

Diagnostic et traitement de la tuberculose

MANUEL PRATIQUE

Recommandations destinées
au corps médical



FARES
asbl

Diagnostic et traitement de la tuberculose

MANUEL PRATIQUE

Recommandations destinées
au corps médical



FARES
asbl



S.P.R.L. **ECONOPHAR** B.V.B.A.

Nous remercions la firme ECONOPHAR de son soutien
pour l'impression de cette brochure.

FARES | septembre 2010 | Bruxelles, Belgique

ISBN : 978-9-081620-50-5

N° de dépôt légal : D/2010/5052/1

Editeur responsable : JP Van Vooren – FARES asbl

Rue de la Concorde 56, 1050 Bruxelles

Tél.: 02 512 29 36

information@fares.be

Graphisme : Nathalie da Costa Maya

Citation suggérée pour ce document : Fonds des Affections Respiratoires.

Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FARES asbl, septembre 2010

Ces recommandations ont été rédigées par le Comité d'Experts de la Fondation contre la Tuberculose et les Affections Respiratoires (BELTA), composé des membres suivants :

Dr. Arrazola de Oñate Wouter, Directeur Médical, VRGT/BELTA

Prof. Bartsch Pierre, Pneumologue, ULg

Prof. Colebunders Robert, Interniste, UA et IMT

Dr. (PhD) Fauville-Dufaux Maryse, Centre National de Référence Tuberculose et Mycobactéries, WIV-ISP

Dr. Groenen Guido, Coordinateur, BELTA-TBnet

Dr. Mouchet Françoise, Pédiatre, ULB

Prof. Peleman Renaat, Pneumologue-Infectiologue, UGent

Dr. (PhD) Rigouts Leen, Unité Mycobactériologie, IMT

Prof. em. Schandevyl Wouter, Pneumologue, VUB

Prof. Sergysels Roger, Pneumologue, ULB

Dr. Van Bleyenbergh Pascal, Interniste-Pneumologue, K.U.Leuven

Dr. Van Den Eeckout André, Pneumologue, K.U.Leuven

Prof. Vandercam Bernard, Interniste-Infectiologue, UCL

Prof. Van Vooren Jean Paul, Interniste-Infectiologue, ULB

Dr. Wanlin Maryse, Directrice Médicale, FARES/BELTA

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations	7
1. Introduction	9
2. Contexte épidémiologique	11
3. Diagnostic de la tuberculose	
3.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte	13
3.2. Diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires chez l'adulte	19
3.3. Spécificités du diagnostic de la tuberculose chez l'enfant	22
3.4. Spécificités du diagnostic de la tuberculose chez le sujet infecté par le VIH	24
3.5. Questions pratiques	25
4. Diagnostic de la résistance aux médicaments antituberculeux	
4.1. Antibiogramme de base	29
4.2. Antibiogramme élargi	30
4.3. Place des techniques de biologie moléculaire	31
4.4. Questions pratiques	32
5. Traitement de la tuberculose	
5.1. Médicaments antituberculeux de première ligne	35
5.2. Schémas thérapeutiques	38
5.3. Traitements adjuvants	45
5.4. Surveillance du traitement	46
5.5. Gestion des principaux effets secondaires	48
5.6. Questions pratiques	50
6. Cas particulier : traitement de la tuberculose à bacilles résistants	
6.1. Médicaments antituberculeux de deuxième ligne	55
6.2. Traitement en cas de résistance démontrée aux antituberculeux de première ligne	65
6.3. Traitements adjuvants	70
6.4. Surveillance du traitement	71
6.5. Gestion des principaux effets secondaires des médicaments de seconde ligne	73
6.6. Questions pratiques	74
Bibliographie	77
Annexes	
1. Récapitulatif : diagnostic de la tuberculose et de la résistance (examens bactériologiques et tests de biologie moléculaire)	82
2. Hiérarchisation du choix des médicaments lors du traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants en Belgique	84

ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMK	Amikacine
ARN	Acide ribonucléique
ART	Antiretroviral therapy (thérapie antirétrovirale)
BAL	Bronchoalveolar lavage (lavage broncho-alvéolaire)
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BELTA	Belgian Lung and Tuberculosis Association (Fondation contre la Tuberculose et les Affections Respiratoires - anciennement Œuvre Nationale Belge de Défense contre la Tuberculose)
BELTA-TBnet	Projet relatif à l'accès aux soins pour tout patient tuberculeux, financé par l'INAMI et coordonné par BELTA
BK	Bacille de Koch
CAP	Capréomycine
Caps.	Capsule
CCC	Conseils, Consentement et Confidentialité
CLF	Clofazimine
Co.	Comprimé
CRP	C-reactive protein
CT scan	Computerized Tomography Scan (balayage tomographique par ordinateur)
CYC	Cyclosérine
DOT	Directly Observed Treatment (administration du traitement sous observation directe)
ED	Examen (microscopique) direct
EDTA	Ethylene-diamine-tetraacetic acid (acide éthylènediamine-tétraacétique)
EMB	Ethambutol
FARES	Fonds des Affections Respiratoires
Fl.	Flacon
FQ	Fluoroquinolone
Gél.	Gélule
ID	Intradermo-réaction
IGRA	Interferon Gamma Release Assay (test de libération d'interféron-gamma)
IM	Intramusculaire
IMT	Institut de Médecine Tropicale
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité
INH	Isoniazide

IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome (syndrome de reconstitution immunitaire)
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
IV	Intraveineux
K.U.Leuven	Katholieke Universiteit Leuven
LCR	Liquide céphalorachidien
LZD	Linézolide
M.	Mycobacterium
MDR	Multidrug resistance (= MR)
MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
MonoR	Monorésistance
MR	Multirésistance (= MDR)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAS	Para-aminosalicylic acid (acide para-aminosalicylique)
PC	Phase de continuation (du traitement)
PCR	Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
PI	Phase initiale (du traitement)
PO	Per Os
PolyR	Polyrésistance
PTA	Prothionamide
PZA	Pyrazinamide
RIB	Rifabutine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RMP	Rifampicine
RX	Radiographie
T3	Tri-iodothyronine
T4	Thyroxine
TBC	Tuberculose
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (thyroestimuline)
UA	Universiteit Antwerpen
UCL	Université Catholique de Louvain
UGent	Universiteit Gent
ULB	Université Libre de Bruxelles
ULg	Université de Liège
UNION	Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
UR	Ultrarésistance (= XDR)
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VRGT	Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding
VS	Vitesse de sédimentation
VUB	Vrije Universiteit Brussel
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
XDR	Extensive drug resistance (= UR)

1. INTRODUCTION

Le contrôle de la tuberculose est basé prioritairement sur le diagnostic précoce et le traitement adéquat des malades tuberculeux. L'objectif visé par cette stratégie est de guérir les patients et, de ce fait, limiter la transmission du bacille tuberculeux au sein de la population.

Dans le contexte actuel où la tuberculose régresse lentement dans notre pays mais où le développement de la résistance aux antituberculeux de première et de deuxième ligne interpelle, il est important que le corps médical reste vigilant.

Les principales règles de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la tuberculose sont énoncées dans ce document ; elles ont été adaptées au contexte épidémiologique et de soins de la Belgique par un comité d'experts ayant une expérience dans ce domaine. Les recommandations relatives au traitement de la tuberculose à bacilles résistants publiées en 2001^[1] par le FARES ont servi de base de travail à cette réactualisation.

Ce manuel pratique est destiné à tout médecin confronté à la prise en charge d'un patient tuberculeux. Généraliste ou spécialiste, chacun doit jouer un rôle dont les limites sont dictées par la gravité de la situation.

D'autres aspects du contrôle de la tuberculose sont évoqués dans des publications disponibles sur www.fares.be.

1 Traitement de la tuberculose à germes (multi)résistants, FARES 2001.

2. CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Selon les dernières estimations de l'OMS (dans : *Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report, WHO Geneva 2009*), la tuberculose toucherait en 2008 plus de 11 millions de personnes (dont 9,5 millions de nouveaux cas) et serait responsable de 1,8 millions de décès. La forme multirésistante de la maladie atteindrait quant à elle un demi-million d'individus dans le monde.

La tuberculose est particulièrement présente dans le tiers-monde ainsi que dans les pays de l'Europe de l'Est et de l'ex-URSS. En Europe Occidentale, la situation varie d'un pays à l'autre mais elle est, en général, influencée par l'immigration en provenance des pays à haute prévalence.

En Belgique, après une stagnation de plus de 15 ans due en grande partie à l'immigration, l'incidence de la maladie réamorçait sa lente régression. Depuis 2007, elle est passée sous le seuil de 10 cas/100.000 habitants ce qui correspond à un bon millier de tuberculoses déclarées chaque année. Elle se concentre plus spécifiquement dans les grandes villes et dans les populations à risque comme les personnes originaires de pays à haute prévalence (dont les demandeurs d'asile et les illégaux), les sujets précarisés (y compris les sans-abri), les prisonniers, les contacts de patients contagieux. Des facteurs sont également connus pour augmenter le risque de tuberculose, plus particulièrement l'immunodéficiência résultant de l'infection par le VIH ou de la prise d'immunosuppresseurs.

La résistance aux médicaments antituberculeux stagne, quant à elle, depuis le début des années 2000. En moyenne, 15 nouveaux cas de tuberculose multirésistante (résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine) sont mis en évidence chaque année dans notre pays. On observe toutefois, depuis 2006, une tendance à la hausse de la résistance aux antituberculeux de deuxième ligne ce qui rend la prise en charge de ces cas particulièrement complexe. Huit cas de tuberculose ultrarésistante (multirésistance avec résistance additionnelle à une fluoroquinolone et à l'amikacine) ont été diagnostiqués en Belgique de 2001 à 2009.

Pour plus d'informations sur l'épidémiologie de la tuberculose en Belgique se référer au registre belge de la tuberculose sur www.fares.be.

3. DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

Les investigations de diagnostic doivent être adaptées en fonction du type de tuberculose suspectée mais il faut toujours demander un examen bactériologique qui est le seul à permettre la confirmation de la maladie. Si la tuberculose suspectée n'est pas confirmée, le patient doit être référé à un spécialiste.

3.1. DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHEZ L'ADULTE

Il s'agit de la forme la plus fréquente de la tuberculose (70 à 75 % des cas en Belgique). Son diagnostic précoce est important afin de limiter la transmission de la tuberculose. Il est basé essentiellement sur les éléments suivants :

3.1.1. La clinique

- Les symptômes sont peu spécifiques : toux chronique, expectorations parfois teintées de sang, hémoptysie franche, douleurs thoraciques, sudations nocturnes, fièvre, amaigrissement, fatigue...
- Il est difficile de faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies en se basant uniquement sur ces symptômes. D'autres examens sont nécessaires dont, en première instance, la radiographie du thorax.
- Toutefois le diagnostic de tuberculose doit absolument être évoqué si ces symptômes apparaissent ou persistent chez un sujet «à risque», c'est-à-dire :
 - originaire d'un pays à haute prévalence de tuberculose
 - socio-économiquement défavorisé
 - immunodéprimé des suites d'une maladie ou d'un traitement
 - en contact avec un malade tuberculeux contagieux
 - ayant des antécédents de tuberculose non ou mal traitée

La vigilance doit être également de mise face à un malade atteint d'une infection pulmonaire traînante ou d'une fièvre persistante ne répondant pas à une antibiothérapie classique.

3.1.2. La radiographie du thorax (RX) de face et profil

- Chez l'adulte, les images radiologiques de la tuberculose peuvent prendre différents aspects dont certains peuvent être totalement atypiques, surtout lorsqu'il s'agit de personnes immunodéprimées. Il est recommandé, si possible, de comparer les clichés à ceux pris antérieurement.
- L'algorithme en 3.1.5 donne une idée du suivi à assurer en cas de cliché normal ou anormal :
 - Toute anomalie à la radiographie du thorax compatible avec une tuberculose ne constitue qu'une suspicion de la maladie ; une confirmation par des examens bactériologiques doit toujours être demandée.
 - Si le protocole radiologique est peu contributif (anomalies non spécifiques) chez un patient à risque de tuberculose et cliniquement suspect, il faut toujours demander des examens bactériologiques.
 - Si la radiographie est normale chez un patient à risque dont la clinique est fortement suspecte, la stratégie suivante est préconisée :
 - Rechercher des bacilles de Koch (BK).
 - Réaliser un CT scan si la recherche de BK est négative.
 - Si le CT scan est non contributif, assurer un suivi clinique et radiologique après 1 à 2 mois.

3.1.3. Les examens bactériologiques des expectorations

- Ils ont pour objectifs de confirmer la tuberculose via la mise en évidence de bacilles tuberculeux et de juger de la contagiosité du patient afin d'adapter la prise en charge de l'entourage.
- Ils doivent être systématiquement effectués en présence d'une RX suspecte ainsi que chez tout patient à risque de tuberculose dont la clinique est fortement évocatrice de la maladie même si la RX est normale ou peu contributive (cfr algorithme en 3.1.5).
- Les examens bactériologiques demandés sont les suivants :
 - un examen microscopique direct (ED)
 - une culture avec identification suivie d'un antibiogramme (cfr 4.1) si des bacilles du complexe *M. tuberculosis* sont mis en évidence
- Ils sont effectués sur 3 crachats (vérifier qu'il ne s'agit pas de salive !) recueillis de préférence le matin à jeun à un jour d'intervalle. Ceux-ci sont collectés, en quantité suffisante (5 à 10 ml), dans des pots stériles. Le transport des expectorations doit se faire dans des conditions optimales (pots en plastique marqués au nom du patient, bouchon étanche, emballage évitant les bris). L'acheminement au

laboratoire doit se faire sans délai, sinon les échantillons doivent être conservés au frigo entre 2° et 8° C.

- En l'absence de crachats, il revient au spécialiste de décider de la pertinence de recourir à deux techniques alternatives requérant des conditions strictes de protection du personnel :
 - l'induction d'expectorations à l'aide d'un aérosol de solution saline hypertonique à 10 %
 - le lavage bronchique (ou broncho-alvéolaire) par fibroscopie
- Le délai pour obtenir le résultat des différents examens bactériologiques est rappelé en annexe 1.
- Afin d'obtenir le résultat de l'examen direct dans les 24 heures, il est important de mentionner sur le réquisitoire adressé au laboratoire que le patient est fortement suspect de tuberculose et/ ou a des antécédents de cette maladie.
- L'algorithme en 3.1.5 précise la stratégie de suivi en fonction du résultat des examens bactériologiques. Si l'examen microscopique direct est négatif, d'autres investigations peuvent être envisagées en attendant le résultat de la culture. Un traitement antituberculeux est toutefois prescrit d'emblée en cas de forte suspicion radio-clinique. Si celle-ci est moins évidente, l'avis d'un spécialiste est recommandé afin d'établir la pertinence de ce type de traitement.

3.1.4. La place d'autres examens dans le diagnostic

Biologie moléculaire sur échantillons cliniques (tests d'amplification d'acides nucléiques comme la PCR)

À l'heure actuelle, aucun test d'amplification d'ADN ou d'ARN ne peut remplacer la culture, dont la sensibilité reste supérieure. Il n'y a donc aucune raison de faire systématiquement un test moléculaire de diagnostic de la tuberculose^[2] sur des expectorations. En cas d'examen direct positif, la culture en milieu liquide donnera rapidement un résultat. Si l'examen direct est négatif, le recours au test moléculaire peut être envisagé pour aider le clinicien dans des cas sélectionnés par l'urgence et la gravité du pronostic. Il faut toutefois noter que la présence de globules rouges (ou de tout autre inhibiteur d'amplification d'acides nucléiques) dans l'échantillon interfère avec le test et peut être la cause de faux négatifs.

Par ailleurs, la spécificité des tests moléculaires permet de faire la différenciation entre des mycobactéries non tuberculeuses et celles du complexe *M. tuberculosis*, ce qui peut être utile dans certaines situations où le diagnostic différentiel doit être fait rapidement.

2 Le recours à un test moléculaire de détection rapide de la résistance doit être envisagé en présence d'une forte suspicion de multirésistance (voir 4.3).

De nouveaux tests prometteurs utilisant la real time PCR sont en phase d'évaluation.

Imagerie médicale

Un CT scan thoracique est recommandé dans les situations suivantes :

- présence d'images suspectes à la radiographie alors que les examens bactériologiques sont négatifs ;
- radiographie du thorax normale et examens bactériologiques négatifs chez un patient à risque dont la clinique est fortement évocatrice de tuberculose ;
- mise au point d'une suspicion d'adénopathies médiastinales associées ou non à une tuberculose pulmonaire ;
- suspicion de tuberculose miliaire.

Intradermo-réaction (ID)

Il s'agit d'un examen de diagnostic de l'infection tuberculeuse et non de la tuberculose active. Il ne faut pas y recourir systématiquement si l'on suspecte une tuberculose pulmonaire chez l'adulte. L'ID peut toutefois être un argument supplémentaire et contribuer au diagnostic de la maladie si elle est positive (et a fortiori s'il y a virage). Des faux-négatifs sont possibles chez les immunodéprimés et en présence de tuberculoses graves.

Pour plus d'informations sur ce test, consulter le document «Diagnostic ciblé et traitement de l'infection tuberculeuse latente» sur le site www.fares.be.

Tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay)

Ces tests sont réalisés sur du sang et ne sont pas validés sur d'autres échantillons. Ils permettent de mettre en évidence la libération *in vitro* d'interféron- γ par les cellules T après stimulation par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*. La vaccination par le BCG n'influence pas le résultat des IGRA.

Deux tests sont disponibles sur le marché (QuantiFERON-TB Gold In-Tube® et T-SPOT.TB®) mais ils ne sont pas encore utilisés en routine en Belgique.

Comme l'intradermo-réaction, ils ne permettent pas de faire la différence entre une infection tuberculeuse latente et une tuberculose active. Ils ont donc peu d'intérêt dans le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire mais peuvent toutefois être contributifs chez les immunodéprimés (particulièrement ceux infectés par le VIH) ou les patients vaccinés par le BCG chez qui l'interprétation de l'ID est plus problématique.

Biologie

Un syndrome inflammatoire n'est pas spécifique de la tuberculose.

Fibroskopie avec lavage bronchique ou broncho-alvéolaire

À envisager en présence d'une forte suspicion de tuberculose alors que l'examen microscopique direct est négatif ou en l'absence d'expectorations (cfr 3.1.3). Il est recommandé de ne procéder à cet examen que dans des conditions strictes de protection du personnel. Les sécrétions respiratoires prélevées sont soumises à des examens bactériologiques (3.1.3).

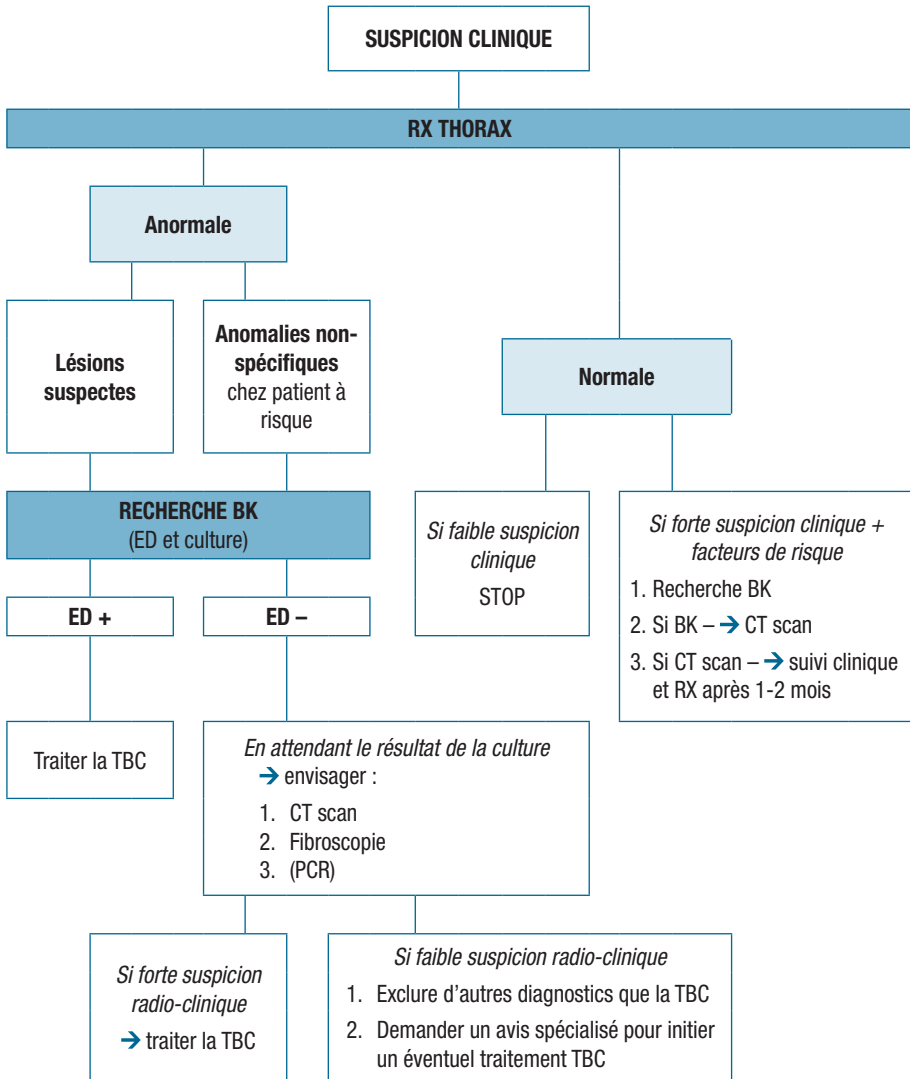
Biopsie transbronchique ou laryngo-trachéobronchique

À discuter au moment de la fibroscopie si l'examen direct des expectorations est négatif. L'intérêt réside dans la mise en évidence de granulomes dans le parenchyme prélevé. La mise en culture de ce matériel doit être systématique.

Ponction transcarinaire

Si l'examen direct des expectorations est négatif, la ponction transcarinaire est à envisager au moment de la fibroscopie s'il existe des ganglions médiastinaux accessibles et si aucun autre examen n'a permis de diagnostiquer la tuberculose pulmonaire. Cet examen est à préférer à une médiastinoscopie trop invasive. Le matériel ponctionné doit être systématiquement mis en culture et soumis à un examen histologique si la quantité prélevée est suffisante.

3.1.5. Algorithme pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte



3.2. DIAGNOSTIC DES TUBERCULOSES EXTRA-PULMONAIRES CHEZ L'ADULTE

En Belgique, les tuberculoses extra-pulmonaires les plus fréquemment rencontrées chez l'adulte sont celles qui touchent la plèvre et les ganglions extra-thoraciques. Complémentairement à l'examen histologique, qui ne donne qu'un diagnostic présomptif, une culture doit toujours être effectuée sur le matériel prélevé afin d'obtenir confirmation de la maladie.

3.2.1. La clinique

Le tableau 1 montre la diversité des manifestations cliniques en fonction de la localisation de la tuberculose. Il détaille également les examens de diagnostic à envisager.

3.2.2. Les examens bactériologiques

- Au même titre que les tuberculoses pulmonaires, les tuberculoses extra-pulmonaires doivent être confirmées bactériologiquement (annexe 1).
- Il faut demander systématiquement sur tout matériel prélevé :
 - un examen microscopique direct ;
 - une culture avec identification de la mycobactérie en croissance. La culture permettra de réaliser ultérieurement un antibiogramme (cfr 4.1).
- La recherche de *M. tuberculosis* s'effectue sur tout type de prélèvement adéquat : épanchement pleural (sur héparine et non sur EDTA), première urine matinale (3x), liquide céphalorachidien, biopsie, pus ganglionnaire ou d'abcès froid, etc. La quantité prélevée doit être suffisante pour pouvoir effectuer les examens requis. Les conditions de collecte, de transport et de conservation sont semblables à celles préconisées pour la tuberculose pulmonaire (3.1.3).

TABLEAU 1. CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DES TUBERCULOSES EXTRA-PULMONAIRES DE L'ADULTE

Localisation de la maladie	Manifestations cliniques	Examens de diagnostic à envisager
Colonne vertébrale	Douleurs dorsales Tassements vertébraux Abcès paravertébraux Douleur radiculaire Signes neurologiques	Radiographie CT scan ou RMN Biopsie*
Os	Ostéomyélite chronique	Radiographie CT scan ou RMN Biopsie*
Articulations périphériques	En général, monoarthrite notamment de la hanche ou du genou	Radiographie CT scan Biopsie synoviale*
Tube digestif	Masse abdominale Diarrhée	Radiographie Ponction de masse sous CT scan ou échographie Endoscopie + biopsie*
Foie	Douleur et masse dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen	Echographie Biopsie*
Reins et voies urinaires	Mictions fréquentes Dysurie Hématurie et pyurie stérile Douleurs lombaires Masse lombaire	Culture sur urines matinales Pyélographie Echographie ou CT scan Biopsie*
Surrénales	Signes d'insuffisance surrénalienne : hypotension, natrémie basse, kaliémie normale à élevée, urémie élevée, hypoglycémie	Radiographie (calcifications) Echographie ou CT scan Biopsie*
Appareil génital féminin	Stériorité Salpingite aiguë Grossesse extra-utérine	Examen du pelvis Echographie ou CT scan Biopsie*
Appareil génital masculin	Epididymite Orchite	Biopsie*
Voies respiratoires supérieures (complication fréquente de la tuberculose pulmonaire)	Raucité de la voix Otalgie Douleur à la déglutition	Laryngoscopie Biopsie* (si pas de diagnostic via les expectorations)
Plèvre (le plus souvent complication d'un foyer parenchymateux juxtapleural)	Douleur Dyspnée	<i>Voir 3.5.1</i>
Péricarde	Peut rester asymptomatique sauf en cas de tamponnade	Radiographie Echographie/ CT scan Ponction
Péritoine	Ascite	Echographie/CT scan Ponction
Ganglions intra-thoraciques (médiastinaux)	Compression bronchique uniquement chez l'enfant	CT scan Ponction transcarinaire + biopsie* Médiastinoscopie <i>Voir 3.1.4</i>
Ganglions extra-thoraciques (plus fréquents chez les enfants, les patients originaires de pays à haute prévalence et les sujets VIH positifs)	Gonflement d'un ou de plusieurs ganglions parfois douloureux Souvent cervical Le plus souvent unilatéral Fistulisation possible en l'absence de traitement	<i>Voir 3.5.2</i>
Méninges	Céphalées, raideur de nuque, confusion	<i>Voir 3.5.3</i>

* Tout matériel de biopsie est soumis à un examen histologique et doit être mis en culture

3.2.3. La place d'autres examens dans le diagnostic

Le tableau 1 reprend les différentes techniques de diagnostic qu'il convient d'utiliser en fonction du type de tuberculose. Les examens de diagnostic de la tuberculose pleurale, méningée et ganglionnaire extra-thoracique sont détaillés dans les questions pratiques en fin de ce chapitre (3.5).

- Le recours à la **biopsie** est très souvent justifié. Le matériel prélevé doit toujours être soumis à un examen histologique (recherche d'un granulome à centre nécrotique avec cellules de Langerhans) et à un examen bactériologique. Contrairement à ce dernier, l'histologie ne confirme pas le diagnostic de tuberculose mais donne une forte présomption.
- Un **test de biologie moléculaire sur des échantillons cliniques** (par amplification d'acides nucléiques comme la PCR) peut être envisagé comme examen complémentaire dans les tuberculoses extra-pulmonaires dont la confirmation bactériologique est difficile. Malgré sa faible sensibilité (risque de faux-négatifs), ce type de test est recommandé comme argument de diagnostic^[3] additionnel afin d'augmenter les chances de confirmer une tuberculose, même chez les cas paucibacillaires.

Il faut noter toutefois que les tests commerciaux ne sont agréés que pour des prélèvements d'origine respiratoire et que toute présence de sang (ou d'autres inhibiteurs d'amplification d'acides nucléiques) dans l'échantillon prélevé peut causer un résultat faussement négatif.

La rapidité du test (résultat en quelques jours) est particulièrement intéressante dans les formes graves de tuberculose comme la méningite mais sa faible sensibilité par rapport à la culture impose la prudence pour poser le diagnostic ; il convient de tenir compte parallèlement de l'évolution clinique du patient.

Ce type de test très spécifique permet, s'il est positif, de faire la différence entre mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses, notamment en présence d'adénopathies chez l'enfant (cfr 3.5.2).

- Le **CT scan et l'échographie** peuvent être justifiés pour affiner le diagnostic dans certains types de tuberculose extra-pulmonaire (cfr tableau 1).
- La **résonance magnétique** (RMN) est surtout utile pour évaluer les atteintes neurologiques et osseuses.
- L'**intradermo-réaction** peut être contributive surtout en présence d'un virage. Comme rappelé en 3.1.4, elle ne permet pas de faire la différence entre infection latente et maladie. Elle peut toutefois apporter un argument complémentaire

3 D'autres tests moléculaires mettant en évidence des mutations géniques spécifiques peuvent être utilisés pour diagnostiquer rapidement une multirésistance si celle-ci est suspectée (voir 4.3).

pour poser le diagnostic des formes extra-pulmonaires souvent plus difficiles à mettre en évidence que les tuberculoses pulmonaires.

- Alors que le recours, aux **tests IGRA** (Interferon Gamma Release Assay) est de peu d'intérêt dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (cfr 3.1.4), ils pourraient avoir leur utilité dans celui des formes extra-pulmonaires pour lesquelles tout argument complémentaire en faveur du diagnostic est important. C'est le cas notamment en présence d'une forte suspicion clinique alors que l'intradermo-réaction est négative.

À l'heure actuelle ces tests commercialisés sous le nom de QuantiFERON-TB Gold In-Tube® et T-SPOT.TB®, ne sont pas utilisés en routine en Belgique et ne sont validés que sur des échantillons sanguins.

- La **biologie** n'apporte pas d'éléments spécifiques.

3.3. SPÉCIFICITÉS DU DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

En raison de différences physiologiques et de variations du risque de développer une tuberculose chez l'enfant infecté, la population pédiatrique est habituellement divisée en cinq groupes d'âge. Le tableau 2 montre que plus un enfant infecté par le bacille tuberculeux est jeune, plus il a un risque élevé de progresser vers la maladie (parfois dans des délais très courts) mais aussi de développer des formes extra-pulmonaires et disséminées gravissimes.

	< 1 an	1-2 ans	2-5 ans	5-10 ans	>10 ans
Pas de TBC	50 %	70-80 %	95 %	98 %	80-90 %
TBC pulmonaire	30-40 %	10-20 %	5 %	2 %	10-20 %
TBC méningée ou miliaire	10-20 %	2-5 %	0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %

En pratique pédiatrique, la plupart des cas sont identifiés «activement» à l'occasion du dépistage de l'entourage d'un malade tuberculeux ou lors du dépistage ciblé de primo-arrivants originaires de pays à forte endémicité lors de leur arrivée en Belgique. Il s'agit le plus souvent de tuberculoses non symptomatiques et donc peu agressives. En dehors de ce contexte, le diagnostic de tuberculose est posé «passivement» chez des enfants qui, soit sont symptomatiques, soit présentent des anomalies cliniques/radiologiques suggestives de la maladie. Il est possible dans ces conditions que l'atteinte tuberculeuse soit plus étendue.

Quel que soit le contexte, le diagnostic de tuberculose chez l'enfant repose sur les éléments suivants :

- **L'évaluation rigoureuse du risque de contamination** (contact démontré ou très probable avec un adulte contagieux ou notion de milieu à risque).
- **La reconnaissance de signes cliniques.** Les signes classiques de la tuberculose de type adulte (toux, hémoptysies, perte de poids... cfr 3.1.1) se présentent rarement chez le jeune enfant, et occasionnellement chez le plus grand ou chez l'adolescent. Plus de la moitié des enfants de moins de 15 ans peut ne pas avoir (ou très peu) de symptômes même en présence d'anomalies radiologiques.
- **L'analyse des images radiologiques** du thorax ou du résultat d'autres examens demandés en cas de suspicion d'une forme extra-pulmonaire de la maladie (cfr 3.2.3).
- **Le résultat de l'intradermo-réaction** dont l'interprétation obéit à des critères spécifiques et standardisés (voir «Dépistage ciblé et traitement de l'infection tuberculeuse latente» sur www.fares.be). Même si le test tuberculinique ne diagnostique pas la maladie mais l'infection, il est particulièrement contributif chez l'enfant vu la difficulté, chez lui, de poser un diagnostic bactériologique de la tuberculose. Les mêmes considérations sont valables pour les tests IGRA.
- **Les résultats bactériologiques** (examen direct, culture). Ceux-ci peuvent toutefois s'avérer négatifs vu la paucibacillarité des lésions. Dans ces conditions, il est important de multiplier les prélèvements. En l'absence d'expectorations, le tubage gastrique reste chez l'enfant la technique de choix pour collecter les sécrétions pulmonaires (sous conditions strictes de prélèvement : voir annexe 1). Selon la localisation de l'affection, d'autres prélèvements doivent être envisagés ; ils seront systématiquement soumis à l'examen direct, à la culture et le cas échéant à une analyse anatomo-pathologique. Le recours aux tests de biologie moléculaire (dont la PCR) comme examens complémentaires peut se justifier. Dans l'attente du résultat de la culture et de l'antibiogramme de l'enfant, les résultats bactériologiques du contaminateur doivent être pris en considération pour débiter le traitement.

En pratique, en pays non endémique le diagnostic de tuberculose chez l'enfant doit être considéré (il faut donc y penser !) devant la triade :

- contact avec un adulte contagieux
- intradermo-réaction positive
- signes cliniques évocateurs et/ou image radiologique suspecte

En fonction des éléments à disposition, le diagnostic pourra être classifié selon les critères de l'OMS en : «suspect», «probable» (notion de contact, signes cliniques/radiologiques et ID positive) ou «certain» (confirmation bactériologique).

3.4. SPÉCIFICITÉS DU DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ LE SUJET INFECTÉ PAR LE VIH

La présentation clinique est souvent atypique. La localisation extra-pulmonaire est fréquente (elle est ganglionnaire dans un tiers des cas) et est souvent associée à une atteinte pulmonaire. Une tuberculose miliaire peut se présenter avec une radiographie du thorax normale.

La multiplicité des formes cliniques et la fréquence des atteintes extra-pulmonaires justifient la réalisation de prélèvements biopsiques à visée de diagnostics histologique et bactériologique. Puisque les personnes infectées par le VIH ont souvent une tuberculose disséminée, des hémocultures (ou éventuellement des cultures de moelle) doivent être envisagées chez tout sujet cliniquement suspect en cas d'épisode fébrile prolongé. La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo résistants chez une personne séropositive pour le VIH signifie généralement une infection à *M. tuberculosis* si elle a vécu dans un pays à haute prévalence de tuberculose ; si elle provient d'un pays à basse incidence, il faut évoquer d'abord une infection à mycobactéries non tuberculeuses. Lorsqu'un patient présente une altération sévère de l'état général, des sudations et un syndrome fébrile de longue durée sans qu'un diagnostic n'ait pu être établi après une mise au point complète, l'hypothèse d'une tuberculose doit être évoquée, même en absence d'évidence microbiologique. Dans ce cas, un traitement d'épreuve peut être justifié.

3.5. QUESTIONS PRATIQUES

3.5.1. Quelles sont les étapes du diagnostic d'une tuberculose pleurale ?

- A.** Réaliser une **radiographie du thorax** de face et de profil.
- B.** Demander systématiquement un **examen bactériologique** des expectorations.
- C.** Faire une **ponction pleurale** et demander systématiquement :
- Une analyse biologique et chimique du liquide pleural :
 - initialement exsudat polynucléaire qui devient lymphocytaire > 90 % (plus de 10 % d'éosinophiles n'est pas en faveur du diagnostic)
 - protéines > 3 g/100 ml (> 5 g/100 ml dans 50 – 77 % des cas)
 - LDH (lactico-déshydrogénase) > 500 UI/L dans 75 % des cas
 - pH abaissé
 - Une analyse bactériologique :
 - présence de BK à l'examen direct (< 30 % des cas)
 - culture positive dans ± 42 % des cas
 - Envisager la PCR : celle-ci n'a toutefois d'intérêt que si elle est positive.
- D.** En l'absence de diagnostic immédiat, faire une **biopsie** (3 à 4 fragments) par voie transthoracique ou par pleuroscopie :
- La présence de granulomes oriente clairement vers le diagnostic.
 - Pratiquer systématiquement une culture sur le matériel biopsié (positive dans +/- 60 % des cas).

3.5.2. Quelles sont les étapes du diagnostic d'une tuberculose ganglionnaire extra-thoracique ?

Afin de faire le diagnostic différentiel avec des causes malignes (Hodgkin et lymphomes), une infection par mycobactéries non tuberculeuses ou la maladie de la griffe du chat, les examens suivants sont requis :

- A.** Faire une **RX thorax** pour s'assurer qu'il n'y a pas de lésions pulmonaires. Si c'est le cas, rechercher les BK dans les expectorations.
- B.** En présence d'une fistulisation, faire un **examen direct et une culture** du liquide d'écoulement.
- C.** Faire une **échographie** suivie d'une **ponction** en cas d'adénopathie à contenu liquidien :
 - Confirmation du diagnostic : via la recherche systématique de BK dans le liquide d'aspiration (examen microscopique direct et culture). Une PCR peut être envisagée comme test complémentaire (3.2.3).
 - Orientation du diagnostic : présence de cellules lymphocytaires en abondance dans le liquide d'aspiration et éventuellement de cellules géantes.N.B. Faire la ponction de haut en bas pour éviter le risque de fistulisation.
- D.** Faire une **biopsie-exérèse** si l'échographie ne confirme pas le contenu liquidien ou si la ponction n'est pas contributive :
 - Réaliser un examen histologique du tissu prélevé (granulomes).
 - Toujours demander une culture.
 - Une PCR peut être utile.
- E.** Rechercher éventuellement d'autres ganglions par **CT scan**.

N.B. Chez l'enfant, en milieu non endémique de tuberculose, l'hypothèse d'une infection par mycobactéries non tuberculeuses (MNT) doit être évoquée devant toute adénopathie. Le risque de fistulisation et le faible taux de réponse au traitement médicamenteux en cas d'adénite à MNT, justifient une exérèse complète du ganglion (avec mise en culture, PCR et examen histologique).

3.5.3. Comment poser le diagnostic d'une méningite d'origine tuberculeuse ?

En général, les enfants de moins de 5 ans, et plus spécifiquement ceux de moins d'un an, ont un risque majoré de développer une méningite tuberculeuse par rapport à d'autres groupes d'âge (cfr tableau 2 en 3.3). Celle-ci complique 20 à 30 % des miliaires et est généralement mortelle sans traitement efficace. Tout doit être mis en oeuvre pour la diagnostiquer le plus rapidement possible :

- A.** Il faut tout d'abord y penser ! Ce n'est pas si évident puisque cliniquement, elle peut imiter toute **pathologie neurologique centrale** et se présenter sous différentes formes :
- aiguë, subaiguë ou chronique
 - fébrile ou non
 - avec ou sans signes d'hypertension intracrânienne
 - associée à un déficit neurologique brutal ou progressif
- B.** Faire une **ponction lombaire** et soumettre systématiquement le LCR à :
- Une analyse biologique et chimique qui oriente vers l'origine tuberculeuse en présence de la triade :
 - hyperleucocytose lymphocytaire (10-500/mm³)
 - protéinorachie élevée (> 0,45 g/L et souvent > 1 g/L)
 - hypoglycorachie (pouvant être sévère : < 2,2 mmol/L)
 - Une analyse bactériologique qui peut confirmer le diagnostic en mettant en évidence la présence de bacilles tuberculeux ; l'examen direct et la culture sont toutefois rarement positifs.
 - Un test de biologie moléculaire (PCR), qui permet, s'il est positif, d'obtenir un diagnostic rapide (mais requiert au minimum 5 ml de liquide).
- C.** Réaliser une **résonance magnétique nucléaire** (RMN) lors du bilan radiologique afin de mettre en évidence d'éventuels tuberculomes et de déterminer l'étendue des lésions.
- D. Rechercher des BK dans d'autres prélèvements** (expectorations, tubages gastriques chez les enfants, hémocultures...) puisque la méningite peut être une complication d'une tuberculose miliaire.

POINTS IMPORTANTS

1. Toujours évoquer le diagnostic de tuberculose chez les patients «à risque» cliniquement suspects.
2. Quel que soit le type de prélèvement, demander systématiquement des examens bactériologiques (examen microscopique direct et culture) pour confirmer la tuberculose.
3. En tenant compte des évidences scientifiques actuelles, il est recommandé de ne pas recourir systématiquement aux tests de biologie moléculaire (PCR ou autres) dans le cadre du diagnostic de la tuberculose. Ils doivent être réservés à des situations particulières qui tiennent compte de la gravité et de l'urgence mais aussi de la difficulté à poser un diagnostic bactériologique.
4. Le matériel de biopsie doit être soumis à des examens histologique et bactériologique.
5. En présence d'une tuberculose extra-pulmonaire, il faut systématiquement rechercher une éventuelle localisation pulmonaire de la maladie.
6. Le diagnostic de la tuberculose chez le jeune enfant requiert une vigilance particulière car :
 - Il est plus susceptible de développer des tuberculoses graves voire mortelles.
 - Le délai entre l'infection tuberculeuse et la maladie peut être très court.
 - Il s'agit d'un événement «sentinelle», très bon indicateur de transmission récente.
7. Chez l'enfant le diagnostic de tuberculose doit être évoqué en présence de la triade suivante : contact avec un patient tuberculeux contagieux, ID positive, signes cliniques évocateurs et/ ou image radiologique suspecte.
8. En l'absence de confirmation bactériologique à l'examen direct, le traitement antituberculeux doit être envisagé en fonction du degré de suspicion radio-clinique et du risque potentiel de développer la maladie. Ces cas doivent être référés à un spécialiste.
9. Une RX normale ou peu contributive chez un patient «à risque» cliniquement suspect de tuberculose pulmonaire implique une mise au point et un suivi.
10. En cas de discordance entre la clinique et les résultats de laboratoire, il faut s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination exogène du prélèvement par un aérosol généré à partir d'un échantillon voisin très bacillifère. En cas de doute, demander la détermination de l'empreinte génétique des souches isolées à partir des échantillons concernés.

4. DIAGNOSTIC DE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

Afin d'adapter le traitement à la sensibilité de la souche du complexe *M. tuberculosis* en cause, un antibiogramme doit être systématiquement demandé. En fonction de la situation, il ciblera les médicaments de première ligne ou de deuxième ligne.

Il ne peut être effectué qu'en présence d'une culture positive.

Les délais pour obtenir le résultat de l'antibiogramme sont repris dans l'annexe 1.

4.1. ANTI-BIOGRAMME DE BASE

- À demander sur les cultures provenant de prélèvements collectés avant le début du traitement.
- En présence d'une haute suspicion de multirésistance, il est possible de gagner du temps en réalisant le plus rapidement possible un test moléculaire de détection de la résistance à la RMP (cfr 4.3). S'il s'avère positif, un antibiogramme de base et un antibiogramme élargi doivent être demandés simultanément à un des laboratoires de référence^[4].

Haute suspicion de multirésistance

- Contact avéré avec un patient atteint de tuberculose à bacilles multirésistants.
- Récidive d'une tuberculose active traitée antérieurement avec de la RMP associée ou non à des médicaments de deuxième ligne, à fortiori, si des facteurs aggravants sont identifiés (non compliance lors du traitement précédent, origine d'un pays à haute prévalence de tuberculose à bacilles résistants...).
- Évolution clinique, bactériologique et radiologique du patient sous traitement non satisfaisante.

4 Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) – Bruxelles
Institut de Médecine Tropicale (IMT) – Anvers

- Il évalue la sensibilité de la souche aux antibiotiques de première ligne : isoniazide (INH), rifampicine (RMP) et éthambutol (EMB). La sensibilité au pyrazinamide (PZA) n'est pas testée systématiquement car le résultat du test *in vitro* n'est pas toujours transposable à l'efficacité de l'antibiotique *in vivo* (cas de fausse résistance). Cela signifie que cet antibiotique peut être prescrit même si le résultat de l'antibiogramme indique une résistance (particulièrement en cas de monorésistance au PZA^[5]).
- Tout diagnostic de multirésistance (résistance au moins à l'INH et à la RMP) doit être contrôlé, par tests moléculaires et antibiogramme, au sein d'un des deux laboratoires de référence. En cas de divergence de résultats avec le laboratoire initial, une éventuelle contamination exogène de l'échantillon lors des manipulations doit être exclue en comparant l'empreinte génétique des souches isolées à partir de plusieurs prélèvements. Par ailleurs, d'autres examens doivent être effectués afin d'exclure la présence d'une mycobactérie non tuberculeuse résistante aux antibiotiques.

4.2. ANTIBIOGRAMME ÉLARGI

- À demander :
 - si l'antibiogramme de base confirme :
 - une multirésistance (résistance au moins à l'INH et à la RMP)
 - une polyrésistance (le plus fréquemment résistance à l'INH et à l'EMB)
 - une monorésistance :
 - à la RMP
 - en cas de retraitement
 - si l'examen direct est toujours positif après plus de 2 mois de traitement
 - si, en présence d'une haute suspicion de multirésistance, un test de biologie moléculaire démontre une mutation dans le gène *rpoB* (cfr 4.1).
- Il évalue la sensibilité de la souche aux antibiotiques de deuxième ligne :
 - amikacine (AMK)
 - fluoroquinolones (FQ) : ofloxacine, moxifloxacine
 - prothionamide (PTA)
 - rifabutine (RIB)

5 Sauf si infection par *M. bovis* (résistance naturelle au PZA).

- cyclosérine (CYC)
 - capréomycine (CAP)
 - acide para-aminosalicylique (PAS)
 - linézolide (LZD)
- Les résultats de l'antibiogramme élargi doivent être interprétés avec prudence en ce qui concerne la CYC et le PAS. Vu le manque de fiabilité des résultats, une résistance démontrée à ces deux antibiotiques n'empêche pas leur prescription.

4.3. PLACE DES TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

- Elles permettent la détection, en quelques jours, de mutations dans les gènes impliqués dans la résistance : *rpoB* (résistance à la RMP) et *katG* ou promoteur du gène *inhA* (résistance à l'INH). Parmi les souches multirésistantes isolées en Belgique, 96 % ont une mutation dans le gène *rpoB* et 85 % dans le gène *katG* ou/(et) dans le promoteur du gène *inhA*. La détection d'une mutation dans ces gènes confirme la résistance de l'isolat à la RMP et/ou à l'INH mais l'absence de mutation ne signifie pas que la souche y est sensible.
- Ces techniques sont réalisées soit sur l'ADN extrait directement de l'échantillon clinique (de préférence si l'examen direct est positif), soit sur l'ADN extrait d'une culture.
- Un certain délai étant nécessaire pour obtenir le résultat de l'antibiogramme, un test moléculaire de détection rapide de la résistance à la RMP peut s'avérer utile si l'on suspecte fortement une tuberculose multirésistante (cfr 4.1). Une détection moléculaire de la résistance à l'INH peut être aussi envisagée bien que la majorité des souches résistantes à la RMP le soit également à l'INH. Ceci signifie que, dans la plupart des cas, la confirmation moléculaire de la résistance à la RMP peut, à elle seule, suggérer la multirésistance de la souche responsable de la tuberculose.

4.4. QUESTIONS PRATIQUES

4.4.1. Que faire si le résultat de l'antibiogramme (par exemple MR) n'est pas en rapport avec l'histoire/la clinique du patient ?

Dans ce cas, il y a lieu de répéter l'antibiogramme, si possible sur un autre isolat et/ou de confirmer la résistance par la recherche de mutations géniques spécifiques. Quel que soit le résultat de l'antibiogramme, le traitement doit toujours être décidé en tenant compte de l'évolution clinique, bactériologique et radiologique du patient.

4.4.2. Est-il possible qu'une souche ne soit que partiellement résistante à un antibiotique de première ligne et que celui-ci puisse être prescrit ?

L'antibiogramme détermine si la proportion de bacilles résistants dans un isolat est supérieure ou égale à 1 % de la population bactérienne totale. Si c'est le cas, la souche est considérée comme résistante à l'antibiotique. Toutefois, la proportion de bacilles résistants peut varier de 1 % à 100 %. Si le laboratoire constate qu'une faible proportion de la population est résistante (bas niveau de résistance), il le signalera au médecin qui pourra décider de prescrire cet antibiotique.

4.4.3. Que faire s'il existe des résultats divergents entre laboratoires ?

En présence d'une telle situation, un des laboratoires de référence doit être prévenu afin de réaliser une enquête sur la procédure suivie par les deux laboratoires concernés (ont-ils utilisé la même technique, quelles doses d'antibiotiques ont-ils testées, ont-ils travaillé sur le même isolat ? N'y a-t-il pas eu permutation d'isolats, etc.). Le rôle du laboratoire de référence est aussi de confirmer la résistance en recommençant l'antibiogramme et en vérifiant la présence éventuelle de mutations géniques. Les techniques de génotypage sont utiles lorsqu'une permutation d'échantillons ou une contamination croisée lors du prélèvement ou de l'analyse est suspectée.

POINTS IMPORTANTS

1. L'antibiogramme de base doit être demandé systématiquement sur tout échantillon dont la culture est positive.
2. L'antibiogramme élargi est effectué systématiquement en présence d'une (poly)-multirésistance confirmée.
3. En cas de forte suspicion de MR, il est recommandé de réaliser un test moléculaire de diagnostic rapide de la résistance à la RMP. Si une mutation spécifique est mise en évidence dans le gène *rpoB* de la souche, un antibiogramme de base et un antibiogramme élargi doivent être réalisés simultanément.
4. Toute multirésistance aux antituberculeux doit être confirmée par un laboratoire de référence.
5. La fiabilité de l'antibiogramme est limitée pour certains antituberculeux comme PZA, CYC, PAS, C'est pourquoi le médecin peut prescrire ces antibiotiques même si une résistance est diagnostiquée *in vitro*.
6. L'adaptation du traitement ne doit pas uniquement se baser sur le résultat de l'antibiogramme. Le médecin doit également tenir compte de l'évolution clinique, bactériologique et radiologique du patient.

5. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

Le traitement adéquat des patients constitue un des axes majeurs du contrôle de la tuberculose. L'isolement des cas contagieux contribue également à limiter la transmission. Ce chapitre détaille la prise en charge thérapeutique de la tuberculose avant que l'antibiogramme n'ait mis en évidence une éventuelle résistance.

5.1. MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE

5.1.1. Médicaments disponibles et remboursement (tableau 3)

- Les médicaments de première ligne sont de catégorie A et donc remboursés à 100 %.
- Pour le remboursement de la rifampicine, il faut demander une attestation B au médecin conseil. (⚠ Tenir compte du délai ! Demande à formuler le plus rapidement possible après le diagnostic).
- Pour les patients sans couverture sociale, l'intervention de BELTA-TBnet peut être demandée. Consulter www.belta.be pour les modalités pratiques.

TABLEAU 3. MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE ET LEUR REMBOURSEMENT

Nom générique	Spécialité	Présentation	Activité	Remboursement INAMI
Isoniazide (INH)	Nicotibine®	30 co. à 300 mg	Bactéricide	100 %
Rifampicine (RMP)	Rifadine®	100 gél. à 150 mg 50 gél. à 300 mg	Bactéricide	100 % si attestation B
Pyrazinamide (PZA)	Tebrazid®	100 co. à 500 mg	Bactéricide	100 %
Ethambutol (EMB)	Myambutol®	100 co. à 400 mg	Bactériostatique	100 %

5.1.2. Dosages et administration (tableau 4)

Les dosages doivent être adaptés :

- En fonction de l'âge et du poids.
- En cas de tuberculose grave (méningite, miliaire) : augmenter éventuellement la posologie en phase initiale.
- Lors d'une administration intermittente des médicaments : augmenter la posologie sauf pour la rifampicine.
- En présence d'une insuffisance rénale. Prescrire EMB et PZA trois fois par semaine et non plus chaque jour. La posologie est celle recommandée lors du traitement quotidien. En cas de dialyse, le traitement antituberculeux doit être pris après la séance.

TABLEAU 4. DOSAGES CONSEILLÉS DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE (EN MG/KG/JOUR)

Médicaments	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

() Dose majorée en cas de tuberculose grave

* 25 mg pas plus de 30 jours

L'administration des médicaments obéit aux règles suivantes :

- Elle est quotidienne. En phase de continuation (cfr 5.2.1), un traitement intermittent peut être envisagé trois fois par semaine, sauf chez les patients infectés par le VIH.
- La dose totale de chaque antituberculeux doit être prise en une seule fois. En présence de problèmes gastro-intestinaux, la dose de PZA peut toutefois être scindée en deux.
- On préconise, en général, de prendre le traitement le matin à jeun car l'absorption de l'INH et de la RMP est altérée en présence de nourriture. Cette règle n'est toutefois pas absolue et la prise des médicaments peut être adaptée afin de maximaliser l'adhésion au traitement.
- La prise concomitante d'antiacide peut également diminuer l'absorption de l'INH, de la RMP et de l'EMB. Il est recommandé d'observer un délai suffisant entre la prise des antituberculeux et celle de l'antiacide.

- Afin de limiter le risque de résistance acquise, la supervision du traitement (DOT : Directly Observed Therapy) est recommandée si le patient n'est pas compliant. L'aide des infirmières FARES/VRGT peut être sollicitée (voir coordonnées sur www.fares.be et www.vrgt.be).

5.1.3. Principaux effets secondaires (tableau 5)

- La coloration orange des sécrétions due à la RMP peut être un indicateur de la bonne adhésion au traitement. L'augmentation quasi systématique de l'acide urique avec le PZA peut être également utilisée à cette fin.
- Le danger d'hépatotoxicité varie pour les différents antituberculeux : PZA > INH > RMP. L'hépatotoxicité du PZA survient toutefois tardivement et apparaît surtout en cas de posologie élevée.

TABLEAU 5. MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE ET LEURS EFFETS SECONDAIRES	
Médicaments	Effets secondaires / interactions
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique • Éruption cutanée • Neuropathie périphérique • ↘ métabolisme des anticonvulsivants • Épilepsie si surdosage
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Coloration orange des urines, fèces, larmes • Toxicité hépatique • Troubles gastro-intestinaux • Éruption cutanée • ↗ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases • ↘ efficacité de la contraception orale • Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinue)
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) • ↗ acide urique rarement responsable d'arthralgies • Éruption cutanée
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la vision dose dépendants (↘ champ visuel, ↘ discrimination des couleurs) • Prudence en cas d'insuffisance rénale

5.2. SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

5.2.1. Principes

- Le traitement comprend toujours une phase initiale (PI) et une phase de continuation (PC).
- La phase initiale doit durer au minimum 2 mois^[6].
- Le passage à la phase de continuation ne peut être envisagé que si l'évolution clinique, radiologique et bactériologique est favorable et si le résultat de l'antibiogramme est disponible.
- Le traitement doit être adapté au résultat de l'antibiogramme de base demandé systématiquement au moment du diagnostic ou éventuellement en cours de traitement (4.1).
- Si le résultat de l'antibiogramme du cas index est connu, le traitement doit être adapté en conséquence.
- Les antécédents de traitement doivent être systématiquement recherchés.
- En cas de retraitement, l'historique de la chimiothérapie antérieure doit être bien documenté afin d'évaluer le risque potentiel de résistance. Le traitement est adapté en conséquence.
- En général, les mêmes schémas thérapeutiques sont d'application, que la tuberculose soit d'origine pulmonaire ou extra-pulmonaire.
- Grosso modo, les mêmes principes de traitement sont envisagés chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante et le sujet infecté par le VIH. Dans ce dernier cas, des adaptations peuvent être nécessaires lorsque des antirétroviraux sont prescrits concomitamment (cfr 5.2.6).
- Il est recommandé de référer le patient à un spécialiste en cas de retraitement ou d'évolution défavorable.

5.2.2. Traitement standard

- À prescrire en l'absence de traitement antituberculeux antérieur, sauf dans le contexte d'un contact avec un patient infecté par une souche MR. Dans ce cas, il faut appliquer dans un premier temps le traitement empirique recommandé lors d'une récurrence avec haute suspicion de MR (cfr 5.2.3).

6 Même si le résultat de l'antibiogramme est disponible plus rapidement et ne montre pas de résistance.

- Il comprend quatre antibiotiques en phase initiale (PI) et deux en phase de continuation (PC).

Phase initiale (2 mois) : INH₇ + RMP₇ + PZA₇ + EMB₇

Phase de continuation (4 mois) : INH₇ + RMP₇

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine

N.B. Une trithérapie initiale (sans EMB) peut être envisagée si le risque de résistance est jugé inexistant après anamnèse.

- La durée du traitement est généralement de 6 mois (2 mois PI et 4 mois PC).
 - Si le PZA n'est pas inclus dans la PI, la PC est prolongée (7 mois). La durée totale du traitement est alors de 9 mois^[7].
 - Une durée prolongée du traitement (9 à 12 mois) peut être envisagée en présence de formes graves de la maladie (méningite, tuberculose osseuse, miliaire).
 - La phase initiale doit être prolongée si l'examen direct est toujours positif à 2 mois et si le résultat de l'antibiogramme n'est pas encore disponible ; dans ce cas, il faut contrôler l'adhésion au traitement ainsi que la présence d'une éventuelle malabsorption ou d'interactions médicamenteuses.
- Une administration quotidienne des antituberculeux est requise. En présence d'un problème d'adhésion, un traitement intermittent peut être prescrit 3 fois par semaine sous supervision directe au cours de la phase de continuation. Dans ce cas les doses des médicaments doivent être adaptées (voir tableau 4).

Phase initiale (2 mois) : INH₇ + RMP₇ + PZA₇ + EMB₇

Phase de continuation (4 mois) : INH₃ + RMP₃

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine

- Le traitement doit être adapté si l'antibiogramme de base confirme une résistance (voir 6.2).

⁷ Ce type de traitement est d'application dans le cas particulier de *M. bovis* qui est résistant au PZA.

5.2.3. Retraitement en cas de récurrence de la tuberculose

- À envisager si le patient développe à nouveau une tuberculose après avoir été considéré comme guéri à la suite d'un premier traitement. Sans génotypage des souches isolées lors du premier et du second épisode de tuberculose active, il est impossible de faire la différence entre une réactivation ou une nouvelle infection par une autre souche.
- Référer le patient au spécialiste qui adaptera le traitement standard.
- En attendant le résultat de l'antibiogramme, le traitement est prescrit en fonction du risque de résistance qui, à priori, ne peut être totalement exclu surtout si les informations relatives aux antécédents ne sont pas disponibles ou sont peu fiables.
 - En présence d'une haute suspicion de multirésistance (MR) (cfr 4.1), deux antituberculeux (une FQ et l'AMK) sont ajoutés à la quadrithérapie standard. Un test moléculaire de détection de la mutation génique (*rpoB*) associée à la résistance à la RMP est préconisé afin de confirmer la MR le plus rapidement possible (4.3) :
 - En cas de mutation, la RMP est stoppée en attendant le résultat des antibiogrammes de base et élargi demandés simultanément.
 - S'il n'y a pas de mutation, la FQ et l'AMK continuent d'être prescrites en attendant le résultat de l'antibiogramme de base.

Phase initiale (2 mois) : INH₇ + RMP₇ + PZA₇ + EMB₇ + **FQ₇ + AMK₅** en attendant le résultat du test *rpoB* :

- mutation présente : stopper RMP et demander antibiogrammes de base et élargi
- pas de mutation : continuer FQ + AMK et demander antibiogramme de base

Phase de continuation (4 mois) : INH₇ + RMP₇ **ou** traitement adapté si résistance

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine

- Dans les autres cas, un seul antituberculeux est ajouté à la quadrithérapie standard^[8]. Il s'agit soit d'une fluoroquinolone (FQ), soit de l'amikacine (AMK). L'antibiotique est choisi en fonction du contexte (hospitalisation versus soins ambulatoires, patient compliant ou non compliant...).

8 Chez les patients traités avant 1968, sans RMP, il est inutile d'ajouter un cinquième antibiotique.

Phase initiale (2 mois) : INH₇ + RMP₇ + PZA₇ + EMB₇ + **FQ₇ ou AMK₅** en attendant le résultat de l'antibiogramme

Phase de continuation (4 mois) : INH₇ + RMP₇ **ou** traitement adapté si résistance

En indice : prise des médicaments en fonction du nombre de jours par semaine

- Si l'antibiogramme de base ne met pas en évidence de résistance, la FQ (et/ou l'AMK) est stoppée et le traitement standard est appliqué. Dans le cas contraire, le schéma thérapeutique est adapté en fonction de la sensibilité de la souche (voir 6.2).

5.2.4. Adaptation du traitement standard en cas d'évolution défavorable

- Évolution défavorable = présence de signes cliniques exacerbés, extension des lésions radiologiques, positivité constante ou récurrente^[9] de l'examen direct et/ou de la culture.
- Référer le patient au spécialiste surtout s'il s'agit d'un retraitement d'une récurrence de tuberculose.
- En présence d'une telle situation, il faut :
 - Vérifier l'adhésion au traitement^[10], la possibilité d'une malabsorption digestive, d'interactions médicamenteuses ou d'une erreur de laboratoire. Exclure une réaction paradoxale^[11] ou une co-infection VIH-tuberculose. Si la cause est identifiée, y remédier.
 - Exclure une résistance. Dans un premier temps se baser sur l'antibiogramme de base qui doit avoir été demandé systématiquement en début de traitement :
 - Si celui-ci confirme une résistance, se référer en 6.2 pour la prise en charge.
 - Si la souche est au départ multisensible, vérifier la présence d'une éventuelle multirésistance acquise au cours du traitement en effectuant un test moléculaire de détection rapide de la résistance à la RMP ainsi qu'un antibiogramme (de base et élargi) si le test *rpoB* met en évidence une mutation génique (cfr 4.1).

9 Si l'ED devient à nouveau positif après négativation chez un patient dont l'état radio-clinique est satisfaisant, on ne peut parler d'évolution défavorable que si la culture est positive.

10 La présence d'effets secondaires peut être aussi à l'origine d'une prise erratique des antituberculeux.

11 Elle est plus fréquente en présence d'une double infection TBC/VIH, mais peut apparaître dans le décours du traitement de tout cas de TBC surtout s'il s'agit d'une forme ganglionnaire ou neurologique.

- Ajouter au moins deux médicaments de deuxième ligne (FQ + AMK) à la quadrithérapie standard^[12] en attendant le résultat de l'antibiogramme.

Ne jamais ajouter d'autres antituberculeux l'un à la suite de l'autre ; c'est le meilleur moyen de développer une résistance pour chacun des nouveaux antibiotiques.

5.2.5. Adaptation du traitement en cas de prise irrégulière ou reprise de la thérapie après interruption limitée

- Le choix de l'attitude thérapeutique va dépendre du risque de développement d'une résistance éventuelle.
- Il est préférable de référer le patient peu compliant au spécialiste.
- La stratégie préconisée est la suivante :
 - Faire systématiquement un bilan : clinique, radiologique et bactériologique.
 - Adapter le schéma thérapeutique en fonction du résultat de la mise au point :
 - En cas d'évolution défavorable, se référer à la stratégie décrite en 5.2.4.
 - Si l'évolution est favorable, se référer à la stratégie détaillée dans le tableau 6, en tenant compte de la durée de l'interruption et du moment où elle s'est produite.
 - Identifier et analyser les causes possibles ayant conduit à cette situation ; y remédier.
 - Mettre en place une supervision du traitement avec l'aide éventuelle des infirmières FARES/VRGT (coordonnées sur www.fares.be ou www.vrgt.be).

TABLEAU 6. ATTITUDE THERAPEUTIQUE EN CAS DE PRISE ERRATIQUE DES ANTITUBERCULEUX DE PREMIERE LIGNE, SI L'EVOLUTION EST FAVORABLE

Moment de l'interruption	Durée de l'interruption	Attitude	
Phase initiale	≤ 2 semaines	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement	
	> 2 semaines	Recommencer le traitement depuis le début	
Phase de continuation	≤ 2 mois	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement	
	> 2 mois	Si traitement régulier et pris au moins 4 mois au total	Compléter le traitement
		Si traitement irrégulier ou pris moins de 4 mois	Recommencer le traitement depuis le tout début

12 Le patient doit recevoir au moins 3 antituberculeux supposés actifs.

5.2.6. Cas particuliers

Enfant

En principe, le même traitement standard que celui recommandé chez l'adulte est prescrit. Le spécialiste doit toutefois prendre en compte les éléments suivants :

- Le recours à une quadrithérapie est systématique dans les situations suivantes : examen direct positif, tuberculose grave (miliaire, méningite), tuberculose de type adulte, suspicion de (mono)résistance (enfant venant d'un pays à haute prévalence). Une trithérapie est suffisante en phase initiale dans les autres cas.
- Il faut toujours se référer à l'antibiogramme du contaminateur pour adapter le traitement de l'enfant.
- Un traitement prolongé de 12 mois est recommandé chez l'enfant atteint de tuberculose grave (miliaire, méningite).
- Chez les patients les plus jeunes il est difficile d'assurer un suivi ophtalmologique, mais on considère actuellement que l'EMB ne donne pas de toxicité oculaire chez l'enfant aux doses recommandées de 15 à 25 mg/kg/j (cfr tableau 4). Sa prescription ne nécessite donc pas formellement le contrôle systématique de la vision et des couleurs. Une dose de 25 mg/kg/j doit toutefois être exceptionnelle ; elle est réservée au traitement des tuberculoses graves comme la méningite, par exemple, et son utilisation doit être limitée dans le temps (maximum 30 jours).

Femme enceinte ou allaitante

- À traiter absolument ! Le suivi est de préférence assuré par un spécialiste.
- Le traitement standard est en principe d'application mais l'utilisation du PZA est discutée chez la femme enceinte car l'absence d'effet tératogène n'a pas été démontré de manière formelle. Il faut toutefois savoir que des instances internationales comme l'OMS et l'Union Internationale contre la Tuberculose le recommandent.
- Si le PZA est exclu du traitement, la phase de continuation doit être prolongée (7 mois au lieu de 4). Dans ce cas, la chimiothérapie a une durée totale de 9 mois.

Patient avec maladie hépatique préexistante

- Malgré leur hépatotoxicité, il est recommandé d'utiliser l'INH, la RMP et le PZA moyennant un monitoring hépatique renforcé (par un spécialiste) et une bonne information du patient. Celui-ci doit être conscient que devant des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, il doit consulter rapidement son médecin. Par ailleurs, en présence d'un ictère franc, il doit arrêter immédiatement les antituberculeux.

- En cas d'insuffisance hépatique sévère^[13] et/ou d'aggravation de la biologie hépatique sous traitement antituberculeux classique, des schémas alternatifs sans INH et/ou PZA peuvent toutefois être envisagés :

- RMP + EMB + PZA (2 mois) puis RMP + EMB (10 mois)
- INH + RMP + EMB (2 mois) puis INH + RMP (7 mois)

Le recours à des antituberculeux de deuxième ligne non hépatotoxiques (FQ, AMK) peut aussi être envisagé bien que l'expérience avec ces schémas soit limitée :

- RMP + EMB + FQ (12 à 18 mois) ou exceptionnellement AMK + FQ + EMB (18 à 24 mois).

Au cours de ces traitements alternatifs, il est important de suivre régulièrement l'évolution clinique, radiologique et bactériologique du patient afin de s'assurer de l'efficacité de la thérapie. Ce suivi est du ressort d'un spécialiste.

Sujet infecté par le VIH

- La gestion du traitement de la double infection VIH et tuberculose est complexe. Elle requiert l'expertise d'un spécialiste dans ce domaine.
- Le traitement combiné pose les problèmes spécifiques suivants :
 - **Interactions entre les rifamycines et les antirétroviraux.** L'association RMP et antiprotéases n'est pas préconisée. La RMP aussi bien que la rifabutine (RIB) peuvent être utilisées avec certaines combinaisons d'antirétroviraux moyennant l'adaptation de la posologie. Deux sites fournissent des informations intéressantes pour adapter le traitement combiné en fonction des interactions médicamenteuses : <http://hivinsite.ucsf.edu/> et www.hiv-druginteractions.org.
 - **Réaction paradoxale** (IRIS : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) lors de l'instauration du double traitement. Elle se présente sous la forme d'une aggravation de l'image radiologique et de l'état clinique (fièvre, toux, formation d'abcès, etc.). Elle peut nécessiter la prescription de corticoïdes. En présence d'une aggravation radio-clinique, il faut tout d'abord exclure la possibilité d'une tuberculose à bacilles multirésistants.
 - **Problèmes d'adhésion au traitement** impliquant l'instauration d'un DOT et le recours éventuel à une administration des médicaments en plusieurs prises quotidiennes.

13 Il faut s'assurer que les perturbations hépatiques ne sont pas causées par une tuberculose miliaire avec atteinte hépatique.

- Le traitement de la tuberculose est prioritaire. Il faut, de préférence, introduire la thérapie antirétrovirale (ART) le plus vite possible (endéans les 2 semaines) après le début du traitement antituberculeux, a fortiori chez les patients présentant une immunodéficience sévère. Chez les patients tuberculeux déjà sous ART, il est nécessaire d'adapter le traitement antituberculeux et la thérapie antirétrovirale.
- La quadrithérapie standard de 6 mois est recommandée chez le patient tuberculeux infecté par le VIH en l'absence de complications. La durée du traitement doit être prolongée en présence d'une méningite, d'une tuberculose cavitaire, osseuse ou miliaire, ou si la culture est toujours positive à 2 mois.

5.3. TRAITEMENTS ADJUVANTS

5.3.1. La pyridoxine

La vitamine B6 à la dose de 20 mg/J ou 250 mg/semaine prévient la neuropathie périphérique causée par l'INH^[14]. Il n'est pas nécessaire de l'envisager systématiquement. Son usage est recommandé pour des patients à risque :

- femmes enceintes ou allaitantes
- alcooliques
- personnes âgées
- sujets dénutris
- diabétiques
- insuffisants rénaux
- sujets infectés par le VIH
- enfants nourris au sein

Puisque la pyridoxine n'est pas remboursée par la mutuelle (catégorie D), l'assistance de BELTA-TBnet peut être demandée (www.belta.be).

5.3.2. Les corticoïdes

Leur intérêt chez l'adulte a été démontré uniquement dans le traitement de la méningite et de la péricardite tuberculeuse.

Chez l'enfant, ils sont également indiqués en présence d'une tuberculose miliaire ou de ganglions médiastinaux entraînant une compression avec réduction du diamètre bronchique de plus de 50 %.

14 À fortes doses, la vitamine B6 peut avoir un effet compétitif avec l'INH.

Leur prescription peut être considérée en cas de réaction paradoxale sévère chez les patients sous ART et antituberculeux.

La RMP accélère le métabolisme des corticoïdes dont le dosage doit par conséquent être augmenté.

5.4. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Le tableau 7 résume le suivi minimal à instaurer lors du traitement d'une tuberculose pulmonaire. Il doit bien entendu être adapté en fonction de la situation.

TABLEAU 7. SUIVI MINIMAL LORS DU TRAITEMENT D'UNE TUBERCULOSE PULMONAIRE										
	INITIAL	J 15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	(M9)	M12
Consultation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓
ED et culture	✓	✓*		✓			✓**			
Antibiogramme	✓	À refaire si suspicion de résistance. Envisager un antibiogramme élargi								
RX thorax	✓			✓				✓	(✓)	✓ si séquelles
Tests hépatiques	✓	✓	(✓)	✓						
Créatinine	✓									
Uricémie	✓									
Complet sanguin	✓			✓						
VS/CRP	✓									
Test VIH	✓ (CCC)									
Fonction visuelle	✓	Être attentif aux problèmes de champ visuel ou de vision des couleurs si EMB								

* Vérifier la négativation de l'examen direct si isolement respiratoire

** Si expectorations

CCC Conseils, Consentement et Confidentialité

- Tout patient contagieux doit être mis en **isolement respiratoire** (voir 5.6.1).
- Le patient doit être **suivi mensuellement** (au moins pendant la phase initiale) afin de surveiller l'évolution de la maladie et de permettre la mise en évidence précoce d'une mauvaise observance du traitement ou la présence d'effets secondaires médicamenteux (cfr 5.1.3).
- Les **examens sanguins** demandés avant la mise sous traitement permettent d'avoir une référence à laquelle comparer les résultats ultérieurs :
 - S'ils sont anormaux dès le départ, une surveillance renforcée s'impose. L'adaptation des posologies ou du schéma thérapeutique peut être nécessaire. Ces patients doivent être référés à un spécialiste (cfr pathologies hépatiques préexistantes en 5.2.6).
 - S'ils sont normaux, ils pourront être répétés au décours du traitement dès l'apparition d'effets secondaires en lien avec les antibiotiques utilisés ou chez les patients qui ont des facteurs de risque particuliers, notamment hépatiques (femme enceinte, post partum, sujet âgé, alcoolique, VIH positif...). Etant donné la cytolyse hépatique provoquée par trois des antituberculeux de première ligne, les tests hépatiques doivent être suivis régulièrement en phase initiale même chez les patients non à risque. Un complet sanguin doit être demandé à nouveau à 2 mois.
 - Chez les patients infectés par le VIH, demander systématiquement une sérologie d'hépatite B et C.
- Les **examens bactériologiques** doivent être répétés à 2 mois ; la négativité de l'examen direct est une des conditions pour passer en phase de continuation. La répétition des examens à 5 mois peut être problématique en l'absence d'expectorations spontanées. Dans ce cas, la technique d'induction des crachats grâce à une solution saline hypertonique peut être appliquée.
- Un deuxième **antibiogramme** n'est à envisager qu'en présence d'une suspicion de résistance, dans ce cas il peut englober aussi les médicaments antituberculeux de deuxième ligne (cfr 4.2).

- Une **radiographie thoracique**^[15] se justifie à 2 mois afin de s'assurer de la bonne évolution des lésions radiologiques. Celui réalisé en fin de traitement peut servir de référence en cas de récurrence éventuelle. Si des séquelles sont mises en évidence, un contrôle est à envisager 6 mois après la fin de la chimiothérapie.
- Un **examen ophtalmologique** centré sur le champ visuel et la discrimination des couleurs doit être programmé en début de traitement si l'EMB est prescrit. Il ne doit pas être répété systématiquement ; il faut toutefois rester attentif aux troubles de la vision liés à cet antibiotique et conseiller au malade de consulter immédiatement un spécialiste dès leur apparition. Chez l'enfant, le suivi n'est pas nécessaire aux doses recommandées (cfr 5.2.6).
- Le **test VIH** est offert selon la règle : Conseils, Consentement et Confidentialité (CCC).

5.5. GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES

Le patient doit être informé dans un langage compréhensible des signes cliniques^[16] qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement et une consultation rapide chez le médecin.

Les effets collatéraux graves doivent être pris en charge par un spécialiste selon les règles énoncées dans le tableau 8.

15 Un CT scan peut être envisagé lors du suivi de toute tuberculose ayant nécessité cet examen comme moyen de diagnostic initial (tuberculose ganglionnaire médiastinale, miliaire).

16 Ictère, troubles visuels, hypersensibilité sévère.

TABLEAU 8. GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE

Effets secondaires	Gestion
Altérations de la fonction hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier l'adéquation de la dose/poids de : INH, RMP et surtout PZA (< 25 mg/kg/J). • Exclure toute autre cause que le traitement antituberculeux. • Supprimer l'alcool et toute médication hépatotoxique. • Adapter l'attitude thérapeutique en fonction de la gravité de la situation : <ul style="list-style-type: none"> – <u>Tableau clinique d'hépatite (ictère et bilirubine élevée)</u> : Stopper tout. Dès qu'il y a amélioration clinique et biologique, réintroduire progressivement le traitement standard. D'abord EMB + RMP puis INH (et PZA si toléré). Si TBC grave : prescrire un traitement alternatif peu hépatotoxique : EMB + FQ + AMK en attendant que le traitement standard puisse être prescrit à nouveau. – <u>Pas de tableau clinique d'hépatite mais transaminases ≥ 5 fois la normale</u> : Ne pas stopper tous les antituberculeux mais retirer d'abord les plus hépatotoxiques (INH et PZA) tout en maintenant RMP + EMB. Réintroduire l'INH en augmentant progressivement la dose. Dès normalisation des transaminases (< 2 fois la normale) : introduire le PZA à faible dose (15-20 mg/kg). Si les transaminases restent perturbées : stopper le PZA. – <u>Pas de tableau clinique d'hépatite et transaminases entre 3 et 5 fois la normale</u> : Continuer le traitement en maintenant une surveillance biologique renforcée.
Troubles gastro-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> • Si les plaintes sont modérées en début de traitement, continuer le même schéma thérapeutique après avoir exclu une hépatotoxicité. Si les plaintes persistent, l'administration de RMP peut être arrêtée pendant quelques jours. • Conseiller éventuellement un changement dans les modalités d'administration des antituberculeux (cfr 5.1.2). • Traiter si nécessaire (cfr tableau 15 en 6.5).
Hyperuricémie	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire un anti-inflammatoire non stéroïdien uniquement si arthralgies.
Neuropathie périphérique	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire la pyridoxine à la dose de 250 mg/J.
Troubles visuels attribuables à l'EMB	<ul style="list-style-type: none"> • Stopper immédiatement l'EMB. Les troubles régressent le plus souvent si l'arrêt est précoce.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Adapter les doses des médicaments associés suivant l'effet que les antituberculeux ont sur leur métabolisme (cfr tableau 5). • Contraceptifs : envisager une pilule plus dosée en oestrogènes ou une autre technique au moins jusqu'au troisième cycle menstruel après l'arrêt de la RMP. • Antirétroviraux et rifamycines (cfr sujet infecté par le VIH en 5.2.6).
Réaction d'hypersensibilité sévère*	<ul style="list-style-type: none"> • Cause principale = la RMP. • Stopper immédiatement tous les antituberculeux. • Traiter le choc et l'insuffisance rénale éventuelle. • Réintroduire progressivement les antituberculeux, sauf RMP.
Coloration orange des sécrétions	<ul style="list-style-type: none"> • Prévenir le patient surtout s'il est porteur de lentilles souples.

* Rash avec symptômes généraux, éruption bulleuse, lésions muqueuses

5.6. QUESTIONS PRATIQUES

5.6.1. Quand et où faut-il isoler les patients tuberculeux ?

Tout patient tuberculeux contagieux doit être mis en isolement respiratoire afin de limiter le risque de contamination de son entourage (surtout des jeunes enfants) ou d'autres patients. Sont concernés les malades atteints d'une forme pulmonaire de la tuberculose ou des voies respiratoires supérieures. Concrètement la décision d'isoler sera prise sur base de la positivité de l'examen microscopique direct des expectorations ou des sécrétions respiratoires (y compris le tubage gastrique). En attendant ce résultat qui doit être obtenu dans les 24 h, tout patient «suspect de tuberculose contagieuse» doit être mis en isolement respiratoire par mesure de précaution. Le médecin peut décider de prolonger l'isolement d'un patient dont l'ED est négatif en fonction de son état radio-clinique et/ou en cas de suspicion de résistance (voir 4.1).

Le degré de contagiosité de la tuberculose peut être estimé à partir de la positivité des différents examens microbiologiques qui reflètent la charge bactérienne ; plus celle-ci est importante et plus la contagiosité est grande :

Examen direct + > PCR + > culture +

L'isolement respiratoire peut aussi bien être organisé à l'hôpital qu'au domicile du patient. Le choix de l'une ou l'autre de ces alternatives va dépendre de la gravité de l'état du patient, du degré de suspicion de multirésistance aux antituberculeux et des conditions de vie du malade (résidence en collectivité ou non).

En milieu hospitalier, l'isolement respiratoire est organisé en chambre seule éventuellement équipée de pression négative. À domicile, les règles suivantes, applicables également à l'hôpital, doivent être respectées :

- bonne aération de la chambre porte close
- port d'un masque si sortie de la chambre
- port d'un masque par les visiteurs et le personnel soignant
- pas de visite de jeunes enfants

Si un enfant est isolé en milieu hospitalier, il faut systématiquement s'assurer de la non contagiosité des adultes accompagnateurs qui peuvent être une source potentielle de contamination pour les jeunes patients hospitalisés et pour le personnel du service de pédiatrie.

5.6.2. Quand faut-il stopper l'isolement respiratoire ?

Tout patient contagieux doit être maintenu en isolement respiratoire jusqu'à ce que 3 expectorations prélevées à 1 jour d'intervalle soient négatives à l'examen microscopique direct.

Lorsque l'examen direct initial obtenu après lavage gastrique est positif, l'arrêt de l'isolement sera décidé sur base du résultat de nouveaux tubages gastriques.

Chez un patient dont le lavage broncho-alvéolaire est positif à l'examen direct initial, l'arrêt de l'isolement sera décidé en fonction de son évolution radio-clinique et de la disparition de la toux. En principe, le BAL n'est pas refait.

En cas de suspicion de résistance, l'isolement doit être maintenu jusqu'à ce que l'antibiogramme ait confirmé la sensibilité des bacilles à l'égard des antituberculeux de première ligne.

Si l'antibiogramme confirme une résistance à l'un ou à plusieurs des antituberculeux de première ligne, les règles d'isolement devront être adaptées et seront plus drastiques si une MR est diagnostiquée (voir 6.6.4).

Pour le patient hospitalisé, sortir d'isolement respiratoire ne signifie pas systématiquement sortir de l'hôpital. La fin du séjour hospitalier est conditionnée aussi bien par des facteurs bactériologiques que radio-cliniques ou socio-familiaux.

5.6.3. Quand le patient peut-il reprendre son activité professionnelle ou retourner à l'école ?

En principe, si son état clinique le permet, le patient peut reprendre ses activités extérieures dans les conditions suivantes :

- Il est sous traitement adéquat et il le suit correctement.
- L'évolution est favorable d'un point de vue clinique, radiologique et bactériologique (3 examens directs consécutifs négatifs).
- En cas de culture positive, le résultat de l'antibiogramme est connu et il démontre que la souche n'est pas multirésistante.

5.6.4. Faut-il déclarer une tuberculose ?

Tous les médecins et laboratoires ont l'obligation légale de déclarer le plus rapidement possible tout cas, avéré ou suspect, de tuberculose :

- **À Bruxelles** à l'inspection d'hygiène de la Commission Communautaire Commune :
 - par écrit : Avenue Louise 183, 1050 Bruxelles
 - par téléphone (02/502.60.01) ou par fax (02/502.59.05)
 - par courriel : jwaegenaeere@ccc.irisnet.be ou jbots@ggc.irisnet.be

- **En Flandre et pour les institutions unicomunautaires flamandes de Bruxelles** à l'Afdeling Toezicht Volksgezondheid de la Vlaamse Agentschap Zorg en Gezondheid :
 - par téléphone, par écrit, par fax, par courriel ou via le site internet
 - pour une déclaration urgente d'une maladie infectieuse en dehors des heures ouvrables, par téléphone au numéro 02/512.93.89 (où un médecin peut être atteint)

Pour plus d'informations au sujet des maladies à déclaration obligatoire (dont la tuberculose) et les données de contact du Toezicht Volksgezondheid, consulter le site internet : www.zorg-en-gezondheid.be/meldingsplichtigeinfectieziekten.

- **En Wallonie** à l'inspection d'hygiène de la Communauté française :
 - via le logiciel de déclaration des maladies obligatoires accessible sur le site internet de la Direction Générale de la Santé : www.sante.cfwb.be
 - par téléphone (070/246.046) pour les cas les plus préoccupants
 - par courriel : surveillance.sante@cfwb.be ou par fax (02/413.26.13)
 - par écrit via le formulaire «papier» : Service Surveillance de la Santé, Boulevard Léopold II, 44, 1080 Bruxelles

La déclaration permet :

- de s'assurer que le malade a bien été mis sous traitement et qu'il est suivi adéquatement ;
- d'organiser le dépistage de l'entourage du patient ;
- d'établir le registre de la tuberculose en vue d'adapter la stratégie de contrôle de la tuberculose aux tendances épidémiologiques observées.

5.6.5. Comment organiser le dépistage de l'entourage du patient ?

Au moment du diagnostic d'un cas de tuberculose contagieuse, un dépistage doit être organisé prioritairement au niveau de la famille et des autres contacts quotidiens du malade. Une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants de moins de 5 ans. L'examen des contacts s'impose également lors du diagnostic d'une tuberculose chez un jeune enfant^[17], afin de découvrir le contaminateur.

Le dépistage des contacts est organisé sur base de la déclaration de tuberculose. À Bruxelles, il est sous la responsabilité de l'inspection d'hygiène de la Commission Communautaire Commune, en Flandre du Toezicht Volksgezondheid, et en Wallonie de l'inspection d'hygiène de la Communauté française.

L'examen des contacts se fait en étroite collaboration avec le FARES ou la VRGT, le secteur curatif et les services de prévention. Pour plus d'informations concernant les procédures à suivre, contacter le Toezicht Volksgezondheid (en Flandre), le FARES (à Bruxelles et en Wallonie) ou la VRGT (à Bruxelles).

17 La recherche de la source de contamination est également recommandée lorsqu'une infection tuberculeuse est diagnostiquée chez un jeune enfant.

POINTS IMPORTANTS

- 1.** Le traitement d'un malade tuberculeux doit être confié à un spécialiste dans les situations suivantes :
 - tuberculose grave
 - résistance à un ou plusieurs antituberculeux (voir 6)
 - retraitement
 - évolution défavorable
 - prise irrégulière ou interruption limitée des antituberculeux
 - sujet infecté par le VIH
 - enfant
 - femme enceinte ou allaitante
 - pathologie hépatique ou rénale préexistante
 - en présence d'effets secondaires dus aux antituberculeux
- 2.** Les mêmes principes thérapeutiques sont généralement applicables que la tuberculose soit pulmonaire ou extra-pulmonaire, ainsi que chez l'enfant, la femme enceinte et allaitante. Chez le sujet infecté par le VIH traité par des antiprotéases, la RIB doit être prescrite à la place de la RMP.
- 3.** En général, le traitement standard consiste en une quadrithérapie.
- 4.** En fonction du degré de suspicion de résistance, des antibiotiques de deuxième ligne (AMK et/ou FQ) peuvent être prescrits pour renforcer le traitement standard en attendant les résultats de l'antibiogramme.
- 5.** Il ne faut jamais ajouter un seul antituberculeux à la fois en cas d'évolution défavorable.
- 6.** La compliance au traitement doit être régulièrement évaluée. Tout manquement dans ce domaine implique l'instauration d'un traitement supervisé. Le DOT devrait être appliqué systématiquement en milieu hospitalier. Le recours à un traitement intermittent 3 fois par semaine, sous supervision, peut être envisagé en phase de continuation, sauf chez les sujets infectés par le VIH.
- 7.** La gestion des effets secondaires est également primordiale pour assurer une bonne adhésion au traitement.
- 8.** Les interactions médicamenteuses doivent être soigneusement passées en revue. Ne pas oublier celles de la RMP avec les contraceptifs oraux !

6. TRAITEMENT: CAS PARTICULIER DE LA TUBERCULOSE À BACILLES RÉSISTANTS

La tuberculose à bacilles résistants se développe le plus souvent à la suite d'un traitement inadéquat, mal conduit par le médecin et/ou mal suivi par le patient (résistance acquise). Elle peut résulter aussi d'une contamination directe par des germes résistants (résistance primaire).

Le recours à des antibiotiques de deuxième ligne s'avère nécessaire dans la plupart des tuberculoses résistantes, dont les formes graves et contagieuses doivent être hospitalisées dans des services adéquatement équipés. La prise en charge des tuberculoses à bacilles résistants est du ressort d'un spécialiste.

6.1. MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE DEUXIÈME LIGNE

6.1.1. Présentation (tableau 9)

Dans ce document, tous les antibiotiques (autres que l'INH, la RMP, le PZA, et l'EMB) utilisés en Belgique dans le traitement de la tuberculose à bacilles résistants sont considérés comme des antituberculeux de deuxième ligne même si pour certains d'entre eux l'activité vis-à-vis de *M. tuberculosis* n'est pas clairement démontrée (voir 6.1.2).

TABLEAU 9. PRINCIPAUX MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE DEUXIEME LIGNE ET LEUR PRESENTATION

Classe antibiotique	Nom générique	Abréviation	Spécialité	Présentation
Aminoglycosides	Amikacine	AMK	Amukin®	Fl. injectable 100-500 mg/2 ml Fl. injectable 1 g/4 ml
Polypeptide	Capréomycine	CAP	Capastat®	Fl. injectable 1 g
Fluoroquinolones	Moxifloxacine	FQ	Avelox® Proflox®	5-10 co. 400 mg Fl. perfusion 400 mg/250 ml
	Lévofloxacine		Tavanic®	10 co. 250 mg et 10 co. 500 mg Fl. perfusion 5 mg/ml
	Ofloxacine		Tarivid® (par exemple)	10 co. 200 mg et 5-10-20 co. 400 mg Fl. perfusion 200 mg/100 ml ou 400 mg/200 ml.
Rifamycines	Rifabutine	RIB	Mycobutin®	100 caps. 150 mg
Thioamides	Prothioamide	PTA	Peteha®	50 co. 250 mg
	Ethionamide	ETH	Trécator®	Co. 250 mg
Cyclosérine	Cyclosérine	CYC	Cycloserin®	100 caps. 250 mg.
Acide para-aminosalicylique	PAS	PAS	Paser®	Granules dans sachet de 4 g Fl. perfusion 13,49 g (sel sodique)
Oxazolidinones	Linézolide	LZD	Zyvoxid®	Co. 600 mg Sirop 100 mg/5 ml Sac perfusion 2 mg/ml
Phénazines	Clofazimine	CLF	Lamprène®	100 gélules 50 et 100 mg
Néomacrolides	Clarithromycine		Plusieurs dont Maclar®, Biclac®	60 co. 500 mg (Maclar®) Sirop 125 mg/5 ml ou 250 mg/5 ml (Biclac®) Fl. perfusion : 500 mg de poudre (Biclac®)
Beta-lactames	Amoxicilline + acide clavulanique		Plusieurs dont Augmentin®	Différents dosages des 2 antibiotiques Co. (retard) ou poudre, sirop Fl. perfusion et IV

6.1.2. Activité (tableau 10)

- Au vu de leur performance et de leur disponibilité, l'AMK, les FQ et le PTA sont les médicaments de deuxième ligne de premier choix.
- L'activité des différentes FQ, à l'exception de la norfloxacine, est relativement semblable^[18]. Toutefois la ciprofloxacine est moins active contre *M. tuberculosis* et de ce fait n'est pas recommandée dans le traitement de la tuberculose.
- La RIB reste un antibiotique majeur équivalent à la RMP avec laquelle elle partage partiellement une résistance croisée. En cas de résistance à la RMP, son utilisation est recommandée si la sensibilité de la souche est démontrée.

18 Ciprofloxacine < ofloxacine < lévofloxacine < moxifloxacine. La norfloxacine est inactive contre *M. tuberculosis*.

- La CAP est un antibiotique efficace. Elle peut être prescrite en présence d'une résistance à l'AMK, à condition que la sensibilité de la souche à cet antituberculeux ait été démontrée.
- La CYC et le PAS dont l'activité est faible doivent être considérés comme des médicaments de réserve.
- Plusieurs antibiotiques de deuxième ligne n'ont pas d'efficacité clinique clairement démontrée vis-à-vis de *M. tuberculosis* (CLF, clarithromycine, amoxicilline/acide clavulanique) : ils ne doivent être prescrits qu'exceptionnellement et toujours avec au moins deux autres antituberculeux actifs. Le LZD semble donner quelques résultats chez les tuberculeux multi-(ultra)résistants mais son utilisation est limitée par sa toxicité. L'activité de la CLF est actuellement réévaluée.

TABLEAU 10. ACTIVITÉ DES MÉDICAMENTS DE DEUXIÈME LIGNE

Médicaments	Type d'activité	Efficacité clinique	Remarques
Amikacine	Bactéricide	Bonne	Premier choix (injectable) empiriquement ou si sensibilité démontrée
Capréomycine	Bactéricide	Bonne	Pas de résistance croisée à 100 % avec AMK
Rifabutine	Bactéricide	Bonne	Pas de résistance croisée à 100 % avec RMP. À utiliser si bacilles sensibles car aussi active que RMP
Fluoroquinolones	Faiblement bactéricide	Modérée	Premier choix (per os) empiriquement ou si sensibilité démontrée. Résistance croisée entre les différentes FQ ¹⁹
Thioamides	Potentiellement bactéricide	Modérée	Deuxième choix (per os) empiriquement ou si sensibilité démontrée. Dose bactéricide rarement tolérée
Cyclosérine	Bactériostatique	Faible	Pas de résistance croisée
Acide para-aminosalicylique	Bactériostatique	Faible	Pas de résistance croisée. Dose optimale rarement tolérée
Linézolide		Prometteuse sur petites séries	À réserver en dernière instance dans les cas avec résistances multiples. Toxicité +++
Clofazimine		Réévaluée	À utiliser en dernière instance en complément d'au moins deux autres médicaments actifs
Clarithromycine		Non démontrée	
Amoxicilline/acide clavulanique		Non démontrée	

19 Il est probable que la résistance croisée entre les différentes FQ observée *in vitro* ne soit pas totalement transposable *in vivo*. La moxifloxacine n'est donc pas à exclure automatiquement s'il y a une résistance à l'ofloxacine.

6.1.3. Disponibilité et remboursement (tableau 11)

- Quelques médicaments de deuxième ligne ne sont pas disponibles en Belgique (PAS, CLF) ; pour se les procurer à l'étranger, via un pharmacien, le médecin doit remplir une «déclaration spéciale» par patient (consulter le site www.belta.be pour télécharger ce document).
- Certains antibiotiques (CYC, PTA, CAP) sont importés par la firme Econophar moyennant une dérogation. Un stock de ces médicaments est disponible en Belgique. Ils peuvent être obtenus via le pharmacien hospitalier ou d'officine.
- L'INAMI ne rembourse que quelques antituberculeux de deuxième ligne soit totalement, soit partiellement. Les médicaments importés sont totalement à charge du patient, même si celui-ci a une mutuelle.
- Le projet BELTA-TBnet permet le remboursement des antituberculeux de deuxième ligne suivant les modalités détaillées dans le tableau 12. Consulter www.belta.be pour connaître la procédure.

TABLEAU 11 . DISPONIBILITE ET REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS DE DEUXIEME LIGNE

Nom générique	Disponibilité	Cat. INAMI	Remboursement				
			INAMI		BELTA-TBnet		
			Si hospitalisation	Médicament Frais liés à l'injection (hospitalisation de jour ou soins à domicile)	Personne avec couverture sociale	Personne sans couverture sociale	
Amikacine	Oui	B	Si hospitalisation	Médicament Frais liés à l'injection (hospitalisation de jour ou soins à domicile)	100 % 75 % (attestation D)	Ticket modérateur Partie non remboursée par l'INAMI	100 % 100 % 100 %
Streptomycine*	Etranger	-			-	-	-
Kanamycine *	Etranger	-			-	-	-
Capréomycine	Via Econophar	-	Si hospitalisation	Médicament Frais liés à l'injection (hospitalisation de jour ou soins à domicile)	-	100 % 100 % 100 %	100 % 100 % 100 %
Fluoroquinolones (moxifloxacine, lévofloxacine, ofloxacine)	Oui	B			75 %	Ticket modérateur	100 %
Rifabutine	Oui	A			100 % si MR (attestation B)	-	100 %
Prothionamide	Via Econophar	-			-	100 %	100 %
Ethionamide **	Etranger	-			-	-	-
Cyclosérine	Via Econophar	-			-	100 %	100 %
PAS	Etranger	-			-	100 %	100 %
Linézolide	Oui	D			-	100 %	100 %
Clofazimine	Etranger	-			-	100 %	100 %
Clarithromycine	Oui	B			75 %***	Ticket modérateur	100 %
Amoxicilline/acide clavulanique	Oui	B			75 %	Ticket modérateur	100 %

* L'amikacine étant disponible en Belgique, le recours à la streptomycine et à la kanamycine ne se justifie pas

** Le prothionamide étant disponible en Belgique, le recours à l'éthionamide n'est pas justifié

*** Si prescription d'un médicament générique. En cas de prescription d'une spécialité, le ticket modérateur est de 40 % pour Macclar® et de 47 % pour Biclair®

6.1.4. Dosages et administration (tableau 12)

- Les médicaments per os sont pris quotidiennement en une seule prise ou en deux prises suivant les instructions de la firme. En cas de tolérance limitée, les antibiotiques dont la prise est unique peuvent être ingérés de manière espacée (matin et midi) en veillant à donner en une fois la dose totale de chacun des produits.
- L'AMK est administrée 5x/semaine en phase initiale et 3x/semaine en phase de continuation. Chez le patient ambulatoire, l'injection est préférentiellement intraveineuse ; elle est faite généralement en hospitalisation de jour. La CAP obéit aux mêmes règles ; elle est toutefois administrée le plus souvent en intramusculaire.
- Contrairement aux médicaments de première ligne, le traitement intermittent 3x/semaine ne doit pas être envisagé en phase de continuation, sauf pour l'AMK.
- Le DOT est recommandé aussi bien pendant l'hospitalisation qu'au cours de la phase ambulatoire. La supervision du traitement est requise systématiquement dans les formes graves de résistance. L'aide des infirmières FARES/VRGT peut être sollicitée (voir coordonnées sur www.fares.be et www.vrgt.be).
- Les dosages doivent être adaptés en cas d'insuffisance rénale particulièrement pour l'AMK, CAP, CYC, PAS. L'intervalle entre les doses doit être également modifié, sauf pour la moxifloxacine, le PTA et le PAS dont la prise reste journalière.
- Dans un premier temps, le PTA, la CYC et le PAS peuvent être prescrits à plus faible dosage ; celui-ci est augmenté progressivement, en fonction de la tolérance, au cours des 3 à 10 jours suivants.

6.1.5. Principaux effets secondaires et interactions (tableau 13)

Le traitement de deuxième ligne génère de nombreux effets collatéraux. Ceux qu'il faut rechercher prioritairement lors du suivi sont soulignés dans le tableau 13.

- Ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets secondaires graves qui compromettent la bonne adhésion au traitement. BELTA-TBnet peut intervenir dans le remboursement de certains génériques prescrits pour traiter ces effets (à l'heure actuelle il s'agit de la cétirizine, du dompéridon, de la fluoxétine, du lorazépam et de la ranitidine, mais cette liste pourrait être adaptée dans l'avenir) ; pour plus d'informations, consulter www.belta.be.

TABLEAU 12. DOSAGES ET ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS DE DEUXIEME LIGNE

Nom générique	Spécialité	Dose journalière enfants	Dose journalière adulte	Dose journalière maximale	Fréquence d'administration	Voie d'administration
Amikacine	Amikin®	15-22,5 mg/kg	15 mg/kg	750 – 1000 mg**	1x/jour	(IM) – IV
Capréomycine	Capastat®	15-30 mg/kg	15 mg/kg	750 – 1000 mg**	1x/ jour	IM – (IV)
Moxifloxacine*	Avelox® Proflox®	7,5-10 mg/kg	400 mg	400 mg	1x/ jour	PO – (IV)
Lévofloxacine	Tavanic®	7,5-10 mg/kg	500 mg	750 mg	1x/ jour	PO – (IV)
Ofloxacine	Tarivid®	15-20 mg/kg	400 – 800 mg	800 mg	1 à 2x/ jour	PO – (IV)
Rifabutine	Mycobutin®	5 mg/kg	5 mg/kg ***	300 mg	1x/ jour	PO
Prothioamide	Peteha®	15–20 mg/kg	15–20 mg/kg	1000 mg	1 à 2x/ jour	PO
Cyclosérine	Cycloserin®	10–20 mg/kg	15–20 mg/kg	1000 mg	1 à 2x/ jour	PO
PAS	Paser®	150 mg/kg	150 mg/kg	10 – 12 g	2 à 3x/ jour	PO – (IV)
Linézolide	Zyvoxid®	10 mg/kg	600 mg	1.200 mg	1 à 2x/ jour	PO – (IV)
Clofazimine	Lamprene®	3–5 mg/kg	100 mg	300 mg****	1 à 3x/ jour	PO

* Si le nombre de médicaments à administrer est important, cette FQ est intéressante car elle est prescrite sous forme d'un comprimé en une seule prise. Elle est aussi considérée comme la plus active dans le traitement de la tuberculose

** Ne pas dépasser la dose maximale de 750 mg d'AMK ou de CAP chez les seniors vu la toxicité auditive majorée à un âge avancé

*** À adapter si prescription concomitante d'antiprotéases

**** Commencer par 300 mg/j pour une durée maximale de 12 semaines, puis continuer avec 200 mg/j pour une durée équivalente. Ensuite prescrire 100 mg/j

TABLEAU 13. PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES ET INTERACTIONS DES MÉDICAMENTS DE DEUXIÈME LIGNE

Nom générique	Effets secondaires principaux	Effet tératogène (classification FDA*)	Interactions et règles d'utilisation
Amikacine	<ul style="list-style-type: none"> Oto-vestibulaires Rénaux 	D	<ul style="list-style-type: none"> Prudence chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale Ne pas associer capréomycine et amikacine
		C	
Capréomycine			
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaux Neurologiques Rarement rash, prurit Articulaires et tendineux Rarement hépatiques Prolongation de l'intervalle QT 	C	<ul style="list-style-type: none"> À éviter pendant l'allaitement Prudence chez les enfants en pleine croissance vu l'atteinte possible des os et cartilages Interactions avec théophylline/ coumarines ↗ absorption si prise d'antiacides ou de médicaments à base de fer, Mg, K... : reporter l'ingestion de FQ au moins 2 heures après.
Rifabutine	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaux Hépatiques Hématologiques NB. Coloration orange des sécrétions	B	<ul style="list-style-type: none"> Prudence si dysfonctionnement hépatique Interactions médicamenteuses idem que pour rifampicine, quoique moins problématiques
Prothionamide	<ul style="list-style-type: none"> Surtout gastro-intestinaux Goût métallique Hépatiques Neurologiques Endocriniens 	C	<ul style="list-style-type: none"> ↗ risque d'hypothyroïdie si associé au PAS
Cyclosérine	<ul style="list-style-type: none"> Neuropsychiatriques (psychose, dépression, convulsions, céphalées) 	C	<ul style="list-style-type: none"> Prudence si insuffisance rénale Non hépatotoxique, sauf si alcool Pyridoxine indiquée (250 mg/J) Contre-indication si épilepsie
Acide para-aminosalicylique	<ul style="list-style-type: none"> Surtout gastro-intestinaux Hypothyroïdie 	C	<ul style="list-style-type: none"> À éviter pendant l'allaitement ↗ risque d'hypothyroïdie si associé au PTA Prudence si insuffisance rénale Interactions possibles avec anticoagulants : surveiller le temps de prothrombine

Linézolide	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaux Neurologiques (polynéuropathie souvent irréversible) Hématologiques (anémie suite à une myélosuppression réversible) Eruptions cutanées Acidose lactique 	C	<ul style="list-style-type: none"> Interactions avec les médicaments sérotoninergiques et adrénergiques (antidépresseurs tricycliques, dextrométhorphan, péthidine...) pouvant donner lieu à une crise hypertensive et un syndrome sérotoninergique par inhibition de la monoamine oxydase
Clofazimine	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaux Coloration rougeâtre de la peau Ichtyose Neuropathie périphérique 	C	
Clarithromycine	<ul style="list-style-type: none"> Gastriques Hépatiques cholestatiques Prolongation de l'intervalle QT 	C	<ul style="list-style-type: none"> Interactions avec les dérivés de l'ergot
Amoxicilline + acide clavulanique	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaux Hépatiques Réaction allergique 	B	

* Classification de l'effet tératogène selon la Food and Drug Administration (FDA) – Etats-Unis.

B : Pas de risque évident chez l'homme.

- Des études contrôlées de bonne qualité menées chez la femme enceinte n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalie fœtale malgré la description d'anomalies chez l'animal.

OU :

- En l'absence d'études humaines adéquates, les études animales ne montrent pas de risque pour le fœtus. Le risque de toxicité fœtale semble faible mais reste une possibilité.

C : Risque non exclu.

Il n'y a pas d'études contrôlées de bonne qualité chez la femme enceinte mais des études animales ont montré un risque pour le fœtus ou sont manquantes. L'administration de la médication durant la grossesse peut se justifier si les bénéfices potentiels sont estimés supérieurs aux risques éventuels.

D : Évidence de risque.

Des études contrôlées de bonne qualité chez la femme enceinte ont démontré un risque réel pour le fœtus. Néanmoins, le bénéfice potentiel pourrait dépasser les risques potentiels. Par exemple, l'administration peut être acceptable en cas de maladie grave ou mettant la vie en jeu, en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou moins toxique.

- En général, les enfants supportent mieux les médicaments de deuxième ligne ; il y a moins d'effets secondaires chez eux.
- Pour la plupart des antibiotiques de deuxième ligne aucune étude ne permet d'affirmer ou d'exclure un risque quelconque pour le fœtus (cfr tableau 13). Certains d'entre eux ont toutefois un effet tératogène démontré. Ceci implique que lors du traitement d'une poly- ou multirésistance une contraception soit vivement conseillée chez les femmes en âge de procréer et qu'en cas de grossesse, toutes les informations soient fournies à la future mère pour qu'elle puisse prendre la décision de maintenir ou d'interrompre la gestation. Des informations plus détaillées concernant l'utilisation des médicaments antituberculeux pendant la grossesse et la lactation se trouvent sur le site www.escpweb.org/cybele/fr/cybelef.htm qui inclut tous les produits repris dans la pharmacopée belge. Le site www.safefetus.com/search.asp fournit des données supplémentaires concernant certains médicaments importés.

6.2. TRAITEMENT EN CAS DE RÉSISTANCE DÉMONTRÉE AUX ANTITUBERCULEUX DE PREMIÈRE LIGNE

6.2.1. Principes

Le traitement est instauré de manière empirique et individualisée selon les règles suivantes :

- Il doit comprendre une phase initiale (PI) et une phase de continuation (PC).
- La phase initiale doit durer au minimum 2 mois. Le passage à la phase de continuation ne peut être envisagé que si l'évolution clinique, radiologique et bactériologique est favorable et si le résultat de l'antibiogramme élargi est disponible.
- La durée du traitement va dépendre du type de résistance : plus celle-ci est étendue, plus la chimiothérapie sera longue.
- Les antibiotiques de première ligne doivent être utilisés chaque fois que le bacille y est encore sensible ; il faut y ajouter des médicaments de deuxième ligne selon les schémas thérapeutiques évoqués dans le paragraphe 6.2.2. Le PZA doit toujours faire partie du traitement même si l'antibiogramme de base confirme une résistance (cfr 4.1). L'inclusion de l'INH en cas de résistance à cet antibiotique est plus controversée mais elle peut se justifier si l'antibiogramme démontre un bas niveau de résistance à cet antibiotique.
- Prescrire trop d'antituberculeux en une seule fois peut être contre-productif si le patient ne supporte plus le traitement ou si le médecin doit l'arrêter à cause d'effets secondaires majeurs.
- En général, les mêmes schémas thérapeutiques sont applicables si la tuberculose est pulmonaire ou extra-pulmonaire.
- Les mêmes principes de traitement sont envisagés chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante et le sujet infecté par le VIH. Toutefois certaines adaptations peuvent être apportées comme précisé en 6.2.3.
- Le traitement devra être adapté en fonction de l'évolution radio-clinique et du résultat de l'antibiogramme élargi, en principe demandé systématiquement dès qu'une poly- ou multirésistance est confirmée^[20]. Entre-temps, si le patient n'évolue pas favorablement, il faut éviter d'ajouter, un à un, de nouveaux antituberculeux «à l'aveuglette».
- La prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants, surtout dans ses formes graves, doit être confiée à un spécialiste ayant une expertise dans le domaine.

20 L'antibiogramme élargi peut avoir été demandé plus tôt si la suspicion de multirésistance était importante (cfr 4.2).

6.2.2. Schémas thérapeutiques empiriques recommandés

Actuellement, il n'y a pas d'études randomisées ou contrôlées qui démontrent l'efficacité des traitements particuliers préconisés en présence des différents types de résistance. En Belgique, les schémas empiriques recommandés (tableau 14) tiennent compte de la prévalence locale de la résistance (rapport épidémiologique disponible sur www.fares.be) ainsi que de la disponibilité des antibiotiques de deuxième ligne. Ces propositions peuvent dès lors s'écarter des schémas thérapeutiques proposés par des instances internationales.

TABLEAU 14. TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX EMPIRIQUES CONSEILLÉS EN CAS DE RÉSISTANCE CONFIRMÉE PAR L'ANTIBIOGRAMME DE BASE EN ATTENDANT LE RÉSULTAT DE L'ANTIBIOGRAMME ÉLARGI

Résistance confirmée	Schémas thérapeutiques*		Durée totale du traitement
	Phase initiale**	Phase de continuation	
INH	RMP + PZA + EMB (+ FQ)***	RMP + EMB	9 mois
RMP	INH + PZA + EMB (+ FQ)***	INH + EMB	9 mois
EMB	INH + PZA + RMP (+ FQ)***	INH + RMP	6 mois
INH + EMB	RMP + PZA + FQ*** (+ AMK)	RMP + FQ***	9 mois
INH + RMP	PZA + EMB + FQ*** + AMK (+ PTA)	PZA + EMB + FQ*** (+ AMK)****	18-24 mois
INH + RMP + EMB	PZA + FQ*** + AMK + PTA (+ CYC)	PZA + FQ*** + PTA (+ AMK)****	18-24 mois

* À adapter en fonction du résultat de l'antibiogramme élargi demandé systématiquement si PolyR ou MR et en cas de retraitement quel que soit le type de résistance

** Si MR, la durée de la phase initiale est plus longue que les 2 mois requis pour le traitement standard

*** FQ = moxifloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine

**** Dans les cas sévères, l'AMK peut être maintenue si elle est tolérée

() En cas de lésions étendues, de déficience immunitaire ou de retraitement

Le PZA est considéré comme un antituberculeux actif quel que soit le résultat de l'antibiogramme ; il est inclus systématiquement dans la phase initiale du traitement. Par ailleurs, il fait systématiquement partie des médicaments prescrits au cours de la phase de continuation lors du traitement des tuberculoses à bacilles multirésistants.

Monorésistance (MonoR) : résistance à un seul antituberculeux de première ligne.

- Le plus souvent résistance à l'INH. Exceptionnellement à l'EMB. La résistance à la RMP est rare, sauf chez les sujets infectés par le VIH. Ne pas tenir compte de la résistance au PZA *in vitro* car celle-ci n'est pas toujours transposable *in vivo*.
- Ne pose pas de problèmes thérapeutiques majeurs.

- En phase initiale : prescrire les **3** médicaments de première ligne encore actifs (dont le PZA).
- En phase de continuation : prescrire **2** médicaments actifs.
- La durée totale du traitement est comprise entre 6 (si MonoR EMB) et 9 mois (si MonoR INH ou RMP).
- La phase initiale dure en général 2 mois. Les conditions pour passer à la phase de continuation sont semblables à celles requises pour la tuberculose à bacilles sensibles (cfr 5.2.1).

NB. Un antibiogramme élargi n'est en principe pas justifié en cas de monorésistance, sauf s'il s'agit d'un retraitement ou d'une résistance à la RMP. Par ailleurs, il faut l'envisager si l'examen direct des expectorations est toujours positif après plus de deux mois.

Polyrésistance (PolyR) : résistance au moins à 2 antituberculeux de première ligne à l'exception de l'association INH + RMP (multirésistance).

- La forme la plus fréquente : INH + EMB.
- Demander systématiquement un antibiogramme élargi.
- En phase initiale : prescrire au moins **3** médicaments actifs (ou supposés l'être) parmi lesquels le PZA. Pour les antibiotiques de deuxième ligne, donner la préférence à une FQ ou à l'AMK dans un premier temps. Envisager d'autres choix en fonction des résultats de l'antibiogramme élargi.
- En phase de continuation : prescrire **2** médicaments dont l'activité a été confirmée.
- La phase de continuation doit être prolongée ; une durée totale de traitement de 9 mois est le plus souvent suffisante.
- La phase initiale ne peut être clôturée que si le résultat de l'antibiogramme élargi est connu et si l'évolution clinique, radiologique et bactériologique du patient est favorable.

Multirésistance (MR) : résistance au moins à l'INH et à la RMP.

- Demander systématiquement un antibiogramme élargi.
- En phase initiale : prescrire au moins **4** médicaments actifs (ou supposés l'être) parmi lesquels le PZA. Inclure l'EMB si la souche y est sensible. Le maintien de l'INH, comme cinquième antituberculeux, pourrait se justifier par le fait qu'un pourcentage variable de bacilles peut y être encore sensible au début du traitement. Pour les antibiotiques de deuxième ligne, donner la préférence dans un premier temps à FQ, AMK et éventuellement PTA.

- Adapter le traitement en fonction des résultats de l'antibiogramme élargi et en tenant compte du fait qu'au moins 4 médicaments actifs (dont le PZA) sont nécessaires en phase initiale.
- En phase de continuation : prescrire **3** médicaments (y compris PZA) dont l'activité a été confirmée. Dans les cas sévères, l'AMK peut être maintenu s'il est toléré.
- Les phases initiale et de continuation doivent être prolongées ; une durée totale de traitement de 18 à 24 mois est le plus souvent suffisante.
- Le passage à la phase de continuation implique que :
 - le résultat de l'antibiogramme élargi soit connu et démontre que le patient a reçu au moins 3 antituberculeux actifs au cours de la phase initiale ;
 - 6 examens microscopiques directs sur des expectorations matinales, espacées d'au moins 3 jours, soient consécutivement négatifs ;
 - l'évolution clinique et radiologique du patient soit favorable.

Ultrarésistance (UR) : résistance au moins à l'INH et à la RMP (multirésistance) + résistance au moins à une FQ et à un des antituberculeux de deuxième ligne injectables (AMK ou CAP).

- Cette forme particulièrement grave de résistance hypothèque fortement les chances de guérison ; il en est de même d'autres formes très étendues de résistance mais qui ne répondent pas à la définition d'UR.
- Le traitement est adapté en fonction du résultat de l'antibiogramme élargi et de l'évolution clinique du patient ; sa gestion est également influencée par la présence de nombreux effets secondaires résultant de l'utilisation de médicaments de deuxième ligne particulièrement toxiques.
- Sa prise en charge est du ressort d'un service spécialisé dans le suivi des patients tuberculeux multirésistants.

6.2.3. Cas particuliers

Lésions étendues

- Ajouter un antibiotique supplémentaire en phase initiale (tableau 14).

Retraitement

- En phase initiale, ajouter un antibiotique supplémentaire au schéma thérapeutique empirique choisi en fonction du type de résistance (cfr tableau 14).
- Si le patient a été traité antérieurement avec des médicaments de deuxième ligne, il faut bien documenter l'historique de(s) la chimiothérapie(s) antérieure(s) (associations médicamenteuses prescrites, doses, durée du traitement,

compliance, interruptions...) afin d'évaluer la potentialité de résistances additionnelles. En attendant le résultat de l'antibiogramme élargi, le traitement empirique avec 5 antituberculeux doit inclure au moins 3 antibiotiques qui n'ont jamais été administrés au patient auparavant.

Enfants

- Les schémas thérapeutiques empiriques ne diffèrent pas de ceux de l'adulte (tableau 14).
- Le bénéfice escompté après l'administration des médicaments recommandés supplante le risque d'éventuels effets secondaires. Un suivi rigoureux des enfants est essentiel afin d'assurer le dépistage précoce de ces effets collatéraux.
- Si la souche *y* est sensible, l'EMB est indiqué dans les formes graves de tuberculose, *y* compris les cas de multirésistance (cfr indications en 5.2.6). Une dose de 25 mg/kg/J peut être prescrite en phase initiale pendant une période limitée de 30 jours.
- L'utilisation d'une FQ est préconisée chez l'enfant en présence d'une tuberculose MR malgré le risque d'atteinte des cartilages de croissance.
- La CYC, le PTA et le PAS ont montré leur efficacité chez l'enfant et sont relativement bien tolérés. L'administration du PAS ou du PTA peut être compliquée d'hypothyroïdisme. Un monitoring hormonal tous les 6 mois est indiqué.

Femmes enceintes et allaitantes

- La femme enceinte ou allaitante chez qui l'on vient de découvrir une résistance à un ou plusieurs antituberculeux de première ligne doit être traitée impérativement. Les schémas thérapeutiques recommandés dans le tableau 14 peuvent être prescrits.
- Quoique l'utilisation du PZA soit discutée chez la femme enceinte (cfr 5.2.6), il est recommandé de l'inclure dans le schéma thérapeutique de la tuberculose à bacilles résistants car il est moins toxique pour le fœtus que la majorité des médicaments de deuxième ligne.
- En principe, l'administration de la plupart des antituberculeux de deuxième ligne n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement. Toutefois, la guérison de la mère implique que le schéma thérapeutique le mieux adapté lui soit prescrit.
- La femme enceinte doit être informée des risques tératogènes démontrés (ou potentiels) des antibiotiques de deuxième ligne (cfr tableau 13). Elle doit être conseillée quant à une éventuelle interruption de grossesse.

Immunodéficience

- Quelle que soit la résistance, il est recommandé d'ajouter un antibiotique supplémentaire en phase initiale (cfr tableau 14).
- Si les sujets VIH sous antirétroviraux peuvent encore être traités par la RMP (ou la RIB) les règles définies dans le cadre du traitement standard (cfr 5.2.6) restent d'application.
- Les interactions médicamenteuses, les effets secondaires graves et le risque de malabsorption augmentent en cas de double thérapie. Cette situation hypothèque les chances de guérison aussi bien chez les sujets infectés par le VIH que chez les malades souffrant d'autres pathologies immunosuppressives (cancer, maladies nécessitant la prise de corticoïdes au long cours...).
- Si le traitement de la tuberculose à bacilles résistants est associé à d'autres traitements, le risque de non adhésion augmente. Le DOT est donc particulièrement recommandé dans ce cas.

6.3. TRAITEMENTS ADJUVANTS

6.3.1. Pyridoxine

- Si la résistance implique la prescription des seuls médicaments de première ligne : suivre la règle définie en 5.3.
- Si des médicaments de deuxième ligne sont prescrits : ajouter systématiquement la pyridoxine étant donné le risque majoré d'effets neurologiques périphériques particulièrement en cas de prise de CYC^[21].
- La pyridoxine étant à charge complète du patient, l'aide financière de BELTA-TBnet peut être sollicitée (www.belta.be).

6.3.2. Corticoïdes

- Les indications restent similaires à celles recommandées lors du traitement standard (5.3).

21 La pyridoxine (250 mg/J) peut non seulement prévenir mais aussi traiter les atteintes neurologiques provoquées par la CYC.

6.4. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Elle doit être adaptée au type de résistance selon les modalités décrites ci-après :

6.4.1. Monorésistance

- Même type de surveillance qu'en cas de traitement d'une tuberculose à bacilles sensibles (voir 5.4).
- Envisager une contraception si une FQ est prescrite.

6.4.2. Polyrésistance

- Si la résistance concerne la RMP, adopter le suivi de la tuberculose MR (cfr 6.4.3).
- Dans le cas contraire, se calquer sur la surveillance de la tuberculose à bacilles sensibles en l'adaptant à l'évolution clinique et bactériologique du patient.
- Si une FQ est prescrite, envisager une contraception.
- Si l'AMK est prescrite, envisager une audiométrie régulière.

6.4.3. Multirésistance / Ultrarésistance

Avant le traitement

- S'il n'a pas encore été proposé, offrir un test VIH selon la règle «Conseils, Consentement, Confidentialité».
- Faire systématiquement un bilan des fonctions hépatique et rénale ainsi qu'un complet hématologique.
- En fonction des médicaments prescrits, cibler plus spécifiquement les examens suivants :
 - tests thyroïdiens (T3, T4 et TSH) si PTA et PAS
 - examen ophtalmologique si EMB
 - audiométrie si AMK ou CAP
- Vu le risque de tératogénicité connu ou peu documenté de la plupart des antibiotiques de seconde ligne, conseiller une contraception (de préférence mécanique) chez la femme en âge de procréer. Si elle est enceinte, la prévenir des risques pour l'enfant.
- Vérifier les antécédents d'épilepsie et d'affections psychiatriques (dépression, tendance suicidaire) si la prescription de CYC est envisagée (elle est contre-indiquée dans de telles conditions).

Pendant le traitement

- Hospitalisation en isolement respiratoire jusqu'à négativation des expectorations (voir 6.6.3)
- En ambulatoire : consultation médicale tous les mois pour suivi clinique, surveillance des effets secondaires et des interactions médicamenteuses (cfr tableau 13). Suivi plus fréquent si le patient est infecté par le VIH, diabétique, alcoolique ou a un problème hépatique.
- Examens bactériologiques de contrôle des expectorations (examen direct et culture) :
 - À faire au moins 1 fois par semaine jusqu'à négativation puis tous les 2 mois.
 - Si un examen bactériologique est jugé nécessaire alors que le patient n'a plus d'expectorations, induire celles-ci par l'inhalation d'un aérosol de solution saline hypertonique ou réaliser éventuellement une fibroscopie bronchique.
 - Si les examens sont toujours positifs après 3 mois, vérifier l'adhésion au traitement et refaire un antibiogramme élargi.
- Contrôles radiologiques : tous les 2 - 3 mois.
- Contrôles sanguins réguliers :
 - tests hépatiques et rénaux + complet sanguin toutes les six semaines
 - acide urique si PZA
 - tests thyroïdiens si PTA et PAS
- Contrôle de l'audiométrie toutes les six semaines si AMK ou CAP.
- Chez l'adulte, contrôle ophtalmologique régulier si prise d'EMB à forte dose (25 mg/kg/J) ou si plaintes. Chez l'enfant, un suivi est à envisager si prescription d'une forte dose (25 mg/kg/J) pendant plus de 30 jours.
- Évaluation psychologique mensuelle si CYC.
- Contrôle neurologique et hématologique mensuel si LZD.

Après le traitement

- Consultation après 6 mois avec contrôle radiologique.
- Si le traitement a été interrompu pour toxicité (ou pour toute autre cause) avant la durée totale du traitement recommandée, programmer des examens radiologiques et bactériologiques réguliers au cours des 2 à 3 années qui suivent.

6.5. GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES MÉDICAMENTS DE SECONDE LIGNE

- Si la résistance est étendue, le principe est d'essayer de continuer les médicaments jusqu'au maximum supportable par le patient en l'aidant avec des traitements spécifiques pour contrer les effets secondaires^[22]. S'il ne supporte plus le traitement et que l'évolution est défavorable, la décision d'arrêter le traitement antituberculeux peut être envisagée.
- Certains effets collatéraux des antituberculeux de deuxième ligne sont gérés de la même façon que ceux de première ligne (voir en 5.5). Le tableau 15 reprend ce qui est spécifique aux antituberculeux de deuxième ligne.

TABLEAU 15. GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES ANTITUBERCULEUX DE DEUXIEME LIGNE

Effets secondaires	Gestion
Altérations de la fonction hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Se référer aux principes généraux repris dans le tableau 8. • Si le PZA est exclu, il doit être remplacé par un antibiotique de deuxième ligne peu hépatotoxique [AMK (CAP), FQ ou CYC] en fonction de la sensibilité de la souche.
Troubles gastro-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire un antiacide mais postposer la prise de FQ 2 heures après celle de l'antiacide pour éviter toute malabsorption. • Prescrire un antiémétique.
Troubles visuels	<ul style="list-style-type: none"> • Stopper le LZD qui peut provoquer une névrite optique.
Névrite sensitivo-motrice	<ul style="list-style-type: none"> • Si l'évolution est rapide, stopper le LZD qui peut provoquer une atteinte neurologique irréversible.
Anémie	<ul style="list-style-type: none"> • Stopper le LZD qui peut être la cause d'une anémie réversible.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Adapter les doses des médicaments associés (y compris la contraception orale) suivant l'effet des antituberculeux sur leur métabolisme (cfr 6.1.5).
Troubles oto-vestibulaires	<ul style="list-style-type: none"> • Continuer l'AMK (ou CAP) aussi longtemps que possible. L'arrêter si plaintes et/ou réduction importante de l'audiogramme.
Troubles psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> • Stopper la CYC si tendance suicidaire. • Prescrire un antidépresseur mais attention aux interactions notamment des ISRS (inhibiteurs spécifiques des récepteurs sérotoniques) avec le LZD (syndrome sérotoninergique). • Prescrire une benzodiazépine si anxiété et insomnie.
Réaction de type allergique	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire un antihistaminique H1. • Stopper le traitement si la réaction met la vie du patient en danger. Hospitaliser le patient et le référer à un spécialiste.

22 Si le coût de ces traitements est un problème pour le patient (médicaments non remboursés par la mutuelle ou patient sans couverture sociale), BELTA-TBnet peut être contacté (www.belta.be) afin de vérifier si le protocole prévoit la prise en charge de la médication proposée.

6.6. QUESTIONS PRATIQUES

6.6.1. Y a-t-il une hiérarchisation dans le choix des 4 médicaments requis pour le traitement de la tuberculose MR ?

En principe, il faut prescrire les antituberculeux en fonction du résultat de l'antibiogramme mais on peut procéder par étapes (cfr annexe 2) en choisissant d'abord ceux qui sont connus pour être les plus actifs, ont le moins d'effets secondaires et sont les moins chers :

1. Antituberculeux de première ligne (EMB et PZA) si sensibilité conservée (pour le PZA on ne tient pas compte du résultat de l'antibiogramme peu fiable).
2. RIB si résistance à la RMP et si sensibilité conservée vis-à-vis de cet antibiotique.
3. AMK et FQ (de préférence moxifloxacine), les deux pierres angulaires du traitement de la MR, si la souche y est sensible.
4. CAP si résistance à l'AMK et si sensibilité conservée vis-à-vis de cet antibiotique.
5. PTA, si sensibilité conservée.
6. CYC, quel que soit le résultat de l'antibiogramme vu le peu de fiabilité de celui-ci.
7. PAS, quel que soit le résultat de l'antibiogramme vu le peu de fiabilité de celui-ci
8. LZD : à réserver aux cas de résistances extrêmes.
9. CLF, clarithromycine, amoxicilline + acide clavulanique : en dernière instance s'il n'y a plus d'autres alternatives. L'INH peut être utile au début du traitement en présence d'un bas niveau de résistance à cet antibiotique.

6.6.2. Quelles sont les perspectives d'avenir pour le traitement de la tuberculose MR en Belgique ?

Le méropénem en combinaison avec l'acide clavulanique^[23] semble avoir une potentialité thérapeutique mais celle-ci n'est pas encore clairement démontrée à l'heure actuelle.

Par ailleurs, de nouvelles molécules actuellement en phase II du processus de développement clinique (comme la diaryl-quinoline – TMC207) ouvriront très probablement de nouvelles perspectives de traitement. Ces nouveaux médicaments ne seront pas disponibles en Belgique avant plusieurs années.

23 Cette molécule n'étant pas disponible séparément, il faut ajouter l'amoxicilline/acide clavulanique.

6.6.3. La chirurgie a-t-elle sa place dans le traitement de la tuberculose MR ?

En cas d'évolution clinique défavorable de tuberculoses à bacilles MR ainsi qu'en présence d'intolérance médicamenteuse sévère, on peut envisager une résection chirurgicale unilatérale des zones les plus atteintes. La chirurgie a pour but de réduire la charge bactérienne. Elle ne constitue pas une alternative en cas d'échec thérapeutique dû à une non compliance (la compliance ne sera probablement pas meilleure après) ou à l'inefficacité du traitement antituberculeux. Après l'intervention il y a lieu de poursuivre la chimiothérapie pendant une durée égale à ce qui avait été prévu initialement, éventuellement avec un nombre réduit de médicaments sélectionnés en fonction de leur tolérance et de leur degré d'activité. Par ailleurs, si l'acte opératoire est grevé de morbidité et de mortalité, il peut être également source de contamination pour l'équipe médicale et paramédicale ce qui justifie des procédures d'hygiène complexes au sein du quartier opératoire et des salles d'hospitalisation.

6.6.4. Comment gérer l'isolement respiratoire de patients contagieux atteints de tuberculose à bacilles résistants ?

En principe, la stratégie à appliquer pour les tuberculoses MonoR ou PolyR n'impliquant pas la RMP est la même que lorsque les bacilles sont sensibles (cfr 5.6.1 et 5.6.2).

Pour les tuberculoses MR ou PolyR (avec résistance à la RMP), l'isolement respiratoire est requis en milieu hospitalier dans une chambre dont l'équipement a été étudié pour éviter toute contamination extérieure (pression négative de préférence). La durée de l'hospitalisation peut varier et atteindre plusieurs mois dans les cas complexes. La sortie d'isolement respiratoire est à envisager lorsqu'au minimum 6 examens directs successifs sont négatifs sur prélèvements espacés d'au moins 3 jours. En principe, la négativité de 3 cultures à 3 jours d'intervalle est préférable surtout dans les cas de résistance étendue et/ou lorsque le patient va séjourner en collectivité au cours de la phase ambulatoire. Quelle que soit la stratégie choisie, il faut tenir compte de l'évolution radio-clinique du patient pour lever l'isolement.

POINTS IMPORTANTS

1. Le traitement des tuberculoses à bacilles résistants est du ressort d'un spécialiste. Les cas complexes doivent être référés à un service ayant l'expertise et l'infrastructure nécessaires à leur prise en charge optimale.
2. Le résultat de l'antibiogramme va permettre l'adaptation du traitement mais l'évolution clinique du patient est également un élément dont il faut tenir compte.
3. Le PZA est toujours inclus dans la phase initiale du traitement quel que soit le résultat de l'antibiogramme ; en cas de tuberculose MR il est également prescrit en phase de continuation.
4. Le nombre de médicaments prescrits au cours des deux phases du traitement augmente en fonction de la gravité de la résistance. Le diagnostic de MR justifie au minimum 4 antibiotiques actifs (ou supposés l'être) en phase initiale et au minimum 3 en phase de continuation.
5. La gestion des effets secondaires est un des challenges de la prise en charge des formes graves de tuberculose à bacilles résistants.
6. La femme en âge de procréer et la femme enceinte doivent être prévenues des effets tératogènes potentiels ou démontrés des médicaments de deuxième ligne. Elles doivent être conseillées quant à une contraception ou une éventuelle interruption de grossesse.
7. Les médicaments de deuxième ligne ne sont pas (ou sont partiellement) remboursés. Leur gratuité pour le patient implique le recours à BELTA-TBnet.
8. La supervision du traitement (DOT) est recommandée systématiquement pour les tuberculoses PolyR et MR.

BIBLIOGRAPHIE^[24]

Il est possible de comparer les **recommandations** belges actuelles aux publications similaires d'autres pays :

1. KNCV en Commissie voor praktische Tuberculosebestrijding. Handboek TBC-Bestrijding Nederland. Juillet 2008.
www.kncvtbc.nl/site/Components/FileCP/Download.aspx?id=54b26cf0-9f0d-446e-954c-8b0550450dab
2. Agence de la santé publique du Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (6ème édition), 2007.
www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/pdf/tbstand07_f.pdf
3. Société de pneumologie de langue française. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). Revue des maladies respiratoires. Masson, 2003
4. NICE. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33.
www.nice.org.uk/nicemedia/live/10980/30020/30020.pdf

Des **informations médico-techniques** supplémentaires sont disponibles dans les publications suivantes :

Aspects généraux de la tuberculose

5. Palomino JC, Cardoso Leao S, Ritacco V. Tuberculosis 2007: from basic science to patient care. Amedeo.
www.tuberculosistextbook.com
6. Reichman and Hershfield's Tuberculosis. A comprehensive, international approach. Third Edition. Part A. Edited by M. Ravignone. Lung Biology in health and disease ; vol 219. Informa Healthcare USA. New York, 2006.

24 Tout lien gratuit est mentionné. Pour certaines publications l'accès via internet est payant ou n'est pas disponible.

Diagnostic

7. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn mycobacteriele laboratoriumdiagnostiek, 2006.
www.nvalt.nl/uploads/8W/OD/8WODQWthCA7qbUukFNipLw/NVMM-RICHTLIJN.pdf
8. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in Adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 161. 1376-1395, 2000.
www.thoracic.org/statements/resources/archive/tbadult1-20.pdf

Traitement

9. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose, 2005.
www.nvalt.nl/uploads/ko/_k/ko_kjkVTGtXo6SX9gV3TzA/Medicamenteuze-behandeling-van-TBC.pdf
10. CDC. Treatment of tuberculosis. *MMWR*, June 20, 2003/52 (RR11).
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm
11. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 22nd Belgian/Luxembourg edition 2010-2011, Table 11A (Mycobacterial infections: treatment of tuberculosis).
12. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Fourth edition. WHO/HTM/TB/2009.420.
whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

Tuberculose chez l'enfant

13. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.
whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
14. I. De Schutter, F. Mouchet, D. Piérard, T. Jonckheer, A. Forier, A. Malfroot. Tuberculose bij kinderen in de praktijk: I. Richtlijnen voor screening en diagnose; II. Algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling. *Tijdschrift van de Belgische Kinderarts/Journal du Pédiatre Belge*, 2009;11 (1):20-36.
15. WHO. EMB efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. WHO/HTM/TB/2006.365.
whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf
16. Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis in children. *SAMJ*, October 2007 ; 97 (10):995-997.
www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/601/126

Tests IGRA

17. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States 2010. MMWR, June 25, 2010/59 (RR-5);1-25.
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm?s_cid=rr5905a1_e
18. Agence de la santé publique du Canada. Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente – Mise à jour de 2010. CCDR-RMTC, juin 2010 ; 36, DCC-5 ;1-21.
<http://origin.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-5/index-fra.php>
19. Arend SM. De waarde van interferon – gamma- testen bij de diagnostiek van infectie met *M. tuberculosis*. Tijdschrift voor infectieziekten ; vol 3, nr 5. 2008. 182-189.
www.ariezmp.nl/AriezMP/DownloadFile.lynkx?guid=24d95ebe-88f2-4171-b89c-7363f9c2e433

Traitement antituberculeux chez les femmes enceintes et allaitantes

20. Shin S, Guerra D et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. Clin Infect Dis 2003 ; 36 (8):996-1003. Table 4. Summary of data on safety and effectiveness of antituberculous drugs for administration during pregnancy and breastfeeding.
www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/374225

Tuberculose et VIH

21. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection – 2005.
www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/TB_HIV_FINAL2005.pdf
22. CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV related tuberculosis, 2007.
www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/PDF/tbhiv.pdf
23. Lange C, Schieferstein C, Toosi Z, Gori A. HIV Medecine. Chapter 12. Opportunistic infections. Tuberculosis. Amedeo 2007, 416-432.
<http://hivmedicine.com/textbook.htm>

Tuberculose du système nerveux central

24. Rock RB, Olin M et al. Central Nervous System Tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008 ; 21 (2);243-261.
<http://cmr.asm.org/cgi/reprint/21/2/243>

Hépatotoxicité des médicaments antituberculeux

25. ATS. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 174. 935-952, 2006.
www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/hepatotoxicity-of-antituberculosis-therapy.pdf

Traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants

26. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.
whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
27. Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Current Opinion in infectious diseases* 2008, 21:587-595.
28. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Sys Rev* 2008: CD004795. DOI: 10.1002/14651858.CD004795.pub3.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004795.pub3>
29. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005 ; 25:928-936.
<http://erj.ersjournals.com/content/25/5/928.full.pdf+html>
30. Sotgiu G, Ferrara G et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009, 33 :871-881.
31. Migliori GB, Eker B et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009, 34:387-393.

ANNEXES

ANNEXE 1. RÉCAPITULATIF : DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE ET DE LA RÉSISTANCE (EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES ET TESTS DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE)

1. Prélèvements (avant le début de la chimiothérapie)

- **En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire**

- Au moins 3 expectorations matinales, à un jour d'intervalle.
- En l'absence d'expectoration spontanée : 3 expectorations induites ou 3 tubages gastriques au lever (enfants), voire une fibroscopie avec lavage bronchique ou broncho-alvéolaire (2 x 20 ml).

NB. Les tubages gastriques doivent être neutralisés par l'addition de 100 mg de CaCO₃ au cas où la mise en culture ne peut être effectuée dans les 3 heures qui suivent le prélèvement.

- **En cas de suspicion de tuberculose extra-pulmonaire**

Prélèvement adéquat, en quantité suffisante, en fonction de la localisation : liquide pleural (sur héparine et non sur EDTA), 3 urines matinales, liquide céphalorachidien, pus ganglionnaire ou d'abcès froid, biopsie...

2. Acheminement au laboratoire

Envoi sans délai ; sinon, conservation au frigo entre 2° et 8° C

3. Techniques^[25]

- **Examen microscopique direct** (systématiquement) : résultat endéans les 24 h.
- **Culture et identification** (systématiquement) :
 - sur milieu solide : résultat (+) à partir de 4 semaines et (-) après 8 semaines
 - sur milieu liquide : résultat (+) à partir de 2 semaines et (-) après 6 semaines

25 Délais variables en fonction de la concentration bacillaire dans l'échantillon et de la vitesse de croissance des germes en culture.

- **Antibiogramme de base** (systématiquement si culture +):
 - sur milieu solide : résultat au plus tôt 28 jours après l'identification
 - sur milieu liquide : résultat 2-4 semaines après l'identificationTout antibiogramme diagnostiquant une MR doit être contrôlé et confirmé par un laboratoire de référence.
- **Antibiogramme élargi** (systématiquement si MR ou PolyR confirmée):
 - sur milieu solide : résultat au plus tôt 28 jours après l'ensemencement à partir d'une culture (+) en milieu solide
 - sur milieu liquide : résultat 2-4 semaines après l'ensemencement à partir d'une culture (+) en milieu liquide ou solide
- **Test de biologie moléculaire, dont la PCR** (diagnostic rapide de tuberculoses graves et/ou test complémentaire en cas de tuberculose paucibacillaire):
 - directement sur des échantillons cliniques : résultat en quelques jours
- **Recherche moléculaire de mutations dans les gènes impliqués** (pour diagnostic rapide de la résistance):
 - sur culture : résultat en quelques jours
 - directement sur des échantillons cliniques (de préférence ED +): résultat en quelques jours.

ANNEXE 2. HIÉRARCHISATION DU CHOIX DES MÉDICAMENTS LORS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE À BACILLES MULTIRÉSISTANTS EN BELGIQUE

MODE D'UTILISATION

En allant de gauche à droite, ajouter étape par étape les antibiotiques auxquels la souche est encore sensible pour obtenir un total de 4 produits actifs. Trois médicaments (PZA, CYC, PAS) peuvent être inclus même si le résultat de l'antibiogramme démontre une résistance.

Médicaments 1ère ligne + rifabutine

Pyrazinamide (PZA)
Ethambutol (EMB)
Rifabutine (RIB)

- Toujours donner PZA
- EMB/RIB : inclure si sensibilité

Fluoroquinolones (FQ)

Moxifloxacine (MFL)
Lévofloxacine (LFL)
Ofloxacine (OFL)

- Ne donner qu'une seule FQ, par ordre de préférence :
1. MFL
2. LFL
3. OFL

Injectables 2ème ligne

Amikacine (AMK)
Capréomycine (CAP)

- Ne donner qu'un seul produit injectable :
- Premier choix : AMK
- CAP si résistance AMK

Autres 2ème ligne

Prothionamide (PTA)
Cyclosérine (CYC)
PAS

- À ajouter pour obtenir 4 produits actifs, par ordre de préférence :
1. PTA
2. CYC
3. PAS

Médicaments en cas d'UR

Linézolide (LZD)

- À utiliser uniquement si non encore sélectionnés

Médicaments de dernière instance

Isoniazide (INH) →

Peut encore être utile au début du traitement si bas niveau de résistance

Clofazimine (CLF) →

Données insuffisantes pour démontrer clairement sa valeur ajoutée

Clarithromycine →

Activité anti-TBC et/ou valeur ajoutée au traitement anti-TBC non démontrée

Amoxicilline + acide clavulanique →

Donner éventuellement pour renforcer le schéma thérapeutique, mais ne pas compter parmi les 4 produits actifs



Ministère
de la Communauté
française