle surpopulation n'est pas rare dans de nombreux pays, dont certains à forte charge de tuberculose.

Même dans des établissements moins surpeuplés, le fait que les détenus soient enfermés dans une telle promiscuité pendant de longues périodes augmente les risques de contagion.



Dans les prisons, la mauvaise aération est parfois due aux « mesures de sécurité » qui ne permettent pas une circulation adéquate de l'air dans les cellules et empêche la lumière de pénétrer.



3.4. LES PRISONS, FOYERS DE PROPAGATION DE LA TUBERCULOSE

La proximité et l'intensité de l'exposition ont déjà été citées comme étant des facteurs majeurs de risque de contagion. Les règles internationales relatives au traitement des détenus stipulent uniquement qu'ils doivent pouvoir passer une heure par jour hors de leurs cellules (même si on leur accorde parfois plus de temps dans les climats doux). Ainsi, les détenus peuvent rester jusqu'à 23 heures par jour dans des cellules bondées. D'autres détenus, souvent déjà en mauvaise santé, peuvent donc contracter la tuberculose. Outre la contagion due à la proximité et au contact prolongé, les détenus voient souvent leur immunité affaiblie par de nombreux facteurs, tels qu'une maladie concomitante, un cadre de vie dur et malsain ou la malnutrition. Des facteurs psychologiques peuvent aussi nuire au système immunitaire, comme un niveau de stress toujours élevé en raison des incertitudes permanentes liées à la vie en prison. Il est de fait que les prisons sont souvent des milieux très violents. S'ajoutent à cela les tensions nerveuses constantes résultant de relations familiales souvent instables. La somme de tous ces facteurs rend les détenus plus vulnérables et augmente le risque qu'ils soient infectés et développent la maladie.

3.5. LES PRISONS, FACTEURS D'AGGRAVATION DE LA TUBERCULOSE

Dans les prisons, les services médicaux sont souvent de moindre qualité que ceux destinés à la population en général, et l'écart est parfois considérable. Les examens de dépistage à l'entrée, bien qu'exigés par la loi dans de nombreux pays, ne se pratiquent que de manière aléatoire, voire pas du tout. Dans la population carcérale, le dépistage de la tuberculose est au mieux simplement passif. Dans de nombreuses prisons, les détenus ont des difficultés à accéder aux soins de santé, et ce pour diverses raisons. Parfois, des bandes organisées au sein de la population carcérale empêchent cet accès. Dans d'autres cas, les détenus doivent, pour l'obtenir, acquitter un « droit » aux gardiens ou à d'autres membres du personnel – montant que beaucoup n'ont souvent pas les moyens de payer. L'accès aux soins de santé peut aussi être entravé par le manque de motivation d'agents de santé mal payés ou n'ayant pas reçu de formation sur la tuberculose.

QUESTION

Il est essentiel de dépister les problèmes de santé, et en particulier la tuberculose, chez les détenus lors de leur admission, comme on le fait dans de nombreuses prisons. Mais pourquoi ce dépistage s'avère-t-il souvent insuffisant ?

- Car il requiert la présence permanente de personnel médical formé, en nombre suffisant, ce qui est rarement le cas, précisément dans les pays à forte charge de tuberculose.
- Car les prisons sont souvent des lieux insalubres qui affaiblissent le système immunitaire des détenus, permettant à l'infection de se développer en maladie.
- Car de nombreux détenus sont également très exposés au risque de VIH, ou peuvent contracter le VIH en prison, permettant ainsi à l'infection latente de se déclarer.

RÉPONSE

Les trois réponses sont possibles, car la situation dans les prisons diffère d'un pays à l'autre.

Commentaires :

La tuberculose **ne devrait pas** représenter une menace aussi grande dans les prisons. Cependant, même dans les pays peu touchés par cette maladie, et où les services médicaux des prisons disposent de financements adéquats, l'arrivée de détenus provenant d'autres pays, où la charge de tuberculose est élevée, rend la prise en charge de la maladie difficile. La situation est bien sûr d'autant plus grave lorsque la volonté politique ou les fonds manquent pour s'attaquer aux problèmes de santé dans les prisons.

- a) Le dépistage à l'admission est souvent obligatoire (parfois même prévu par la loi) dans le système carcéral. Cependant, dans de nombreux pays, souvent ceux qui précisément sont fortement touchés par la tuberculose, le dépistage est loin d'être idéal, à cause du manque d'organisation, de l'insuffisance des budgets alloués à la santé carcérale et de la pénurie de personnel formé, ou de **la combinaison de ces trois facteurs**. Parfois le dépistage se pratique de manière aléatoire. Les fins de semaine, par exemple, en l'absence de personnel qualifié, aucun dépistage n'est effectué, et il arrive qu'aucun système obligatoire ne soit prévu pour que les détenus admis pendant le week-end soient convoqués pour des examens de dépistage dans la semaine qui suit.
- b) Cadre de vie malsain, surpopulation, mauvaise aération, et multiples sources de stress psychologique : tous ces éléments concourent avec le temps à affaiblir le système immunitaire des détenus. Le VIH vient évidemment aggraver ces facteurs. Par conséquent, même si chaque détenu subit un test de dépistage lors de son admission en prison, il faut que ces autres problèmes sanitaires soient résolus. À défaut, les infections tuberculeuses latentes seront inévitablement réactivées et la tuberculose pulmonaire (contagieuse) se propagera parmi les détenus.
- c) La tuberculose ne se contracte pas en prison de la même manière que l'infection par le VIH. La tuberculose est transmise par voie aérienne, alors que l'infection par le VIH résulte d'un comportement à risque. La tuberculose et le VIH se renforcent mutuellement, rendant la prise en charge de la tuberculose – et à plus forte raison de la TB-MR – beaucoup plus complexe. Le dépistage du VIH à l'admission est un sujet en soi, qui ne peut être traité ici. Il est lié non seulement à des considérations de santé publique, mais également à des questions de confidentialité et de confiance. L'entretien médical ne permet pas de repérer tous les détenus présentant un risque de séropositivité. (Et les tests de dépistage non plus, en raison de la « fenêtre sérologique ». Des tests anonymes ont été effectués dans certaines prisons afin d'établir une « base de référence » concernant la prévalence du VIH. En outre, les tests peuvent donner aux détenus et au personnel un faux sentiment de sécurité.) Le message essentiel est que les détenus devraient être considérés comme une **population à haut risque** de contamination par le bacille de la tuberculose et le VIH. Le dépistage de la tuberculose (à l'admission, passif et actif) devrait donc être d'autant plus strict en milieu carcéral. Nous reviendrons sur ce point par la suite.

DÉPISTAGE TARDIF

Tous ces facteurs font que le diagnostic de la tuberculose chez les détenus intervient souvent tardivement, voire très tardivement. Pendant ce temps, les détenus symptomatiques transmettent leurs bacilles à leurs codétenus. Il arrive aussi que **le diagnostic arrive trop tard** pour que les détenus puissent être guéris. Si le personnel de santé n'est pas correctement formé, il risque d'administrer un traitement inadéquat. Un tel traitement ne fera sans doute que prolonger leur existence sans les guérir, prolongeant ainsi le risque infectieux et le risque de contagion pour les codétenus et le personnel ^[10].

Souvent, les détenus n'observent pas le traitement prescrit. Ils prennent parfois des traitements « auto-prescrits » ou absorbent des doses inadéquates. Pire encore, il arrive que les détenus préfèrent recourir à l'**automédication** et prennent des médicaments achetés au marché noir par leur famille ou des gardiens complaisants. Traités de manière inadéquate et sans méthode thérapeutique, ces détenus sont susceptibles de développer des **souches résistantes de tuberculose** qu'ils risquent ensuite de transmettre à leurs codétenus.

Dans les prisons, le **dépistage passif** de la tuberculose (c'est-à-dire la situation où le personnel médical attend simplement que les détenus présentant des symptômes de la tuberculose viennent en consultation médicale) peut ne pas s'avérer suffisant. Le personnel médical de la prison (les médecins, mais aussi le personnel infirmier et les autres membres du personnel paramédical) devrait être formé à déceler les symptômes de la tuberculose. Il devrait, dans la mesure du possible, se rendre à l'intérieur même des quartiers de détention, plutôt que de rester dans les locaux du service médical. Il devrait être à l'affût des détenus qui présentent des symptômes évocateurs de la tuberculose pulmonaire (contagieuse). Dans les prisons des pays à forte charge de tuberculose, il peut être nécessaire de procéder à un **dépistage actif de la tuberculose**, effectué au moyen de diverses procédures, appliquées différemment selon les prisons. Les questionnaires auxquels les détenus répondent **avec un membre du personnel médical** peuvent faciliter le dépistage des cas de tuberculose. Dans d'autres cas, la photofluorographie (*mass miniature radiography* – **MMR**) peut être utilisée pour dépister tous les détenus, ce qui permet d'éviter le « piège » de la corruption et d'empêcher que des gardiens ou d'autres membres du personnel réclament le paiement d'un « droit » d'accès aux soins. Les détenus dont la **MMR** révèle une pathologie devraient bien entendu faire l'objet d'examen cliniques plus poussés et fournir des échantillons d'expectoration qui seront envoyés au laboratoire.

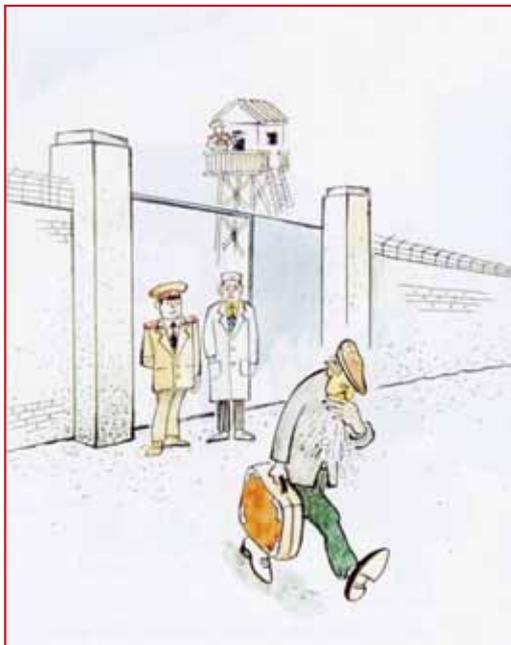
Dans **tous** les cas, la microscopie des frottis d'expectoration doit être le critère déterminant pour diagnostiquer une tuberculose pulmonaire contagieuse. Dans un environnement carcéral surpeuplé et insalubre, ces cas doivent être traités en priorité, car ils peuvent transmettre la maladie à leurs codétenus. Les radiographies thoraciques feront évidemment partie du processus d'élaboration du diagnostic le cas échéant, mais elles peuvent se révéler inabordables dans de nombreux pays à forte charge de tuberculose disposant de ressources limitées.

Dans ces pays, il arrive que les détenus présentant des symptômes de tuberculose pulmonaire soient déjà atteints d'une forme résistante de la maladie, voire multirésistante. Les critères servant à déterminer si un **antibiogramme** doit être effectué à l'admission devront être définis en coopération avec le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) et en fonction des capacités du système pénitentiaire en termes de personnel qualifié et de laboratoires. Si les critères sont réunis, et que les fonds nécessaires sont disponibles, il faudrait pratiquer un antibiogramme à l'admission sur tous les détenus dans les pays à forte prévalence de la maladie.

3.6. LES PRISONS, PÔLES D'EXPORTATION DE LA TUBERCULOSE

Patient tuberculeux
sortant de prison
avant d'être guéri

Illustration : CICR
Azerbaïdjan



Les bacilles tuberculeux peuvent infecter non seulement les codétenus, mais aussi le personnel pénitentiaire et les familles qui rendent visite aux détenus. Une fois libérés, les détenus dont la tuberculose n'a pas été diagnostiquée, ou qui ont suivi un traitement insuffisant ou inadéquat, risquent de contaminer leur famille et la communauté en général. Dans de nombreux pays, notamment dans ceux où la prévalence de la maladie est élevée, la coordination entre les **prisons** et les **PNT** menés à l'extérieur est insuffisante et ne permet pas d'assurer la continuité des traitements anti-tuberculeux entrepris en prison. Si des souches résistantes ou multirésistantes apparaissent en prison, elles se propageront aussi dans la communauté en général, à moins qu'un suivi adéquat ne soit mis en place.

Dans les centres de détention provisoire, où insalubrité et surpopulation sont également courantes, les détenus sont parfois incarcérés juste assez longtemps pour contracter la maladie, mais pas suffisamment pour être soignés efficacement, même si des traitements adéquats sont disponibles. Les services de santé

des prisons hésitent parfois à commencer de traiter ce qu'ils considèrent comme une maladie chronique, alors que les détenus pourraient être rapidement libérés. Le même raisonnement s'applique lorsque le diagnostic intervient peu de temps avant la libération du détenu : sachant qu'il n'y a pas de suivi adéquat à l'extérieur, les services compétents peuvent se montrer réticents à entamer un traitement.

Il est impératif que les PNT coordonnent leur action avec les services de santé des prisons, qu'ils fournissent une formation à leurs agents et supervisent non seulement leur travail, mais aussi la manière dont ils collectent et interprètent les données émanant des programmes de lutte contre la tuberculose menés dans les prisons.

Du fait de ses caractéristiques, la tuberculose est une maladie difficile à soigner, quel que soit le milieu. Les prisons sont cependant des réceptacles de la tuberculose qui – en l'absence de services de santé efficaces – peuvent non seulement contribuer à propager la maladie, mais aussi à forger des souches multirésistantes.

4 LA TUBERCULOSE EST UN PROBLÈME MAJEUR POUR LES PRISONS

Nous avons passé en revue quelques-unes des caractéristiques des prisons qui ont un impact négatif sur la prise en charge de la tuberculose. D'autres aspects qui lui sont propres font de la tuberculose une maladie particulièrement difficile à soigner en milieu carcéral. Tous ces facteurs sont clairement exacerbés et ont des conséquences encore plus graves en cas de TB-MR.

La tuberculose est un problème majeur pour les prisons, car le traitement de la maladie suppose certaines conditions et considérations que les prisons n'offrent pas ou qui ne sont pas compatibles avec les réalités de la vie carcérale. L'observance du traitement est un facteur clé. Or, très souvent, les détenus n'ont aucune intention de s'y conformer.

Plusieurs types de problèmes présentent ainsi des « pièges » dans la prise en charge de la tuberculose et de la TB-MR :

- les problèmes relatifs aux prisons en tant que milieux fermés et coercitifs
- les problèmes liés aux détenus eux-mêmes
- les problèmes médicaux spécifiques propres aux prisons
- les problèmes sociaux relatifs à la santé carcérale et à l'allocation des ressources

QUESTION

Si l'on vit dans un pays riche et industrialisé, pourquoi devrait-on se préoccuper de l'émergence de la tuberculose et de la prise en charge de la maladie dans les prisons des pays en développement ?

RÉPONSE

Après avoir été pratiquement éradiquée dans le monde occidental, la tuberculose est revenue en force au cours de la dernière décennie du XX^e siècle. En Europe de l'Est au début des années 90, pour diverses raisons politiques et économiques, la prise en charge de la tuberculose est devenue erratique et désorganisée, dans le sillage du dysfonctionnement croissant des systèmes de santé de la région. La tuberculose, qui reste une maladie de la pauvreté, s'est fortement répandue dans les prisons également.

En Russie par exemple, au tournant du siècle, le pays comptait environ un million de détenus, et on estime que quelque 10% d'entre eux étaient atteints de tuberculose pulmonaire active. Sur ces 100 000 patients, un grand nombre (15 000 à 20 000, voire plus) étaient porteurs de souches résistantes ou multirésistantes du bacille de Koch ^{[10], [11]}. Leur nombre effectif est impossible à déterminer de nos jours en raison de l'absence d'examens de dépistage adéquats et d'analyses de laboratoire permettant de confirmer la pharmacosensibilité.

De plus, l'apparition du VIH a fait progresser l'épidémie de tuberculose, cette dernière étant la principale complication du VIH. Dans certains pays, le VIH est endémique (par ex. en Afrique sub-saharienne) ; dans d'autres régions (pays de l'ex-Union soviétique), il se répand, parfois lentement, parfois très rapidement.

Tous ces facteurs permettent aux épidémies de tuberculose et de TB-MR de se propager dans le monde, les prisons étant un milieu favorable à leur essor. Les détenus finissent tôt ou tard par être libérés ; ils peuvent alors franchir les frontières. Ainsi, les nombreuses personnes (parmi lesquelles des anciens détenus) qui quittent leur pays, pour chercher du travail ou pour toute autre raison, augmentent le risque de propagation de la tuberculose et de la TB-MR.

4.1. PROBLÈMES PROPRES AUX PRISONS EN TANT QUE MILIEUX FERMÉS ET COERCITIFS

Pour qu'il soit adéquat et complet, le traitement de la tuberculose, et *a fortiori* de la TB-MR, implique que soient réunies un certain nombre de conditions absolument indispensables. Or, le milieu carcéral, dont la priorité absolue est la sécurité et l'enfermement des détenus, est soumis à toute une série d'impératifs incompatibles avec une prise en charge appropriée de la tuberculose.

4.1.1. Dépistage à l'admission

Comme déjà mentionné, les prisons ne soumettent que rarement les détenus à un examen médical efficace lors de leur admission. Tant qu'ils n'ont pas subi un test de dépistage de la tuberculose, et à plus forte raison lorsqu'ils entament un traitement antituberculeux, les détenus devraient être tenus à l'écart de leurs codétenus afin de ne pas les infecter. Si prévoir des quartiers séparés semble être une mesure facilement applicable dans les prisons, il convient de rappeler que ces lieux sont souvent surpeuplés. La surpopulation carcérale, conjuguée à une organisation inadéquate des ressources, empêche souvent d'isoler les détenus infectieux durant le premier mois (ou parfois durant toute la première phase) du traitement. Ainsi, les cas confirmés de tuberculose peuvent malgré tout transmettre le bacille à leurs codétenus.

Même si des quartiers séparés peuvent être réservés aux cas infectieux, une telle mesure ne sera souvent pas applicable dans de nombreuses prisons. Les pays ayant un taux élevé de tuberculose sont souvent les mêmes qui éprouvent des difficultés considérables à entretenir leur système carcéral. Les salaires du personnel sont bas. Dans de telles conditions, il n'est pas rare que les gardiens autorisent les détenus à circuler librement, et même à pénétrer dans les quartiers réservés aux cas infectieux, normalement inaccessibles aux autres détenus, moyennant un peu d'argent ou quelques cigarettes. D'où la nécessité de dépister les cas suspects de tuberculose dès que possible et d'administrer un traitement à tous les cas infectieux le plus rapidement possible.

4.1.2. Diagnostic précoce

Le diagnostic précoce est donc un facteur clé pour une prise en charge adéquate de la tuberculose, à plus forte raison lorsqu'elle est multirésistante. L'importance des examens de laboratoire a été évoquée dans les précédents modules. Lorsqu'on est en présence d'un cas de TB-MR, la nécessité de pouvoir disposer de résultats précis et fiables grâce aux microscopies et aux cultures d'expectoration est d'autant plus impérative. Dans les prisons, les contrôles de qualité des examens de laboratoire devraient bien entendu se faire en coordination avec les PNT. L'obtention et l'enregistrement des résultats des laboratoires devraient être à l'abri de toute influence extérieure. Dans certains pays, l'expérience a cependant montré qu'il arrive que des techniciens de laboratoire, parfois même des médecins, soient contraints à « modifier » les résultats des frottis d'expectoration ou des antibiogrammes de façon à permettre à un détenu spécifique d'être enrôlé dans un programme antituberculeux qu'il n'aurait normalement pas pu rejoindre. Il convient de garder cette éventualité à l'esprit et de veiller à l'absolue fiabilité des résultats de laboratoire, un facteur essentiel pour garantir la réussite d'un programme ^[13].

Un autre problème que l'on rencontre dans les prisons est celui des détenus qui pratiquent l'**automédication** en prenant des médicaments fournis (parfois clandestinement) par leurs proches. Les retards considérables dans la mise à disposition des traitements, et les carences des services médicaux incitent les familles des détenus à leur procurer, avec les meilleures intentions, ce type de traitement erratique. De telles situations, qui sont à l'origine de l'émergence de souches résistantes, pourraient être évitées grâce à un diagnostic précoce et à une prise en charge appropriée.

4.1.3. Interruptions de traitement

Le traitement de la tuberculose, et *a fortiori* celui de la TB-MR, exige une continuité et une supervision permanente. Les prisons sont connues comme étant des milieux propices aux interruptions de traitement. Les schémas thérapeutiques devraient être adaptés en fonction des antécédents du patient et de sa réaction aux médicaments administrés précédemment, ainsi qu'à l'évolution de son état de santé. Or, dans les prisons, cette continuité est souvent impossible. Les règlements pénitentiaires exigent souvent que les détenus soient transférés sans préavis (de façon à éviter les tentatives d'évasion) d'un établissement à l'autre. Le personnel médical, même s'il est attentif à ce problème, n'a la plupart du temps pas son mot à dire, ou n'est tout simplement pas informé du transfert du détenu. Il en résulte bien entendu des interruptions de traitement, qui peuvent intervenir à tout moment. Souvent, et en particulier dans les pays à forte charge de tuberculose, seules certaines prisons offrent un traitement antituberculeux adéquat. Le transfert vers une autre prison peut bien sûr signifier l'interruption du traitement ou, pire encore, un traitement irrégulier. Dans les systèmes pénitentiaires, très souvent, les dossiers médicaux ne suivent pas les détenus lorsqu'ils sont transférés.

Même dans les prisons où la tuberculose est traitée conformément à la stratégie DOTS et avec la participation et la supervision du PNT, il arrive que les détenus soient transférés pour des raisons judiciaires (dans le cas de personnes en détention provisoire, pour les besoins de l'enquête ou du procès) ou disciplinaires (dans le cas de détenus envoyés dans une autre prison appliquant un régime plus strict, pour avoir violé les règles de leur établissement). Parfois, le transfert des détenus d'une prison à une autre s'inscrit tout simplement dans le cadre des mesures de sécurité prévues par la politique de la prison. D'autres fois, les transferts ont lieu sans qu'aucune raison claire soit invoquée.

Le personnel médical devrait s'employer à faire en sorte que les détenus qui suivent un traitement antituberculeux restent au même endroit pendant toute la durée de celui-ci. Si ce n'est pas possible, il devrait tout mettre en œuvre pour garantir la continuité du traitement et s'assurer que le dossier médical suive le détenu, où qu'il aille ensuite.

L'engagement à garantir un traitement **complet** implique des considérations particulières pour les détenus transférés d'une prison à l'autre. La gestion d'un programme antituberculeux est moins compliquée quand un sujet tuberculeux commence et termine son traitement dans la même prison. Les autorités pénitentiaires devraient s'assurer qu'un détenu traité contre la tuberculose termine au moins la phase initiale du traitement avant d'être transféré. Lorsqu'un sujet tuberculeux qui a entamé la seconde phase (d'entretien) du traitement est transféré vers une autre prison, le nouvel établissement devrait garantir la possibilité de mener le traitement à terme. Ces principes s'appliquent à plus forte raison dans le cadre d'un programme prenant en charge des cas de TB-MR ^{[10],[11]}.

4.1.4. Cellules disciplinaires

Les interruptions de traitement peuvent se produire (et se produisent) même lorsque le détenu reste dans la même prison. Les détenus qui ne respectent pas le règlement – ce qui est fréquent – sont placés en cellule disciplinaire. L'expérience a montré que les traitements médicaux sont souvent interrompus pendant la période passée en cellule disciplinaire. (Les détenus ne sont pas nécessairement en « isolement », les cellules disciplinaires étant surpeuplées dans de nombreuses prisons.) Les autorités pénitentiaires devraient s'assurer que le traitement antituberculeux est administré comme il se doit, même dans les cellules disciplinaires.

Il convient en outre de relever que lorsque le traitement antituberculeux d'un détenu est interrompu, le recours à l'automédication risque de compliquer la situation, les détenus ayant souvent la possibilité de se procurer des médicaments au « marché noir », à l'intérieur de l'établissement. L'automédication peut évidemment non seulement être inadéquate, mais comporter aussi le risque que des médicaments de mauvaise qualité ou périmés soient utilisés. Un traitement interrompu ou irrégulier représente le meilleur moyen de favoriser l'émergence de bacilles pharmacorésistants. Lorsqu'un traitement contre la TB-MR est envisagé, il faut tenir compte de ces « lacunes » du système. Il convient d'assurer des contrôles stricts pour garantir qu'aucun médicament n'est introduit dans la prison sans autorisation expresse et sans vérification de la part du service médical.

4.1.5. *Contacts*

Les prisons n'ont souvent pas de système adéquat pour le dépistage des contacts des cas de tuberculose. Les services médicaux manquent la plupart du temps de personnel et ne disposent pas des moyens leur permettant de suivre des détenus spécifiques et de les faire venir en consultation. En l'absence d'un système adéquat de contrôle des mouvements des détenus à l'intérieur d'un établissement – situation courante dans de nombreux pays en développement, où les prisons abritent parfois des populations immenses –, il peut être impossible pour le personnel médical de localiser un patient spécifique (contact ou patient sous traitement) si, pour une raison ou une autre, il ne souhaite pas se manifester. Ce facteur doit être pris en compte en cas de TB-MR, car il est encore plus important de retrouver tous les contacts des cas de TB-MR identifiés.

4.1.6. *Hiérarchie des détenus*

Un autre problème auquel se heurtent souvent les programmes de lutte antituberculeuse dans les prisons, principalement – mais non seulement – dans les pays en développement, est l'existence de hiérarchies internes qui peuvent, dans une certaine mesure, ressembler à un « système de castes ». Il arrive ainsi que certains détenus refusent d'être mêlés à d'autres, qu'ils considèrent comme inférieurs. Le personnel médical peut donc se trouver dans l'impossibilité de séparer les patients en fonction de critères médicaux, sans prendre en compte ces hiérarchies inévitables. Il n'est ainsi pas rare qu'un « chef de bande » tuberculeux se retrouve seul dans une cellule, alors que d'autres détenus « de rang inférieur » atteints de tuberculose soient entassés dans une autre cellule de taille semblable.

4.1.7. *Libération et suivi du traitement ?*

Une fois leur peine purgée, les détenus sont libérés. S'ils sont sous traitement antituberculeux, ils devront être suivis dans une structure extérieure, de préférence dans le cadre d'un PNT. Souvent, ce n'est pourtant pas ainsi que les choses se passent. D'une part, ce sont fréquemment les pays à forte charge de tuberculose qui ont le moins de moyens pour assurer ce genre de suivi. D'autre part, les détenus libérés fournissent souvent de faux noms et adresses, ou n'ont pas de véritable domicile. Ils se retrouvent la plupart du temps démunis et n'ont tout simplement pas les moyens de se déplacer pour leur traitement ou leur suivi médical. Ainsi, plutôt que de poursuivre le traitement dans une structure extérieure, les détenus libérés finissent très souvent par l'interrompre en l'absence d'un suivi à l'extérieur. Une interruption pure et simple du traitement (en particulier durant la seconde phase) porte parfois moins à conséquence que la prise aléatoire de médicaments. Or, certains détenus décideront de poursuivre le « traitement » à leur manière, en fonction de la disponibilité des médicaments et de leurs moyens financiers, avec les conséquences que l'on imagine. Il existe des pays où certains antituberculeux sont en vente libre et où les patients ont les moyens de se les procurer, deux facteurs qui peuvent contribuer à l'émergence de souches résistantes de tuberculose.

Un certain nombre de mécanismes de contrôle et de mesures incitatives ont été introduits afin d'encourager tous les détenus libérés à se présenter dans des centres agréés par le PNT pour le suivi de leur traitement. Ce problème demeure cependant une préoccupation majeure dans de nombreux pays.

4.2. *PROBLÈMES LIÉS AUX DÉTENUS EN TANT QUE TELS*

Les détenus sont des patients différents de ceux que le personnel médical a l'habitude de traiter dans le monde extérieur. Cette différence est en grande partie due aux conditions très dures et à la violence qui règnent dans les prisons, et qui contribuent à endurcir les caractères et à inverser les priorités. La sensibilisation à la tuberculose, par exemple, un élément clé de tout programme de lutte antituberculeuse, peut n'avoir que peu ou pas d'impact sur de nombreux détenus, quelle que soit la manière dont

les informations sont transmises. Les détenus ont leurs propres priorités, notamment leur famille, qui a souvent besoin d'un soutien financier. La violence dans les prisons est endémique, et les questions liées aux dettes de jeu ou à la drogue sont prises très au sérieux, faute de quoi les détenus pourraient s'exposer à de gros risques. Dans les pays les plus pauvres, la simple survie dans ce qui a été nommé la « jungle carcérale » passe avant toute chose.

Dans ces conditions, les détenus ne prêteront la plupart du temps aucune attention aux informations données sur la nécessité de suivre le traitement sans interruption pour des raisons de « santé publique ». Bien sûr, il ne faut pas pour autant renoncer à la sensibilisation. Dans la mesure du possible, les affiches et les prospectus d'information sur la tuberculose et la TB-MR destinés aux détenus devraient utiliser des illustrations représentant des « situations carcérales » familières, plutôt que des situations du monde extérieur qui seront sans doute moins parlantes pour les détenus.

4.2.1. Provisions de médicaments

Il est connu que de nombreux détenus arrêtent de prendre les médicaments prescrits après quelques semaines de traitement, lorsqu'ils commencent à se sentir mieux. Ils peuvent alors chercher à constituer des « provisions » de médicaments pour diverses raisons. Les médicaments, en particulier ceux qui sont réputés « puissants », comme la rifampicine, ont une « valeur de marché » en prison. (On sait que dans certains pays, les gardiens cherchent à s'en procurer pour soigner des maladies vénériennes.) Il est donc possible que les détenus décident de ne pas avaler certains comprimés, pour pouvoir ensuite les vendre ou les utiliser comme monnaie d'échange, pour régler par exemple leurs dettes auprès des revendeurs de drogue ou pour rembourser des dettes de jeu contractées en prison. Il arrive aussi que les détenus approvisionnent clandestinement en antituberculeux des membres de leur famille, sans se rendre compte qu'ils ne pourraient rien faire de pire. D'autres enfin veulent simplement avoir des médicaments – qui ont toujours une « valeur marchande » en prison – en réserve pour les « mauvais jours ».

Quand les détenus veulent cacher des comprimés pour en « faire des provisions », ils ont recours à diverses astuces pour déjouer une surveillance approximative. Cela va des tours de passe-passe, qui peuvent tromper le personnel médical qui ne connaît pas ces pratiques, au vieux truc consistant à créer une diversion pour pouvoir dissimuler les comprimés convoités ou les faire passer en d'autres mains, tout en faisant semblant de les avoir avalés.

Le personnel médical qui supervise le traitement antituberculeux doit en être conscient et assurer une vigilance permanente. L'expérience a montré qu'il est préférable que deux membres du personnel médical surveillent la prise de médicaments. De plus, en présence de détenus particulièrement indisciplinés, il peut être nécessaire de redoubler d'attention et de prendre des mesures de précaution supplémentaires, comme inspecter directement la bouche du détenu après que le comprimé a (soi-disant) été avalé. Faire parler le patient après qu'il a avalé ses comprimés à l'aide d'un verre d'eau est un autre moyen de s'assurer de l'observance effective.

Les comprimés associant deux principes actifs, ou plus, réduisent le nombre de comprimés à prendre, ce qui facilite la surveillance. Pour des raisons peu claires, il semble cependant que la plupart des détenus préfèrent les comprimés ne comprenant qu'un seul principe actif.

Il arrive aussi que les détenus décident d'arrêter leur traitement pour d'autres motifs, par exemple en raison de ses nombreux effets secondaires. Plutôt que de déclarer ouvertement qu'ils ont décidé d'interrompre le traitement, dans beaucoup de cas, ils cessent tout simplement de prendre leurs comprimés.

Quoi qu'il en soit, il est impératif que les médicaments antituberculeux soient administrés dans le cadre d'un traitement sous observation directe (TOD). En prison, une surveillance stricte et individuelle de la prise de médicaments est absolument nécessaire. L'observance ne doit jamais être considérée comme allant de soi en milieu carcéral.

En milieu carcéral, le traitement doit être administré sous observation directe.

Il a été mentionné précédemment dans ce cours qu'il est nécessaire, dans le cadre d'un traitement antituberculeux, d'observer le patient pendant qu'il avale ses comprimés, tout en se montrant attentif à ses besoins. En prison, cette surveillance doit être assurée avec tact mais aussi avec **fermeté**, son efficacité étant la première priorité. Tous les détenus n'essayeront pas de tromper le personnel médical, mais certains le feront, et si le personnel n'est pas attentif, beaucoup réussiront.

S'il est essentiel de suivre le traitement jusqu'à son terme en cas de tuberculose ordinaire, cela l'est d'autant plus en cas de TB-MR. On entend parfois dire que les détenus dont la vie est menacée par la maladie sont plus disciplinés et plus respectueux de leur traitement. Cela peut être vrai pour beaucoup de détenus atteints de TB-MR, mais la réalité de la vie en milieu carcéral crée des situations qui font que cette tendance est loin d'être systématique. Il arrive que même des détenus atteints de TB-MR et habitués à subir la violence et la coercition de leurs pairs décident de vendre leurs « nouveaux » médicaments (de deuxième ligne) pour l'une ou l'autre des raisons évoquées.

Enfin, il faut garder à l'esprit que de nombreux détenus souffrant de TB-MR ont déjà suivi plusieurs traitements DOTS (de première ligne) et subi les effets secondaires des différents médicaments. Les détenus affichent un taux beaucoup plus élevé de problèmes de foie, notamment d'hépatite B et C, que la population en général. Ils hésiteront donc peut-être davantage à s'exposer aux nouveaux effets secondaires, sans doute plus importants, d'un traitement de deuxième ligne nettement plus long, et essaieront d'éviter de prendre leurs médicaments.

En prison plus qu'à l'extérieur, une surveillance inadéquate du traitement peut entraîner une prise irrégulière des médicaments, favorisant l'émergence de bacilles pharmacorésistants.

4.2.2. « Triche aux expectorations »

La prise en charge de la tuberculose en milieu carcéral présente un autre piège, qui a été observé sur tous les continents et que l'on peut qualifier de « triche aux expectorations ». Il désigne la pratique consistant à substituer ses expectorations (généralement positives aux BAAR) avec celles d'un autre détenu. Cette pratique peut avoir pour but d'intégrer un programme de lutte contre la tuberculose, même si le détenu concerné n'est pas atteint de la maladie. Le plus souvent, elle est utilisée par des patients qui arrivent à la fin de leur traitement et qui veulent à tout prix rester dans le programme.

Pour comprendre ce phénomène, il faut savoir que les conditions de vie dans les prisons des pays en développement à forte charge de tuberculose sont souvent mauvaises, voire extrêmement mauvaises. Dans ces établissements, l'attrait exercé par l'hôpital de la prison – et en particulier par le programme antituberculeux –, aussi sinistre soit-il par rapport aux standards habituels, peut être très fort. La vie à l'hôpital de la prison peut paraître « somptueuse », les détenus sous traitement antituberculeux bénéficiant d'une **meilleure nourriture** que les autres. En outre, ils ne sont pas obligés de **travailler** et la **sécurité est souvent moins stricte**. Les conditions de vie sont donc meilleures, et les patients reçoivent des « **médicaments gratuitement** ». Enfin, une fois la première phase du traitement terminée, les visites familiales peuvent constituer un « luxe » supplémentaire.

Pour toutes ces raisons, les détenus sous traitement antituberculeux – qu'ils le respectent ou non – peuvent être prêts à tout pour rester à l'hôpital de la prison une fois leur traitement terminé. Ce qui explique qu'ils essaient de « falsifier » les résultats de leurs frottis d'expectoration. À cet effet, ils se procurent un échantillon d'expectoration auprès d'un nouvel arrivé dont les frottis sont positifs aux BAAR et tentent de le faire passer pour le leur (qui aurait été très probablement négatif). Si la « triche aux expectorations » n'est pas repérée, le détenu continuera de suivre le programme et de bénéficier des avantages perçus de l'hôpital de la prison, au lieu d'être renvoyé parmi les autres détenus.

Un régime alimentaire approprié est essentiel pour le traitement de la tuberculose. Les programmes de lutte contre la tuberculose devraient prévoir des aliments hautement énergétiques et des protéines supplémentaires. Une ration alimentaire adéquate n'est pas seulement nourrissante, mais aide aussi les patients à ingérer les nombreux comprimés qu'ils doivent prendre. En prison, les rations alimentaires sont souvent inadéquates et la préparation de la nourriture peut s'avérer très insatisfai-

sante. Les détenus du monde entier se plaignent, à tort ou à raison, de la nourriture qu'ils reçoivent. Le sujet de la nourriture acquiert parfois une importance énorme. Le vol de nourriture en prison peut entraîner de graves représailles entre détenus, voire la mort. Il est donc facile de comprendre pourquoi l'attrait exercé par la nourriture de l'hôpital peut être l'un des facteurs incitant certains détenus à tenter de rester dans le programme antituberculeux.

Évidemment, la décision de déclarer un patient guéri (ou non) ne repose jamais uniquement sur les analyses de laboratoire, mais aussi sur l'évolution de l'état de santé du patient. Cela dit, dans les prisons, le suivi médical est moins rigoureux que dans un hôpital civil, ce qui fait que des analyses de laboratoire « falsifiées » risquent d'influencer de façon erronée certaines décisions cliniques. Les tricheurs ont recours à divers moyens pour falsifier leurs résultats. Le plus vieux subterfuge consiste bien sûr à envoyer un nouveau venu fournir l'échantillon d'expectoration à la place du patient qui arrive en fin de traitement. Cette ruse peut sembler plutôt grossière, mais les prisons sont souvent très désorganisées, et les détenus fûtés profiteront des changements de personnel pour tenter de duper leur monde. Ce problème peut être résolu en conservant, par exemple, une photo de chaque détenu dans les dossiers médicaux.

Un autre subterfuge couramment utilisé pour tromper le système consiste à se présenter avec le crachat d'une autre personne (positive) dans la bouche, caché sous la langue, et de produire l'échantillon dans le récipient comme s'il s'agissait du sien. Ces tentatives peuvent être facilement déjouées en obligeant les détenus non seulement à se laver les mains (une autre cachette possible), mais également à se rincer soigneusement la bouche avant de fournir les expectorations.

*Certains détenus qui ne sont pas atteints de tuberculose « trichent » pour **INTÉGRER** un programme antituberculeux en fournissant un échantillon d'expectoration positif obtenu auprès de quelqu'un d'autre, car le programme est perçu comme avantageux. D'autres, qui sont guéris, ont recours au même subterfuge pour **RESTER** dans le programme et continuer de bénéficier de ses avantages, perçus et réels.*

QUESTION

Essayez d'imaginer comment les détenus peuvent s'y prendre pour essayer de tromper le système en fournissant les échantillons d'expectoration de quelqu'un d'autre à la place des leurs.

RÉPONSE

Voici quelques exemples illustrant les moyens utilisés par les détenus pour « tricher » lors de la collecte des expectorations. Ils sont tirés de programmes de lutte contre la tuberculose de pays d'Amérique latine, de l'ex-Union soviétique, d'Europe et d'Asie. (Ce ne sont là que quelques exemples : les détenus peuvent faire preuve de grande imagination !)

- Dissimuler dans sa bouche un échantillon d'expectoration d'un détenu qui vient d'être admis à l'hôpital et dont on sait qu'il est positif aux BAAR, et simuler de manière aussi convaincante que possible le processus de production du crachat.
- Dissimuler un échantillon d'expectoration positif dans sa main, ou entre l'index et le majeur serrés dans la main.
- Essayer d'introduire subrepticement une petite seringue contenant un échantillon d'expectoration positif et injecter discrètement son contenu dans le récipient prévu à cet effet.
- Dissimuler un échantillon d'expectoration positif dans l'espace ménagé dans une cigarette débarrassée de son filtre, qui sera fumée l'air de rien, en aspirant l'échantillon avant la collecte, et après s'être rincé la bouche comme requis.
- Un détenu a utilisé une dent creuse pour dissimuler un échantillon d'expectoration positif. Il lui a été relativement aisé de couvrir la dent en question avec sa langue au moment du rinçage de la bouche, rendant ainsi l'opération inefficace. Il a fini par être démasqué par un agent de santé très attentif qui surveillait directement la collecte.

f. Il arrive même que des échantillons d'expectoration positifs « séchés » fassent l'objet d'un négoce à l'intérieur des prisons. (Dans certains établissements, la production de cette marchandise peut devenir une véritable petite industrie.) Une fois séché, l'échantillon est dissimulé sous les ongles et habilement déposé dans le récipient. Les expectorations séchées s'agglutinent toutefois facilement et sont détectées par les laboratoires.

4.2.3. Tuberculose : éducation sanitaire dans les prisons

Les administrations pénitentiaires doivent comprendre qu'il leur incombe d'assurer le contrôle de l'hygiène dans les prisons et qu'elles doivent protéger la santé de leur personnel médical et de sécurité. Très souvent, les administrations considèrent que la prise en charge de la tuberculose est une question purement médicale et s'en remettent totalement à leur personnel médical.

Les gardiens jouent un rôle crucial dans le dépistage des cas suspects et leur orientation vers les services médicaux. Ils doivent en outre comprendre que le meilleur moyen de se protéger est d'aider les détenus présentant des symptômes de tuberculose à se faire rapidement diagnostiquer et traiter. Les gardiens doivent aussi être conscients des dangers de l'automédication et ne pas laisser entrer dans les établissements des médicaments antituberculeux non prescrits.

Lorsque les détenus sont incarcérés pour la première fois, les informations sur la santé ne sont pas leur principale préoccupation. Ils sont stressés, veulent voir leur avocat, ont des préoccupations d'ordre familial et sans doute beaucoup d'autres soucis encore. La fourniture d'informations sur la tuberculose doit s'inscrire dans le cadre des procédures médicales déjà en place, comme les contrôles médicaux, mais elle ne doit pas nécessairement avoir lieu à l'admission. Il est fondamental que le personnel médical fournisse aux détenus des informations correctes sur la tuberculose, ainsi que des explications claires, dans un langage simple, sur les premiers signes et symptômes de la maladie. On leur indiquera également les services de diagnostic et de traitement disponibles dans la prison. Les détenus devraient en outre recevoir une brochure simple présentant les aspects essentiels de la tuberculose et les services de santé auxquels ils peuvent faire appel.

Des affiches comportant des informations essentielles sur la transmission de la tuberculose, l'hygiène respiratoire (toux et expectorations), l'importance de l'aération et de la lumière du soleil, ainsi que les premiers signes et symptômes de la maladie, devraient être placées dans les principales zones communes. Le matériel d'information peut par exemple être élaboré et produit avec l'aide d'ONG actives à l'extérieur, contribuant ainsi à accroître la crédibilité de telles initiatives. Il est également possible d'imaginer des moyens novateurs de relayer les informations : pièces de théâtre, vidéos, etc., de préférence toujours de manière participative. Les détenus doués pour le dessin peuvent être encouragés à réaliser des illustrations pour les brochures, les affiches et le matériel éducatif sur la santé. Mettre en place une éducation par les pairs est plus difficilement imaginable en milieu carcéral. En raison des hiérarchies internes, tous les détenus ne sont pas respectés par les autres. Dans certains établissements, les détenus qui se comportent bien et contribuent à l'élaboration du matériel d'éducation par les pairs peuvent même bénéficier de « bons points » en vue d'une éventuelle remise de peine.

Le problème de tout programme d'éducation sanitaire est que certains détenus risquent d'utiliser les informations à mauvais escient, par exemple pour « simuler » des symptômes de tuberculose afin de se faire transférer dans un centre de traitement, ou pour rester à l'hôpital de la prison une fois le traitement terminé. Ces structures, comme indiqué plus haut, offrent souvent de meilleures conditions de vie que les autres quartiers de la prison. Les informations sur la tuberculose destinées aux détenus ne devraient pas fournir de renseignements précis sur le traitement, les médicaments et la posologie, car, dans certains pays, les détenus tenteront de se procurer des médicaments par l'entremise des visites familiales ou en payant les gardiens à des fins d'automédication.

Comme mentionné, de nombreux détenus sont particulièrement doués pour tricher et duper le personnel pénitentiaire. La recherche de nouveaux moyens de tromper le système est devenu un véritable sport. Les programmes d'éducation sanitaire devraient donc être très explicites quant aux dangers d'une interruption du traitement, de la « triche aux expectorations » et d'un traitement irrégulier.

Par le passé, on n'avait affaire qu'à des souches de tuberculose pharmacosensibles. Aujourd'hui, l'émergence des souches multirésistantes et ultrarésistantes complique le traitement et la prise en charge générale de la tuberculose dans les prisons. Les détenus doivent comprendre pourquoi, d'un jour à l'autre, on doit les isoler de leurs codétenus en les plaçant dans des quartiers séparés.

Voici quelques-uns des thèmes qui doivent être expliqués en des termes simples :

- Quelle différence y a-t-il entre la première et la seconde phase du traitement ?
- Que faire si les résultats des frottis d'expectoration sont négatifs mais que le détenu est encore malade ?
- Fin du traitement : informations sur le suivi et un style de vie sain.
- Informations pour les familles et les visiteurs de sujets tuberculeux sur la contagion et les dangers de l'automédication.

4.2.4. Importance des analyses de laboratoire

Les analyses de laboratoire sont cruciales pour l'évaluation des programmes de lutte contre la tuberculose. On comprend facilement comment la « triche aux expectorations » peut compliquer et fausser les analyses de cohorte. En présence de souches multirésistantes, il est évident que les analyses de laboratoire ne remplacent jamais à elles seules les décisions cliniques, et une surveillance des plus rigoureuses doit être de mise afin de prévenir ce type de supercherie. Cependant, le phénomène tout à fait réel et fréquent de la « triche aux expectorations » dans les prisons devrait rappeler à tout le personnel de santé que les détenus peuvent « détourner les règles » et qu'il faut s'attendre à ce qu'ils le fassent. Il est donc impératif de rester vigilant en tout temps et pour toutes les procédures.

La « triche aux expectorations » devrait être un problème moindre pour les cas de TB-MR, car même dans la pire des prisons, il est difficile d'imaginer que les détenus veuillent rester dans le quartier réservé aux cas de TB-MR, qui équivaut plus ou moins à un « couloir de la mort ». Il est malgré tout recommandé de faire preuve d'une vigilance permanente afin de garantir la fiabilité des résultats obtenus.

4.2.5. Cabine de collecte des échantillons d'expectoration dans une prison

Dans les prisons, la collecte des échantillons d'expectoration devrait idéalement toujours se faire à l'air libre. Dans les climats froids, cela peut s'avérer impossible, mais il faudrait que les établissements disposent au moins pour ces procédures d'une zone bien ventilée ou d'une cabine fermée, comme celle présentée ci-contre. Le personnel médical des prisons doit être tenu en permanence au courant des précautions respiratoires à appliquer pour ne pas être contaminé. Le personnel pénitentiaire a la réputation de mal utiliser les équipements de protection respiratoire. Certains employés refusent parfois toute protection, en particulier dans les environnements à forte prévalence de la maladie, prétextant qu'ils sont en contact avec ce genre de patients depuis des années. D'autres utilisent des masques chirurgicaux en papier qui offrent une protection insuffisante. À l'inverse, il arrive fréquemment que le personnel médical utilise des respirateurs adéquats, mais dans des espaces où ils sont inutiles, par exemple dans la cour extérieure d'une prison.

Comme nous l'avons vu, la microscopie directe ne permet pas de différencier les souches sensibles des souches pharmacorésistantes de la tuberculose, ni les bacilles « viables » de ceux « non viables ». Il existe en outre différentes espèces de mycobactéries qui ne peuvent pas être identifiées par une simple coloration de Ziehl-Neelsen. On sait que certains détenus ont remplacé *M. tuberculosis* par *M. smegmatis*, toujours dans le but de « tromper » le laboratoire.



Remarquez que la cabine dispose d'une ouverture sur l'extérieur grâce à une fenêtre, mais qu'elle est fermée côté couloir. Les échantillons d'expectoration peuvent être recueillis en toute sécurité, sans que les détenus doivent sortir dans le froid.



Masques utilisés lors de la collecte des échantillons

En résumé, dans de nombreuses prisons du monde entier, il convient d'adopter des mesures de précaution strictes pour éviter la « triche aux expectorations » : vérifier attentivement l'identité des détenus, obliger les patients à se laver les mains et à se rincer la bouche avant de produire des expectorations, procéder au prélèvement des échantillons sous observation directe, de préférence par deux agents de santé, et ne pas permettre au détenu de fumer une cigarette avant la procédure.

L'expérience a montré qu'une fois guéris, de nombreux détenus tentent de rester dans le programme antituberculeux de façon à pouvoir continuer de bénéficier d'une meilleure nourriture et de meilleures conditions de vie. Il arrive ainsi que des échantillons d'expectoration positifs – « frais » ou « séchés » – fassent l'objet d'un négoce dans les prisons, voire parfois d'un véritable commerce clandestin. C'est pourquoi il est essentiel que tout le personnel affecté aux programmes de lutte contre la tuberculose en milieu carcéral soit conscient de ces pratiques.

Dans les prisons,
le traitement doit
absolument être
administré sous
observation directe.



4.2.6. Autres problèmes : effets secondaires du traitement médical

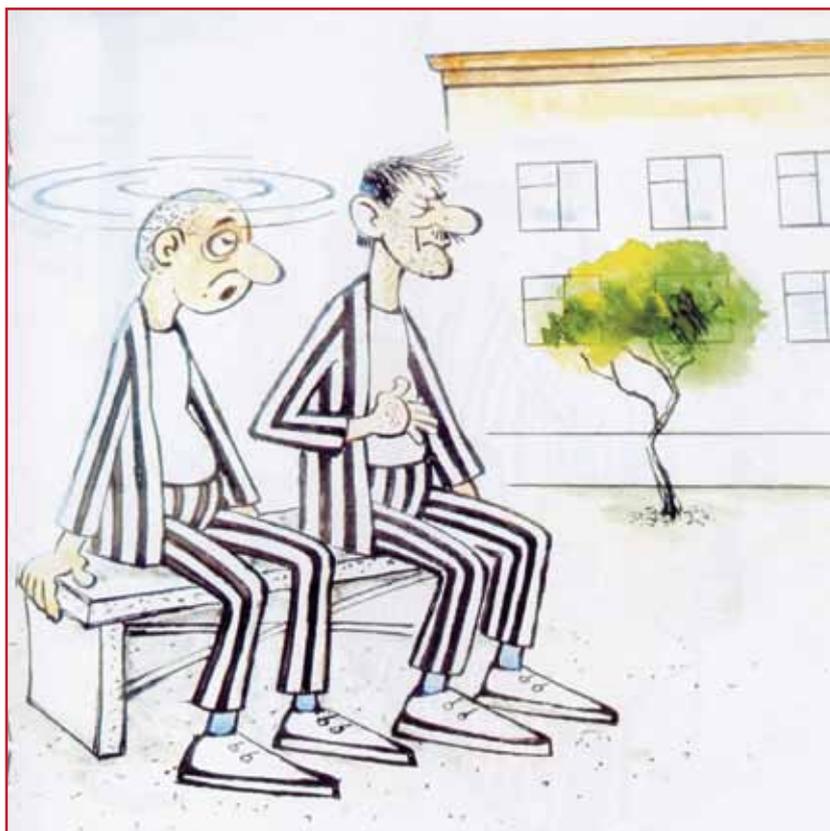
Les effets secondaires des médicaments antituberculeux doivent être clairement expliqués aux détenus sous traitement. Ces explications sont d'autant plus importantes lorsque le patient est atteint de TB-MR et suit un traitement associant des médicaments de première et de deuxième lignes.

Ces effets secondaires découragent parfois les détenus à poursuivre leur traitement. Le personnel médical devrait dès lors leur expliquer, dans des termes qu'ils peuvent comprendre, les différentes réactions qui pourraient survenir et les meilleurs moyens d'y remédier. Il est essentiel que les détenus comprennent la nécessité de reprendre leur traitement. Le personnel médical ne devrait pas s'imaginer que les explications sommaires données une fois seront suffisantes à convaincre des patients qui sont souvent difficiles et ont tendance à se méfier de tout le personnel pénitentiaire, qu'ils considèrent comme « travaillant pour le système carcéral ».

L'affiche sur la tuberculose ci-après, réalisée spécialement à l'intention des détenus, explique en image comment les effets secondaires se manifestent et disparaissent, ainsi que la nécessité de reprendre et mener à bien le traitement.

4.2.7. Effets secondaires du traitement

Les effets secondaires doivent être dûment expliqués aux patients, dans un langage simple qu'ils peuvent comprendre. Il est essentiel que les agents de santé soient formés dans ce domaine, si l'on ne veut pas que les détenus arrêtent tout simplement de prendre leurs médicaments – sans nécessairement en informer le personnel médical.



Certains effets secondaires, comme des éruptions cutanées, surviennent couramment, mais finissent par disparaître, et le traitement devrait alors être repris. Il est primordial que les détenus soient informés des effets secondaires possibles.

Illustration : CICR Azerbaïdjan

4.3. PROBLÈMES MÉDICAUX SPÉCIFIQUES (TB-MR ET VIH) RENCONTRÉS DANS LES PRISONS

Le suivi et la prise en charge des effets secondaires des médicaments sont essentiels pour garantir l'observance adéquate du traitement. Les patients indisciplinés sont le plus souvent des détenus qui sont désabusés ou cyniques vis-à-vis de leur traitement, et qui n'attendent souvent plus grand-chose de la vie. Comme relevé plus haut, les détenus sont souvent indifférents aux efforts de sensibilisation concernant les effets sur la santé publique d'un traitement irrégulier, et sont accaparés par les préoccupations immédiates liées à leur incarcération.

Si les termes de « résistance primaire » et « résistance acquise » ont été abandonnés au profit des notions de « nouveaux cas » et de « patients avec des antécédents de traitement », dans les prisons cette nuance est parfois très difficile à déterminer. C'est en particulier le cas dans les pays à forte charge de tuberculose, où il est souvent impossible de distinguer les nouveaux cas des autres. Le plus souvent, les détenus arrivent en prison sans dossier médical. Ils peuvent mentir aux questions qu'on leur pose, en fonction de ce qu'ils estiment être alors dans leur « meilleur intérêt ». Un détenu peut ainsi prétendre être un « nouveau cas », bien que ce ne soit pas nécessairement vrai. Dans ces pays, certains programmes de lutte contre la tuberculose considèrent que tout patient a suivi une forme ou une autre de traitement antituberculeux.

L'expression « résistance acquise », selon l'ancienne terminologie, peut avoir une connotation particulièrement sinistre dans les pays fortement touchés par la tuberculose. L'administration d'un schéma thérapeutique standardisé de première ligne à un patient qui est déjà résistant à un ou deux médicaments (sans être nécessairement atteint de TB-MR) peut entraîner une augmentation de la résistance. Ce phénomène a été observé dans le cadre des programmes antituberculeux menés dans certaines prisons des pays de l'ex-Union soviétique, et est actuellement un sujet de grave préoccupation ^[15].

C'est pourquoi un test de dépistage de la TB-MR peut effectivement être recommandé au moment de l'incarcération, même pour les soi-disant « nouveaux cas », dans les pays où la prévalence de la tuberculose et de la TB-MR est élevée.

Certaines complications médicales sont beaucoup plus courantes parmi les détenus que dans la population en général. Des affections concomitantes, comme les pathologies hépatiques, sont fréquentes dans les prisons, du fait notamment du grand nombre de consommateurs de drogues injectables et du taux élevé d'hépatites (en particulier B et C) parmi la population carcérale. La toxicomanie et l'alcoolisme sont aussi très répandus chez les détenus.

- Les circonstances qui favorisent la propagation de la tuberculose en prison peuvent également entraîner l'apparition de formes résistantes de la maladie, dont la TB-MR.
- Lors de leur incarcération, il arrive que les détenus soient porteurs de souches pharmacorésistantes, en particulier s'ils ont déjà séjourné en prison ou dans des structures où sont menés des programmes civils mal supervisés. C'est un problème majeur, notamment dans de nombreux pays de l'ex-Union soviétique.
- Problèmes médicaux spécifiques auxquels se heurte le traitement de la TB-MR en milieu carcéral :
 - * durée extrêmement longue du traitement (24 mois) ;
 - * importance des effets secondaires des médicaments de deuxième ligne ;
 - * programme de suivi beaucoup plus exigeant ;
 - * nécessité de procéder à des antibiogrammes – plus difficiles à réaliser pour les médicaments de deuxième ligne ;
 - * nécessité de nouer des liens encore plus étroits avec les programmes civils [2], [9], [11].

4.3.1. VIH

Nous avons déjà expliqué dans les chapitres précédents la charge supplémentaire que représente le VIH en association avec la tuberculose et la TB-MR. La situation relative au VIH et au sida dans les prisons varie fortement d'un pays à l'autre. La consommation de drogues injectables peut être un facteur déterminant dans certains, alors que ce problème n'aura pratiquement aucune incidence dans d'autres. Les relations sexuelles entre hommes sont souvent taboues, illégales ou sévèrement sanctionnées, voire les trois à la fois, dans les prisons de certains pays. Dans d'autres, on trouve au contraire des programmes d'échange de seringues et d'aiguilles et de distribution de préservatifs. Les conditions de vie en prison favorisent la transmission du VIH [14]. De ce fait, elles peuvent également être propices à la transmission directe et indirecte de la tuberculose. Une forte prévalence du VIH compliquera la prise en charge de la tuberculose, et en particulier le traitement de la TB-MR [17].

Facteurs d'infection par le VIH en prison :

- **consommation de drogues injectables**
- **relations sexuelles entre hommes**
- **tatouages**

Dans les prisons comme à l'extérieur, tous les détenus séropositifs présentant des signes et des symptômes de tuberculose devraient être soumis à des tests de dépistage de la tuberculose et éventuellement de la TB-MR.

Les détenus présentant des symptômes de maladies respiratoires, mais dont les frottis d'expectoration sont systématiquement négatifs, risquent d'être séropositifs. Ils devraient donc être orientés vers un service de conseil et de dépistage du VIH. D'un autre côté, ces détenus pourraient aussi être atteints d'une autre affection pulmonaire. Paradoxalement, ces détenus symptomatiques à frottis négatifs sont souvent placés sous traitement antituberculeux (de première ligne) sans qu'un diagnostic clair de tuberculose n'ait été posé ! La logique voudrait donc qu'on leur administre un traitement empirique comprenant un antibiotique à large spectre qui n'agisse pas contre la tuberculose, afin de ne pas gaspiller les médicaments antituberculeux.

Les cas de tuberculose extrapulmonaire, beaucoup plus nombreux en prison depuis l'apparition du VIH, sont parfois difficiles à identifier dans les établissements dépourvus de fonds et d'équipements suffisants pour permettre des analyses complètes, ce qui peut donner lieu à la prescription de médicaments antituberculeux à mauvais escient. Ou à l'inverse, à un diagnostic erroné de tuberculose extrapulmonaire.

Toute recommandation relative aux spécificités du traitement de la TB-MR en association avec un traitement antirétroviral (TAR) en milieu carcéral serait prématurée, puisque ces « doubles traitements » ne sont pas encore très répandus dans les pays à forte charge de tuberculose. Le TAR fait encore figure d'exception dans la plupart des systèmes pénitentiaires affichant une prévalence élevée de tuberculose et de TB-MR. Cela dit, les nombreuses précautions recommandées pour le traitement de la tuberculose et de la TB-MR, visant à garantir la fiabilité des résultats et l'observance du traitement complet, sont tout aussi pertinentes – sinon plus – s'agissant du VIH.

Selon le schéma thérapeutique administré, même de brèves interruptions du traitement contre le VIH peuvent provoquer l'apparition de souches résistantes. Comme nous l'avons vu, les détenus sont souvent des patients récalcitrants et indisciplinés, prêts à « tromper le système » pour profiter de tout bénéfice personnel perçu. Cette attitude peut avoir des effets désastreux lorsque les traitements contre le VIH sont pris avec désinvolture. Il est recommandé de prendre soigneusement en compte tous les facteurs, et en particulier de s'assurer de la présence de personnel médical fiable, compétent et hautement qualifié, connaissant bien le milieu carcéral et l'univers des détenus, avant d'entreprendre de combiner le traitement de la TB-MR avec celui du VIH en prison. Les problèmes d'observance liés au grand nombre de comprimés que suppose le traitement de la tuberculose (sans parler de la TB-MR) seront exacerbés par l'ajout d'un TAR. De plus, les effets secondaires du traitement contre le VIH, conjugués à ceux des médicaments antituberculeux, peuvent poser des problèmes complexes qui requièrent une prise en charge attentive et compétente. Malheureusement, dans de nombreux pays, le personnel médical des prisons ne reçoit que peu ou pas de formation dans ce domaine.

Avant d'administrer un TAR à des détenus, il convient de peser soigneusement les risques et les bénéfices.

4.4. PROBLÈMES SOCIAUX RELATIFS À LA SANTÉ DANS LES PRISONS ET À L'ATTRIBUTION DES RESSOURCES

Les prisons figurent souvent tout en bas de la liste des priorités budgétaires des États, si tant est qu'elles y figurent. Comme indiqué plus haut, les prisons ne sont souvent pas considérées comme des priorités en matière de santé, mais plutôt comme un fardeau supplémentaire dont personne, et surtout par les ministères de la Santé, ne souhaite assumer la responsabilité.

Pour lutter contre la tuberculose et la TB-MR, il va sans dire que la première priorité consiste à obtenir l'engagement politique des autorités et un financement durable. Les PNT, qui ont longtemps été tenus à l'écart des prisons ou ne s'y sont pas intéressés, se rendent finalement compte qu'ils **ne peuvent tout simplement plus** négliger les prisons s'ils veulent sérieusement maîtriser le fléau de la tuberculose. Il apparaît évident aujourd'hui que traiter la TB-MR dans la population en général sans s'attaquer aux réservoirs de TB-MR que sont les prisons est une approche inefficace et contraire à l'éthique.

5. CONCLUSION

Les pièges relatifs à la prise en charge de la tuberculose en milieu carcéral sont nombreux. Il est essentiel que le personnel médical des prisons les connaisse si l'on veut garantir un traitement adéquat de la maladie et prévenir l'apparition de bacilles pharmacorésistants ^[16]. Les difficultés sont encore plus importantes lorsqu'il s'agit de traiter la TB-MR. L'expérience a montré que les spécialistes de la lutte antituberculeuse qui n'ont jamais travaillé dans des prisons ne se rendent tout simplement pas compte des nombreuses difficultés qui leur sont propres. C'est la raison pour laquelle nous avons consacré un chapitre spécifique à la tuberculose en milieu carcéral.

Avant de se lancer dans la prise en charge de la TB-MR en milieu carcéral, il faut que toutes les parties concernées s'entendent sur les moyens à déployer dans le cadre de la stratégie DOTS et de ses composantes supplémentaires. La volonté et l'engagement politiques sont aussi essentiels, sinon plus, dans les prisons que dans le monde extérieur. La formation et l'encadrement du personnel médical, ainsi que le suivi rigoureux de tous les aspects du traitement de la TB-MR et de la prise en charge des cas, sont particulièrement complexes en milieu carcéral. Dans un programme de traitement de la TB-MR, il faut tout mettre en œuvre pour faire en sorte que les traitements ne soient pas interrompus ou suivis de manière irrégulière en raison de dysfonctionnements du système médical pénitentiaire ou d'un manque de connaissances du personnel médical.

Une étroite coordination avec les PNT civils et un soutien social ciblé devraient contribuer à ce que tous les détenus qui quittent la prison avant la fin de leur traitement bénéficient d'une assistance appropriée leur permettant de mener à terme leur traitement ainsi que d'un suivi post-thérapeutique. Cela vaut pour la tuberculose en général, mais à **plus forte raison encore pour les formes résistantes de tuberculose et pour la TB-MR.**



1. Sur la base de ce que vous avez appris, lesquelles de ces affirmations sont vraies concernant la tuberculose dans les prisons ?

- a) Les détenus sont fortement exposés à de nombreuses maladies. La prévalence de la tuberculose en prison est plus élevée qu'à l'extérieur.
- b) Les prisons sont propices aux épidémies de tuberculose car elles sont souvent surpeuplées.
- c) Les détenus peuvent se protéger dans une certaine mesure contre la tuberculose en passant le plus de temps possible à l'air libre dans la cour extérieure.
- d) Les prisons peuvent réduire le risque de tuberculose en assurant une aération adéquate à l'aide de grandes fenêtres.
- e) Les détenus que l'on soupçonne d'être atteints de tuberculose à leur admission devraient être placés à l'écart des autres.
- f) Les détenus qui suivent un traitement antituberculeux ne devraient pas être autorisés à voir leur famille, afin d'éviter toute contagion.

2. Les prisons sont avant tout des lieux d'enfermement. Dans de nombreux pays, elles sont cependant considérées comme un moyen de maintenir « à l'écart de la société » les personnes des couches sociales défavorisées, les marginaux, les groupes sociaux à problèmes. Dire que certains pays « se débarrassent » ainsi de ces individus ne serait certes pas politiquement correct, mais hélas pas non plus très loin de la vérité. Ce phénomène est d'autant plus inquiétant dans les pays à forte charge de tuberculose. Quelles sont ses incidences sur la prévalence de la tuberculose dans les prisons ?

- a) Les détenus sont issus de groupes marginaux qui ne se préoccupent pas de leur santé, ou ne savent rien des questions de santé, ou n'ont pas les moyens de s'en occuper.
- b) La consommation de drogues illégales est un problème majeur dans la société en général. Il n'est donc pas surprenant qu'elle crée des problèmes de santé dans les prisons, en favorisant la transmission du VIH et en aggravant la situation relative à la tuberculose.
- c) La surpopulation carcérale est liée à l'augmentation de la criminalité et peut avoir un impact négatif sur la santé des détenus, mais elle ne peut être résolue qu'en construisant de nouvelles prisons.
- d) Les détenus exigent beaucoup d'attention. Si les traitements antituberculeux étaient davantage respectés, il y aurait moins de problèmes, et on ne verrait pas émerger la TB-MR.

3. Pour quelles raisons est-il important de pouvoir diagnostiquer rapidement la tuberculose chez les détenus ? (Choisir une ou plusieurs réponses)

- a) Ils peuvent ainsi être séparés des autres jusqu'à ce qu'il soit possible de les soigner.
- b) Les détenus atteints de tuberculose pulmonaire sont contagieux et représentent un risque pour les autres dans un environnement souvent surpeuplé.
- c) Les détenus atteints de tuberculose pulmonaire active risquent de vouloir « vendre » leurs expectorations aux détenus qui ne sont pas atteints, mais qui veulent pouvoir bénéficier de soins médicaux.
- d) Les détenus atteints de tuberculose pulmonaire qui ne sont pas traités par le service médical de la prison n'ont pas d'autre possibilité d'obtenir un traitement.

4. Un détenu envoyé en cellule disciplinaire pour mauvais comportement ne reçoit plus son traitement antituberculeux (première phase). Que devrait faire dans ce cas le personnel médical de la prison ?

- a) Insister pour que le patient puisse immédiatement regagner l'hôpital de la prison, afin de continuer à suivre le traitement comme il se doit.
- b) Confier le traitement aux gardiens du quartier disciplinaire, en veillant à leur fournir des explications sur quels médicaments devront être pris à quel moment, afin qu'ils puissent administrer le traitement au détenu.
- c) Demander au directeur de la prison que le détenu puni puisse recevoir personnellement les médicaments à prendre pendant la durée de sa sanction. Le personnel médical lui a déjà expliqué comment les prendre.
- d) Faire en sorte qu'un membre du service médical se rende chaque jour dans le quartier disciplinaire afin de remettre les médicaments au gardien responsable, qui les donnera ensuite au détenu.
- e) N'importe laquelle des solutions proposées ci-dessus pourrait convenir.
- f) Aucune des solutions proposées ne convient.

5. Les patients atteints de formes résistantes de tuberculose, et en particulier de TB-MR, devraient-ils être traités en prison s'il n'est pas certain qu'ils puissent mener le traitement (beaucoup plus long) à terme une fois libérés ? Y a-t-il un risque qu'ils quittent la prison (après avoir purgé leur peine ou en cas d'amnistie) avant d'avoir achevé leur traitement ?

RÉPONSES

1.

a) Généralement vrai. Les détenus sont souvent issus des couches les plus pauvres de la société et déjà en mauvaise santé lorsqu'ils entrent en prison.

b) Possible, mais la surpopulation n'est pas à elle seule la cause de la tuberculose. En pratiquant un test de dépistage à l'admission pour repérer les cas de tuberculose et en les séparant des autres détenus afin d'entamer un traitement dès que possible, on évitera qu'ils infectent les autres détenus qui vivent dans la même cellule surpeuplée.

c) Seulement pendant la journée ! Généralement à la tombée de la nuit, et parfois bien avant, les détenus sont enfermés. En général, ils passent ainsi 8 à 12 heures, sinon plus, enfermés dans leur cellule, parfois surpeuplée et mal aérée. Le risque de transmission de la tuberculose (et de toute autre maladie à transmission aérogène) est donc élevé. Par ailleurs, les détenus ne bénéficient pas toujours d'un régime leur permettant de sortir à l'air libre durant la journée. Dans certains pays, ils ne sont autorisés à passer qu'une heure par jour dans une cour extérieure – et pas nécessairement tous les jours. Le climat doit également être pris en compte. En hiver, dans les pays froids, il arrive que les détenus ne puissent pas sortir pendant des mois (et pas nécessairement parce que les gardiens ne les autorisent pas. Dans de nombreux pays aux hivers froids, il est compréhensible que les détenus eux-mêmes ne veuillent pas sortir par des températures négatives.)

d) Vrai, mais là encore, principalement dans les climats chauds. Comme pour c), l'aération des cellules est souvent réduite au minimum durant les hivers froids. Lorsqu'aucun système ne permet d'ouvrir et fermer facilement les fenêtres des cellules, les détenus n'hésitent pas à utiliser des couvertures, des sacs en plastique ou d'autres moyens pour boucher toutes les ouvertures et éviter les courants d'air – empêchant ainsi une aération convenable.

Dans les climats froids, il arrive que les fenêtres soient hermétiquement obstruées à l'aide de divers objets, empêchant du même coup la lumière du soleil de pénétrer dans les cellules. Dans l'idéal, les prisons devraient disposer d'un système qui, tout en garantissant la sécurité, permet d'ouvrir les fenêtres pour aérer et de les refermer pour conserver la chaleur.

e) Cela dépend du système pénitentiaire. Si les services médicaux peuvent assurer un dépistage adéquat à l'admission, et que le dépistage passif de l'ensemble des détenus par des consultations médicales est lui aussi efficace, alors, en théorie, la ségrégation des patients contagieux peut être limitée au strict minimum – les 3-4 premières semaines par exemple, si l'évolution clinique est satisfaisante. Dans la pratique, la plupart des systèmes pénitentiaires où la tuberculose constitue un grave problème isolent les détenus pendant toute la phase initiale du traitement DOTs à base de médicaments de première ligne (par ex. 2 mois avec un schéma thérapeutique de catégorie I).

Cependant, dans les pays à forte charge de tuberculose, les prisons ne sont souvent pas aussi bien organisées. De plus, le risque d'échec thérapeutique est plus élevé, en raison des résistances primaires ou acquises. Par conséquent, les patients devraient être séparés des autres durant la phase initiale du traitement jusqu'à ce que les analyses de laboratoire et les examens médicaux démontrent qu'ils ne sont plus contagieux.

Séparé ne veut pas dire « placé en isolement ». Les raisons médicales, aussi solides soient-elles, ne devraient jamais être une excuse pour placer les détenus tuberculeux en isolement. Les prisons devraient prévoir des quartiers réservés aux patients pendant la phase initiale de leur traitement, soit dans l'hôpital de la prison s'il y en a un, soit dans des structures distinctes. Mais cette mesure peut s'avérer difficile à mettre en pratique dans les prisons déjà fortement surpeuplées. La priorité devrait toujours être de repérer les détenus qui présentent des symptômes respiratoires et de les soumettre à des tests de dépistage de la tuberculose, de façon à pouvoir placer sous traitement dès que possible les cas confirmés de tuberculose pulmonaire. Comme les détenus auront déjà eu des contacts étroits avec d'autres détenus, souvent pendant de longues périodes, il sera nécessaire de repérer ces contacts, qui risquent d'avoir également contracté la maladie et d'être contagieux.

f) Les visites familiales varient selon les systèmes pénitentiaires et les pays. Comme relevé précédemment, durant la phase initiale du traitement, il peut paraître évident d'éviter tout contact direct entre un détenu susceptible d'être encore contagieux et les membres de sa famille (d'autant plus s'il s'agit d'un échec thérapeutique confirmé). Dans les prisons des pays développés, on peut facilement remédier à cette situation en mettant en place des systèmes permettant une communication visuelle et orale, tout en prévenant la transmission des bacilles, par exemple par écrans et téléphones interposés. Certains pays autorisent les visites durant la seconde phase du traitement, à condition que les visiteurs et les détenus portent des masques de protection comme mesure de précaution (que le patient soit encore contagieux ou non).

La pratique a cependant montré que dans bon nombre de prisons du monde entier, les visites ne font l'objet d'aucun contrôle, et les familles peuvent entrer en contact direct avec des sujets tuberculeux sous traitement, même durant la phase initiale. Dans certains cas, les visites sont autorisées même dans les quartiers réservés aux patients atteints de TB-MR, ou du moins ne sont pas interdites. Cela peut simplement faire partie des réalités de la vie carcérale, et les professionnels de la santé doivent en être conscients, de façon à en tenir compte dans leur manière de gérer les problèmes de santé tels que la tuberculose et la TB-MR.

2.

a) Cette affirmation est hélas souvent vraie, dans les pays en développement comme dans les pays développés. Un aspect positif est que la prison offre parfois une occasion unique de sensibiliser les détenus à des questions de santé vitales, comme la tuberculose, le VIH et le sida. S'il arrive bien sûr que certains ne soient pas intéressés par ces informations et essaient toujours de tromper le système, nombreux sont ceux qui veulent en savoir davantage sur la santé et qui tireront profit de ces connaissances acquises.

b) Absolument vrai. Les problèmes de drogue diffèrent d'un pays à l'autre. La consommation de drogues injectables est le principal facteur de risque de transmission du VIH. Dans certains pays, les détenus consomment des drogues en les fumant plutôt qu'en se les injectant. Or cela peut aussi accroître le risque d'infection par des maladies sexuellement transmissibles, et donc par le VIH, car lorsqu'ils sont dans un état second, les détenus risquent d'oublier les mesures de précaution habituelles (préservatifs) et d'avoir des relations sexuelles non protégées. La question des relations sexuelles dans les prisons est un vaste sujet que nous n'aborderons pas dans le détail ici. Il ne fait aucun doute cependant qu'elles ne sont pas exclusivement de nature homosexuelle, comme le pensent ou voudraient nous le faire croire de nombreuses autorités détentrices. Les relations sexuelles en milieu carcéral sont une question de pouvoir et sont généralement un sujet tabou.

c) La surpopulation est responsable de la transmission de la tuberculose, mais le problème ne peut pas être résolu en construisant de nouvelles prisons. L'expérience a montré que la plupart du temps, les nouvelles prisons sont tout simplement remplies de nouveaux détenus plutôt qu'utilisées pour remédier à la surpopulation dans les établissements existants. Afin de réduire la transmission de la tuberculose, il est nécessaire de s'attaquer au problème sous tous ses aspects. Le plus important est de faire en sorte que les PNT collaborent activement avec le personnel médical de la prison. Il s'agit aussi d'inciter les plus hautes autorités à mettre tout en œuvre afin de réduire la surpopulation, en accélérant par exemple les procédures judiciaires et en introduisant des sanctions autres que les peines de prison.

d) Les détenus demandent effectivement beaucoup d'attention, et il n'y a pas lieu d'être naïf face à leurs demandes parfois irraisonnables. Comme relevé, contracter la tuberculose – ou pire, la TB-MR – ne fait pas partie de la peine de prison. Tous les détenus atteints de tuberculose devraient donc pouvoir bénéficier d'un traitement adéquat, et toutes les mesures nécessaires devraient être prises afin de réduire le risque de transmission de la maladie. Cela dit, il arrive que les détenus ne respectent pas les consignes ou ne coopèrent pas avec le personnel médical et ne suivent pas leur traitement comme ils le devraient.

3.

Les réponses correctes sont b) et c).

Commentaires sur les réponses a) et d) :

a) Les détenus chez qui on a diagnostiqué une tuberculose pulmonaire peuvent être placés dans des quartiers séparés durant les premières semaines (ou toute la première phase) du traitement. Il ne s'agit toutefois pas de les mettre en isolement (dans une cellule prévue à cet effet par exemple). Les détenus qui ont besoin de soins doivent les recevoir le plus rapidement possible afin de réduire le risque de contagion. Comme le traitement suppose une supervision ainsi que d'autres mesures telles qu'un régime nourrissant particulier, les détenus sous traitement sont souvent tenus à l'écart des autres afin d'éviter tout problème, notamment le troc de nourriture, et pouvoir mieux surveiller tous les aspects du traitement.

d) Malheureusement, les détenus peuvent s'approvisionner en médicaments auprès d'autres sources. Il arrive ainsi que les familles les leur procurent, avec les meilleures intentions, lors des visites familiales. L'automédication n'est bien sûr pas autorisée, mais peut passer inaperçue en prison. Elle peut entraîner une interruption du traitement adéquat administré par le service médical et, bien sûr, l'apparition de souches résistantes de *M. tuberculosis*.

4.

La seule réponse correcte est d).

a) Dans la plupart des prisons, ce serait impensable. La discipline varie d'une prison à l'autre et d'un pays à l'autre. Bien qu'il y ait évidemment d'excellentes raisons de ne pas interrompre le traitement antituberculeux d'un détenu, le personnel médical n'est généralement jamais en position de lever une sanction disciplinaire. Ce qui est par ailleurs normal. Si les détenus venaient à considérer que le personnel médical a une influence sur les questions disciplinaires, certains essaieraient d'abuser du système et d'échapper aux sanctions en faisant pression sur ses membres.

b) En principe, les gardiens ne devraient pas administrer le traitement médical aux détenus – seul le personnel médical devrait être habilité à le faire. De plus, l'expérience a montré que dans beaucoup de pays en développement, souvent à forte charge de tuberculose, les gardiens, qui sont généralement mal payés et peu motivés, risquent de ne pas administrer les médicaments aux détenus, ou de ne le faire que moyennant une rétribution quelconque. Ce type de situation doit être évitée à tout prix. Enfin, une « solution » de ce type laisserait le patient sans aucune supervision médicale.

c) Dans les prisons encore plus qu'ailleurs, le traitement antituberculeux doit être pris sous observation directe. Il n'est pas question qu'un détenu reçoive les médicaments, même s'il « sait comment les prendre ». Premièrement, les règlements des prisons interdisent la plupart du temps aux détenus d'être en possession de médicaments. (Entre autres problèmes, il est toujours possible qu'un détenu avale tous les comprimés en une fois et fasse une tentative de suicide – réelle ou non.) Deuxièmement, le traitement antituberculeux ne peut et ne doit pas être confié au patient lui-même.

d) Cette solution pourrait être envisageable dans certains pays, en particulier ceux où l'on dispose de suffisamment de personnel médical ou paramédical – et où les détenus sont peu nombreux. Elle n'est cependant pas imaginable dans la plupart des pays où la tuberculose constitue un réel problème. Même si relativement peu de détenus tuberculeux sont envoyés en

cellule disciplinaire, il peut s'avérer impossible de faire en sorte qu'un membre du personnel se rende chaque jour – voire plusieurs fois par jour, selon le schéma thérapeutique administré – dans les quartiers disciplinaires. Par conséquent, lorsqu'un patient tuberculeux, en particulier durant la première phase du traitement, est envoyé en cellule disciplinaire pour un certain temps, on se retrouve face à un sérieux problème.

Cette question devrait être étudiée à l'avance par le service médical, conjointement avec le directeur de l'établissement. On peut par exemple envisager que la sanction du détenu sous traitement soit reportée jusqu'à la fin du traitement. Sinon, on peut tenter de trouver un arrangement pour faciliter autant que possible l'administration directe du traitement par un membre du personnel médical. Il faut pour cela que le personnel médical puisse accéder aux cellules disciplinaires sans être soumis aux tracasseries et aux contraintes de sécurité qui entravent généralement les mouvements dans ces secteurs. Il est essentiel que la direction de la prison sache pourquoi le traitement antituberculeux ne doit pas être interrompu. L'interruption du traitement n'est pas acceptable et ne fait certainement pas partie de la sanction du détenu. Il arrive aussi que les détenus interrompent leur traitement lorsqu'ils sont transférés d'une prison à une autre, pour des motifs judiciaires, et parfois aussi pour des raisons disciplinaires. (Un détenu qui enfreint le règlement dans une prison où les règles sont « souples » peut, par exemple, être envoyé dans une prison de haute sécurité ou à régime strict.) Si un sujet tuberculeux est transféré vers une autre prison qui ne dispose pas des structures médicales permettant d'administrer et de surveiller le traitement comme il se doit, une interruption sera inévitable, avec les conséquences que l'on sait. Dans de nombreux pays en développement, où la prévalence de la tuberculose est parfois élevée, toutes les prisons ne disposent pas de personnel médical dûment qualifié, et nombre d'entre elles ne sont pas équipées pour prendre en charge des patients tuberculeux de manière adéquate.

5.

Il n'y a pas de réponse simple à cette question. Tout dépend bien sûr des mesures que le programme national de lutte contre la tuberculose a mises en œuvre dans le pays. Cela dit, plusieurs considérations sont directement liées au milieu carcéral.

Les détenus atteints de TB-MR (s'ils ont effectivement été diagnostiqués) sont généralement placés dans des cellules ou des quartiers séparés. Certains pays ne disposent pas de traitements de deuxième ligne ; d'autres sont encore dans la phase initiale du processus de mise en œuvre des stratégies recommandées par l'OMS pour le traitement de la TB-MR. Dans les prisons, le principal problème consiste à traiter la source des souches résistantes de *M. tuberculosis*. Nous savons qu'il peut être impossible de séparer hermétiquement les détenus contagieux des autres, en particulier dans les pays qui comptent le plus de cas de TB-MR. Il est donc nécessaire de les traiter dès que possible, de façon à éliminer la source de l'infection par la TB-MR. La meilleure stratégie doit être déterminée conjointement avec les PNT.

Lorsqu'un détenu atteint de TB-MR finit de purger sa peine avant la fin du traitement dans une prison où cette forme de tuberculose est prise en charge, il convient de prendre toutes les dispositions nécessaires afin qu'il puisse poursuivre son traitement à l'extérieur, de préférence dans une structure approuvée par le PNT. Il n'existe pas de solution passe-partout permettant de faire en sorte que les anciens détenus respectent le traitement et le suivi à l'extérieur. Une option possible consiste à prévoir des mesures d'incitation, par exemple un repas chaud, lorsque les fonds nécessaires sont disponibles. Le remboursement des frais de transport peut également être une mesure d'incitation efficace. Il a même été suggéré de soigner les ex-détenus au poste de police ou dans d'autres endroits où ils doivent se présenter régulièrement dans le cadre de leur accord de libération ou de leur libération conditionnelle.

Quelle que soit la stratégie choisie, il faut être conscient que le seul moyen d'enrayer la propagation de la TB-MR est de soigner les détenus qui en sont atteints. On peut s'attendre à ce qu'un petit nombre d'entre eux interrompent effectivement leur traitement et ne se présentent plus pour recevoir leurs médicaments, mais c'est un risque à prendre. Ne pas leur administrer de traitement du fait qu'ils seront libérés avant de le mener à terme n'est pas une option. Ils finiront de toute façon par sortir de prison tôt ou tard et, s'ils n'auront pas été soignés, propageront à coup sûr la TB-MR. Il incombe bien entendu au PNT et au service médical de la prison de prendre une décision en la matière. Il se peut aussi que d'anciens détenus interrompent leur traitement de suivi une fois rentrés dans leur village, mais ils y propageront moins de bacilles résistants qu'ils ne l'auront fait en prison, dans des cellules surpeuplées et mal aérées.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

MODULE 1

- Organisation mondiale de la Santé, *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, 3e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB 2003.313).
- Organisation mondiale de la Santé, *Stratégie DOTS : un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.297).
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/TB/2003.320, WHO/CDS/CRS/RMD/2003.3).
- Organisation mondiale de la Santé, *Global Tuberculosis Control : surveillance, planning, financing, WHO Report 2004*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.331).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

MODULE 2

- Blower, S. M., Chou, T., « Modelling the emergence of the "hot zones": tuberculosis and the amplification dynamics of drug résistance », *Nature Medicine*, 2004, 10:1111-1116.
- Dye, C., Espinal, M. A., Watt, C. J., et al., « Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis », *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 185:1197-1202.
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/TB/2003.320, WHO/CDS/CRS/RMD/2003.3).
- Organisation mondiale de la Santé, *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (WHO/HTM/97.229).
- Organisation mondiale de la Santé, *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: second global report*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.278).
- Organisation mondiale de la Santé, *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
- Organisation mondiale de la Santé, *Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing - WHO Report 2004*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.331).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Organisation mondiale de la Santé, *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).

MODULE 3

- Laserson, K. F., Thorpe, L. E., Leimane, V., et al., « Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640-645.
- Organisation mondiale de la Santé, *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, 3e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB 2003.313).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Organisation mondiale de la Santé, *Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent : recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379, WHO/HIV/2007.1).

MODULE 4

- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, *The Public Health Service National Tuberculosis Reference Laboratory and the National Laboratory Network: Minimum Requirements, Roles, and Operation in Low-Income Countries*, Paris, France, UICTMR, 1998.
- Kim, S. J., « Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results », *European Respiratory Journal*, 2005, 25(3):564-9.
- Laszlo, A., et al., « Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: first round of proficiency testing », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:231-238.

- Pardini, M., et al., « Cetyl-Pyridinium Chloride Is Useful for Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from Sputa Subjected to Long-Term Storage », *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:442-44.
- Organisation mondiale de la Santé, *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, 3e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
- Organisation mondiale de la Santé, *Tuberculose : manuel pour les étudiants en médecine*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/CDS/TB/99.272).
- Organisation mondiale de la Santé, *Laboratory services in tuberculosis control*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/TB/98.258).
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/HTM/TB/2003.320).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Organisation mondiale de la Santé, *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth report*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).

MODULE 5

- Alvarez-Freites, E. J., Carter, J. L., Cynamon, M. H., « In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* », *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(4): 1022-5.
- Baohong, J. I., Nacer, L., Maslo, C., et al., « In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* », *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42:2006-2069.
- Holdiness, M. R., « Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of antituberculosis drugs », *Clinical Pharmacokinetics*, 1985, 10:532-534.
- Kim, S. J., « Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results », *European Respiratory Journal*, 2005, 25(3):564-9.
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/HTM/TB/2003.320).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

MODULE 6

- Narita, M., Ashkin, D., Hollender, E. S., et al., « Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(1):157-161.
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Organisation mondiale de la Santé, *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, 3e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
- Partners In Health, *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
- Pomerantz, B. J., Cleveland, J. C., Olson, H. K., et al., « Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis », *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2001, 121(3):448-53.
- Spradling, P., Ridzon, R., « Multidrug-Resistant Tuberculosis », In: Fong et Drlica (éd.), *Reemergence of Established Pathogens in the 21st Century*, New York, Plenum Publishers, 2003.

MODULE 7

- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Pomerantz, B. J., Cleveland, J. C., Olson, H. K., et al., « Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis », *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2001, 121(3):448-53.
- Partners In Health, *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
- Spradling, P., Ridzon, R., « Multidrug-Resistant Tuberculosis », In: Fong et Drlica (éd.), *Reemergence of Established Pathogens in the 21st Century*, New York, Plenum Publishers, 2003.

MODULE 8

- Furin, J. J., et al., « Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:648-655.
- Nathanson, E., et al., « Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the MDR-TB initiative », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(11):1382-1384.
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Partners In Health, *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
- Shin, S. et al., « Hypokalaemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis », *Chest*, 2004, 125:974-980.

MODULE 9

- Brost, B. C., Newman, R. B., « The maternal and foetal effects of tuberculosis therapy », *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1997, 24(3):659-73.
- Duff, P., « Antibiotic selection in obstetric patients », *Infectious Disease Clinics of North America*, 1997, 11(1):1-12.
- Hampel, B., Hullmann, R., Schmidt, H., « Ciprofloxacin in paediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report », *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(1):127-9, discussion 160-2.
- Loebstein, R., Koren, G., « Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children », *Pediatrics in Review*, 1998, 19(12):423-8.
- Centres de prévention et de contrôle des maladies, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America, « Treatment of Tuberculosis », *Morbidity & Mortality Weekly Report*, 2003, 52(RR11):1-77.
- Mukherjee, J. S., Joseph, J. K., Rich, M. L., et al., « Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(7):637-644.
- Organisation mondiale de la Santé, *Soins palliatifs : gestion des symptômes et soins de fin de vie*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/CDS/IMA/2004.4).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Schaaf, H. S., Gie, R. P., Kennedy, M., et al., « Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up », *Pediatrics*, 2002, 109(5):765-71.
- Siberry, G. K., Iannone, R., éd., *The Harriet Lane Handbook 15th ed.*, Baltimore, Mosby, 2000.
- Swanson, D. S., Starke, J. R., « Drug resistant tuberculosis in paediatrics », *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42(3):553-81.
- Takizawa, T., Hashimoto, K., Minami, T., et al., « The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs », *Human and Experimental Toxicology*, 1999, 18(6):392-9.
- Warren, R. W., « Rheumatologic aspects of paediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones », *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(1):118-22, discussion 123-6.

MODULE 10

- Centres de prévention et de contrôle des maladies, « Guidelines for Using Antiretroviral Agents among HIV-infected Adults and Adolescents », *MMWR*, mai 17, 2002/51(RR07).
- Narita, M., Ashkin, D., Hollender, E. S., et al., « Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(1): 157-161.
- Organisation mondiale de la Santé, *Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique, Révision 2003*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004.
- Organisation mondiale de la Santé, *TB/VIH : manuel clinique*, 2e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Partners In Health, *The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis*, Boston, MA, Partners In Health, Program in Infectious Diseases and Social Change, Harvard Medical School, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital, 2003.
- Waisman, J. L., Palermo, D. J., Alberti, F. A., et al., « Improved prognosis in HIV/AIDS related multidrug-resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy », *Medicina (B Aires)*, 2001, 61(6):810-814.
- Watkins, W. M., Mungai, M., Muhia, D. K., et al., « Cutaneous hypersusceptibility reactions to thiacetazone, HIV infection and thiacetazone concentrations in plasma », *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 41(2):160-2.

MODULE 11

- Laserson, K. F., Thorpe, L. E., Leimane, V., et al., « Speaking the same language: Treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2005, 9(6):640-645.
- Organisation mondiale de la Santé, *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*, 3^e éd., Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/CDS/TB 2003.313).
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

MODULE 12

- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

MODULE 13

- Bayona, J., Chavez-Pachas, A. M., Palacios, E., et al., « Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(12 Suppl 3):S501-9.
- Kritski, A. L., et al., « Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153(1):331-5.
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/TB/99.269).
- Organisation mondiale de la Santé, *Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (WHO/TB/99.269.ADD).
- Schaaf, H. S., et al., « Transmission of multidrug-resistant tuberculosis », *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19(8):695-9.
- Schaaf, H. S., et al., « Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up », *Paediatrics*, 2002, 109(5):765-71.
- Teixeira, L., Perkins, M. D., Johnson, J. L., et al., « Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:321-328.
- Zar, H. J., Hanslo, D., Apolles, P., et al., « Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study », *Lancet*, 2005, 365:130-34.

MODULE 14

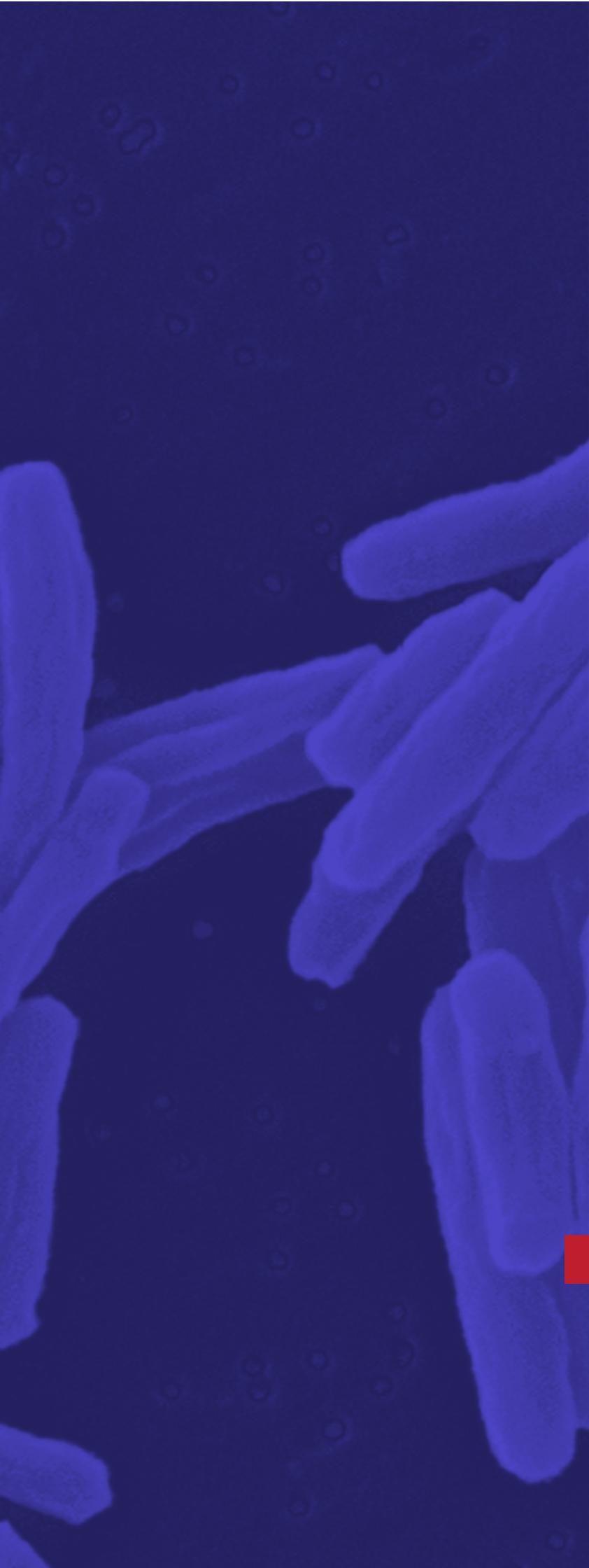
- Centres de prévention et de contrôle des maladies, « Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health Care Facilities », *MMWR*, 1994, 43(RR13):1-132.
- Harries, A. D., Maher, D., Nunn, P., « Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries », *Bulletin of the World Health Organization*, 1997, 75:477-489.
- NIOSH, *Guide to the Selection and Use of Particulate Respirators Certified under 42CFR84*, NIOSH, Publication No 96-101, 1996, USDMMS, PHS, NIOSH, DHHS, Cincinnati.
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/TB/99.269).
- Organisation mondiale de la Santé, *Tuberculosis infection-control in the era of expanding HIV care and treatment*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2007.
- Organisation mondiale de la Santé, *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : mise à jour d'urgence pour 2008*, Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).

MÓDULO 15

1. Coninx, R., Eshaya-Chauvin, B., Reyes, H., « Tuberculosis in prisons », *Lancet*, 1995, 346: 238-9.
2. Stern, V., *Sentenced to die?: The problem of TB in prisons in Eastern Europe and Central Asia*, London, International Centre for Prison Studies, Kings College London, 1999.
3. Reyes, H., Coninx, R., « Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons », *British Medical Journal*, 1997, 315: 1447-1450.
4. Levy, M. H., Reyes, H., Coninx, R., « Overwhelming Consumption in Prisons: Human Rights and Tuberculosis Control », *Health and Human Rights*, 1999, 4(1): 166-91.
5. Levy, M., « Prison health services », *British Medical Journal*, 1997, 315: 1394-1395.
6. Maher, D., Grzemska, M., *Guidelines for the control of tuberculosis in prisons*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (WHO/TB/98.250) (mis à jour en 2005).
7. Coninx, R., Mathieu, C., Debacker, M., et al., « First-line tuberculosis therapy and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in prisons », *Lancet*, 1999, 353(9157): 969-73.
8. Coninx, R., Pfyffer, G. E., Mathieu, C., et al., « Drug resistant tuberculosis in prisons in Azerbaijan: case study », *British Medical Journal*, 1998, 316: 1493-1495.
9. Kimerling, M. E., Kluge, H., Vezhnina, N., et al., « Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB » [voir commentaires], *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3(5): 451-3.
10. Slavukij, A., Kimerling, M., et al., « Decentralization of the DOTS programme within a Russian penitentiary system How to ensure the continuity of tuberculosis treatment in pre-trial detention centres », *European Journal of Public Health*, 2002, vol. 12 (2): 94-98.
11. Kimerling, M., « The Russian equation: an evolving paradigm in tuberculosis control », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:S160-167.
12. Aerts, A., « Pulmonary Tuberculosis in Prisons of the Ex-USSR State Georgia: Results of a nation-wide prevalence survey among sentence inmates », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(12):1104-1110.
13. Reichman, L., Hopkins Tanne, J., *Time Bomb: The global epidemic of multi-drug resistant tuberculosis*, McGraw Hill, 2002, ISBN0-07-135924-9.
14. Portaels, F., Rigouts, L., Bastian, I., « Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union », *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3(7): 582-8.
15. Shah, N. S., Drobniewski, F., et al., *Extreme drug resistance in Tuberculosis (XDR TB) : Global survey of supranational laboratories for Mycobacterium tuberculosis for resistance to second-line drugs*, IUATLD, Paris, octobre 2005, PS-1560-20.
16. Reyes, H., « Treating TB in prisons can work! », <http://www.bmj.com/cgi/eletters/320/7232/440>.
17. Reyes, H., « [Ir]relevance of condoms in prisons », Sydney 1997 et Hambourg 2001, <http://www.icrc.org/Web/Eng/siteeng0.nsf/iwpList74/E1BDF15CF86B3505C1256B66005B4058>.

Lectures approfondies:

- Chaves, F., Drona, F., Cave, M. D., et al., « A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155(2): 719-25.
- Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Europe, *HIV in prisons: a reader with particular relevance to the newly independent states*, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'Europe, 2001 (5026578).
- Lerner, B., *Contagion and confinement*, Johns Hopkins University press, 1998, ISBN 0-8018-5898-4.
- Stern, V., *A Sin Against the Future, Imprisonment in the World*, Penguin Books Ltd, 1998.
- Organisation mondiale de la Santé, *TB/VIH : manuel clinique*, 2e éd., Genève, Organisation mondiale de la Santé (WHO/HTM/TB/2004.329).
- Programme mondial de lutte contre le SIDA, *Directives de l'OMS sur l'infection à VIH et le SIDA dans les prisons*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1993 (WHO/GPA/DIR/93.3).
- Organisation mondiale de la Santé, *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis (WHO/TB/2003.320 – WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3)*.
- Bone, A., Aerts, A. et al. *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*, Organisation mondiale de la Santé/Comité international de la Croix-Rouge (WHO/CDS/TB/2000.281).
- Harries, A., Maher, D, et al., *TB/VIH : manuel clinique*, Organisation mondiale de la Santé (WHO/HTM/TB/2004.329).
- Zipperer, M., (2005), « Tackling Tuberculosis in Latvia », *PLoS Med*, 2(5): e122.



COURS SUR LA
TUBERCULOSE
MULTIRÉSISTANTE
TB-MR