

Tuberculose

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

2010 – TROISIEME ÉDITION RÉVISÉE

Tuberculose

Comité éditorial de la troisième édition :

F. Varaine (M), M. Henkens (M), V. Grouzard (I)

Avec la participation de :

P. Blasco (I), L. Bonte (L), L. Frigati (M), P. Humblet (M), A. Martin (PhD) et V. Sizaire (M)

(I) Infirmier(e), (L) Laborantine, (M) Médecin, (PhD) Docteur en biologie

Composition et maquette d'E. Laissu

Avant-propos

La tuberculose est une pathologie à laquelle les soignants des pays pauvres sont confrontés quotidiennement. Sa prise en charge ne relève nécessairement pas d'un programme vertical et doit faire partie des activités médicales courantes même lorsque le nombre de patients est limité.

Selon l'OMS, chaque année, 8 à 10 millions de nouveaux cas de tuberculose sont déclarés dans le monde et 2 millions de personnes meurent de tuberculose. La tuberculose est la deuxième cause de mortalité par maladie infectieuse chez l'adulte, après le sida. La grande majorité des cas (95%) et des décès (98%) surviennent dans les pays défavorisés. L'épidémie de sida (12 millions de personnes atteintes de tuberculose sont co-infectées par le VIH) et le problème grandissant de la résistance aux antituberculeux (500 000 nouveaux cas de tuberculose multirésistante par an), ont encore compliqué la prise en charge de la maladie.

Pourtant, la tuberculose reste une maladie négligée par la recherche. Aucun antituberculeux n'a été découvert depuis la rifampicine, il y a plus de 40 ans. Le diagnostic repose encore largement sur la microscopie du crachat, inadaptée pour une grande partie des patients. L'efficacité de la vaccination par le BCG est très limitée.

Ce guide a pour but d'aider les soignants à tirer le meilleur parti possible des moyens existants sans négliger les rares innovations (cultures rapides, associations à doses fixes, etc.) permettant d'améliorer le diagnostic et le traitement.

Malgré l'attention portée à la réalisation de ce guide, des erreurs ont pu se glisser dans le texte. Les auteurs remercient les utilisateurs, si tel est le cas, de bien vouloir les signaler. Ils rappellent qu'en cas de doute, il appartient au prescripteur de s'assurer que les posologies indiquées dans ce guide sont conformes aux spécifications des fabricants.

Les utilisateurs de ce guide sont également invités à nous communiquer leurs commentaires et critiques, afin d'assurer à cet ouvrage l'évolution la plus adaptée aux réalités du terrain.

Les remarques sont à adresser à :

Médecins Sans Frontières - Guidelines
4 rue St-Sabin - 75011 Paris
Tél. : +33.(0)1.40.21.29.29
Fax : +33.(0)1.48.06.68.68
e.mail : guide.tuberculosis@msf.org

Ce guide est également disponible sur le site www.msf.org. Il est recommandé de consulter régulièrement ce site où sont publiées les mises à jour de cette édition.

Table des matières

Abréviations	10
Chapitre 1 : La maladie	13
1. Epidémiologie	15
1.1. Caractéristiques du bacille	15
1.2. Transmission.....	15
1.3. Evolution du bacille dans l'organisme	16
1.4. Pronostic et létalité	17
1.5. Facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB.....	17
1.6. Indicateurs épidémiologiques	18
1.7. TB dans les pays en développement.....	20
1.8. TB en Europe de l'Est et ex-Union soviétique	21
2. Aspects cliniques	22
2.1. TB pulmonaire (TBP).....	22
2.2. Diagnostics différentiels	22
2.3. Formes extra-pulmonaires (EP).....	23
2.4. TB disséminée ou miliaire	26
3. Diagnostic	27
3.1. Examens bactériologiques	27
3.2. Autres examens.....	29
3.3. Algorithmes diagnostiques	31
4. Définitions de cas	40
4.1. Cas suspect de TB pulmonaire	40
4.2. Cas confirmé de TB	40
4.3. Cas de TB	40
5. TB et VIH	43
5.1. Signes et symptômes de la TB chez les patients VIH	43
5.2. Diagnostic de TB chez les patients VIH	43
5.3. Diagnostic du VIH chez les patients TB.....	47
6. TB chez l'enfant	48
6.1. Spécificités de la TB chez l'enfant	48
6.2. Signes évocateurs.....	48
6.3. Confirmation du diagnostic	49
6.4. Scores pédiatriques.....	50
7. Résistance aux antituberculeux	51
7.1. Définitions	51
7.2. Principales causes pouvant mener au développement de résistances	52
Chapitre 2 : Traitement	55
1. Principes	57
2. Antituberculeux de première ligne	58
2.1. Médicaments oraux	58
2.2. Médicaments injectables.....	62
2.3. Posologies recommandées	62

3. Conduite à tenir en cas d'effets indésirables	63
3.1. Réactions d'hypersensibilité cutanée ou généralisée	63
3.2. Hépatite.....	64
4. Schémas thérapeutiques	65
4.1. Schémas thérapeutiques standards.....	65
4.2. Autres schémas thérapeutiques.....	66
5. Traitement de la TB chez les patients VIH	67
5.1. Régimes thérapeutiques	67
5.2. Traitements concomitants.....	67
5.3. Effets indésirables.....	69
5.4. Traitement des enfants infectés par le VIH.....	70
5.5. Syndrome de restauration immunitaire	70
5.6. Pronostic	70
6. Traitement de la TB-DR	71
6.1. Traitement de la TB-MDR.....	71
6.2. Traitement de la TB-PDR.....	71
7. Utilisation des corticoïdes	72
7.1. Indications	72
7.2. Posologie et administration.....	72
8. Indications d'hospitalisation	73
9. Adhérence thérapeutique	74
9.1. Favoriser l'adhérence.....	74
9.2. Mesurer l'adhérence	76
10. Suivi des patients	77
10.1. Traitement de Catégorie 1	77
10.2. Traitement de Catégorie 2.....	80
11. Conduite à tenir après interruption	83
11.1. Patients initialement en Catégorie 1	83
11.2. Patients initialement en Catégorie 2	84
Chapitre 3 : Prévention	85
1. Prévention de la transmission dans les structures de soins	87
1.1. Plan de prévention	87
1.2. Mesures de protection individuelle	87
1.3. Mesures administratives.....	89
1.4. Mesures environnementales	90
1.5. Hygiène hospitalière	91
1.6. Formation du personnel	92
2. Chimio prophylaxie	93
2.1. Intérêt et limites	93
2.2. Chimio prophylaxie chez l'enfant	93
2.3. Chimio prophylaxie chez les patients VIH.....	94
2.4. Chimio prophylaxie et TB-DR	95
3. Vaccination par le BCG	96
3.1. Efficacité.....	96
3.2. Stratégie vaccinale	96
Chapitre 4 : Evaluation	97
1. Définitions des résultats de traitement	99

2. Rapport trimestriel	101
2.1. Détection des cas.....	101
2.2. Résultats du traitement.....	102
3. Fonctionnement	106
3.1. Organisation.....	106
3.2. Procédures.....	107
3.3. Ressources humaines.....	109

Annexes

1. Nombre de cas attendus.....	113
2. Laboratoire	
2.1 Prélèvement de crachats.....	114
2.2 Conservation et transport des échantillons de crachats.....	116
2.3 Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud.....	118
2.4 Coloration à l'auramine.....	120
2.5 Technique de sédimentation à l'eau de Javel.....	121
2.6 Estimation des protéines.....	122
2.7 <i>Paragonimus westermanii</i> , microscopie directe.....	124
2.8 <i>Cryptococcus neoformans</i> , test à l'encre de Chine.....	125
2.9 Aspiration cytologique à l'aiguille fine.....	126
2.10 Enceinte de sécurité microbiologique.....	128
2.11 Assurance-qualité au laboratoire.....	129
3. Liste des médicaments anti-TB préqualifiés par l'OMS.....	134
4. Posologies quotidiennes des anti-TB.....	136
5. Commande médicale initiale.....	140
6. Information du patient et suivi de l'adhérence.....	142
7. Masques.....	144
8. Vaccin BCG.....	145
9. Evaluation	
9.1 Rapport trimestriel.....	147
9.2 Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB.....	149
10. Registres et autres documents	
10.1 Demandes d'examen (microscopie, culture).....	150
10.2 Registres de laboratoire (microscopie, culture, antibiogramme).....	152
10.3 Registre tuberculose.....	155
10.4 Fiche de traitement.....	157
10.5 Carte d'identité - patient TB.....	159
Principales références	161

CDRom

Algorithmes

Scores pédiatriques

Annexes :

2. Laboratoire (pdf)
 - 2.1 Prélèvement de crachats
 - 2.2 Conservation et transport des échantillons de crachats
 - 2.3 Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud
 - 2.4 Coloration à l'auramine
 - 2.5 Technique de sédimentation à l'eau de Javel
 - 2.6 Estimation des protéines
 - 2.7 *Paragonimus westermanii*, microscopie directe
 - 2.8 *Cryptococcus neoformans*, test à l'encre de Chine
 - 2.9 Aspiration cytologique à l'aiguille fine
 - 2.10 Enceinte de sécurité microbiologique
 - 2.11 Assurance-qualité au laboratoire
3. Liste des médicaments anti-TB préqualifiés par l'OMS (pdf)
4. Posologies quotidiennes des anti-TB (pdf)
5. Commande médicale initiale (excel)
7. Masques (pdf)
9. Evaluation
 - 9.1 Rapport trimestriel (excel)
 - 9.2 Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB (pdf et word)
10. Registres et autres documents
 - 10.1 Demandes d'examen (microscopie, culture) (pdf)
 - 10.2 Registres de laboratoire (microscopie, culture, antibiogramme) (pdf)
 - 10.3 Registre tuberculose (pdf)
 - 10.4 Fiche de traitement (pdf et word)
 - 10.5 Carte d'identité - patient TB (pdf et word)

Abréviations

BAAR	Bacilles acido-alcoolo-résistants
BCG	Bacille de Calmette et Guérin (vaccin antituberculeux)
BK	Bacille de Koch
C+	Culture positive pour <i>M. tuberculosis</i>
C-	Culture négative pour <i>M. tuberculosis</i>
CDC	Centre for Disease Control
CMV	Cytomégalovirus
CPC	Chlorure de céthylpyrodinium
DOT	Traitement sous observation directe
E	Ethambutol
EP	Extra-pulmonaire
FNAC	Aspiration cytologique à l'aiguille fine (ponction ganglionnaire)
H	Isoniazide
IDR	Intradermoréaction à la tuberculine
LCR	Liquide céphalorachidien
M+	Examen microscopique de crachats positif
M-	Examen microscopique de crachats négatif
MDR	Multirésistance
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCP	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
PDR	Mono- et Poly-résistance
PEV	Programme Elargi de Vaccination
PL	Ponction lombaire
RAI	Risque annuel d'infection
Rx	Radiographie
R	Rifampicine
S	Streptomycine
SAT	Traitement auto-administré
T	Thioacétazone
TARV	Traitement antirétroviral
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose à bacilles multirésistants

TBEP	Tuberculose extra-pulmonaire
TBP	Tuberculose pulmonaire
UI	Unités internationales
UICTMR	Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Pyrazinamide
ZN	Ziehl-Neelsen

CHAPITRE 1

La maladie

1. Épidémiologie	15
2. Aspects cliniques	22
3. Diagnostic	27
4. Définitions de cas	40
5. TB et VIH	43
6. TB chez l'enfant	48
7. Résistance aux antituberculeux	51

1. Épidémiologie

1.1. Caractéristiques du bacille

La TB est provoquée par des bacilles appartenant au complexe tuberculosis :

- Dans la majorité des cas, la TB est provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch ou BK),
- En Afrique de l'Ouest, *Mycobacterium africanum* peut être observée (elle est souvent naturellement résistante à la thioacétazone).

Dans ces deux cas, l'homme est le seul réservoir de bacilles.

- Dans moins de 1 % des cas, l'infection est provoquée par *Mycobacterium bovis*, dont le réservoir est le bétail infecté.
- Dans quelques régions (Djibouti), la TB peut être due à *Mycobacterium canettii*.

M. tuberculosis se multiplie plus lentement que la majorité des bactéries, c'est pourquoi l'évolution de la TB est plus lente que celle de la plupart des autres infections bactériennes.

M. tuberculosis est une bactérie aérobic stricte ; elle se multiplie mieux dans les tissus pulmonaires (en particulier au niveau de l'apex où les concentrations en oxygène sont élevées) que dans les organes plus profonds.

1.2. Transmission

La transmission du bacille est interhumaine (à l'exception de *M. bovis*).

La transmission s'effectue essentiellement par voie aérienne. La source de l'infection est un patient ayant une TB pulmonaire (ou laryngée), qui expectore les bacilles. En toussant, en parlant ou en éternuant, le patient produit de fines gouttelettes infectieuses qui dessèchent et restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. La contamination se produit lors de l'inhalation des gouttelettes infectieuses. La lumière solaire et la ventilation sont des moyens efficaces de décontamination de l'environnement.

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents : inoculation cutanée ou muqueuse chez le personnel de laboratoire ; contamination digestive en cas de TB bovine.

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles présents dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique direct des crachats (M+) sont de loin les plus contagieux. Ceux positifs à la culture seulement (M-, C+) sont moins contagieux. Les patients dont l'examen direct et la culture de crachats sont négatifs (M-, C-) ne sont habituellement pas contagieux.

Les patients souffrant d'une primo-infection ne sont pas contagieux. Les cas de TB extra-pulmonaires (EP) ne le sont qu'exceptionnellement. En général, les enfants ne sont pas contagieux car ils toussent peu et produisent peu de crachats.

On estime qu'un patient atteint de TB M+ non diagnostiquée et non traitée contamine 10 à 20 personnes par an (avec des variations selon le mode de vie et l'environnement). Environ 10% des personnes infectées par le BK et non infectées par le VIH, développent une TB active au cours de leur vie. Le risque le plus important

se situe dans les deux premières années suivant l'infection (ces estimations concernent). Environ 55% des patients qui développent une TB active ont une forme pulmonaire contagieuse.

Les principaux facteurs contribuant à la transmission sont l'intimité du contact avec le patient-source, la durée d'exposition et le statut bactériologique du patient-source.

1.3. Evolution du bacille dans l'organisme

1.3.1. Primo-infection

Après la contamination, le BK se multiplie lentement dans l'organisme, le plus souvent dans les alvéoles terminales des poumons (nodule de Ghon) et dans les ganglions des aires de drainage correspondantes : c'est la primo-infection. Les nodules de Ghon et l'adénopathie hilare constituent le complexe primaire.

En 1 à 2 mois, grâce aux lymphocytes et macrophages (immunité cellulaire), la lésion est circonscrite, encapsulée et centrée par une zone de nécrose parenchymateuse (nécrose caséeuse). C'est à ce moment qu'apparaît l'immunité tuberculeuse spécifique et que l'on observe le virage de la réaction cutanée à la tuberculine. Ce stade est habituellement asymptomatique, cependant, dans quelques rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître (érythème noueux, conjonctivite phlycténulaire).

Dans la majorité des cas (dans 90% des cas chez les patients VIH négatif), la situation se stabilise à ce stade et la lésion pulmonaire cicatrise progressivement.

1.3.2. Tuberculose active

Pour les 10% restants :

L'évolution est favorable au BK qui poursuit sa multiplication. Des complications pulmonaires et pleurales peuvent survenir. A partir du complexe primaire, les BK sont disséminés (habituellement en petits nombres) par voie sanguine dans tout l'organisme, provoquant une maladie disséminée chez certains patients (souvent chez l'enfant) : méningite tuberculeuse ou TB miliaire.

Une TB post-primaire peut se développer des mois ou des années après une primo-infection asymptomatique. L'apparition de la maladie est due à la réactivation de BK dormants, pouvant correspondre à une diminution de l'immunité (p. ex. à une infection par le VIH). La TB post-primaire apparaît en général chez l'adulte.

La ré-infection d'une personne ayant fait une primo-infection peut aussi provoquer une TB active. Ce mécanisme est probablement fréquent dans les pays où le risque d'infection est élevé ou dans des contextes spécifiques, tels que les prisons.

On estime que la moitié des cas de TB active apparaissent dans l'année qui suit l'infection.

Le risque de développer une TB active dépend :

– *Des défenses immunitaires de l'hôte :*

Les principaux facteurs de risque d'affaiblissement des défenses immunitaires sont :

- L'âge : jeune enfant (risque multiplié par 2 chez l'enfant en dessous de 5 ans, risque encore plus élevé chez l'enfant de moins de 6 mois) ; personnes de plus de 60 ans (risque multiplié par 5)
- L'association d'autres maladies : sida clinique (risque multiplié par 170), infection par le VIH (risque multiplié par 113), diabète, cancer (risque multiplié par 4 à 16)
- La malnutrition

- La grossesse
 - Les substances toxiques et médicaments : alcool, tabac ; corticoïdes, immunosuppresseurs
- *De la charge bacillaire* (nombre de bacilles inhalés), qui dépend :
- De la proximité avec le patient-source
 - De la contagiosité du patient-source
 - De la durée de l'exposition

1.4. Pronostic et létalité

La TB pulmonaire (TBP) est une forme grave de la maladie. En l'absence de traitement après 5 ans, le pronostic de la TBP M+ est le suivant :

- 50 à 60% des patients décèdent (létalité de la TB non traitée)
- 20 à 25% des patients guérissent spontanément
- 20 à 25% des patients développent une TB M+ chronique

Avec un traitement adapté, la létalité peut être inférieure à 5%.

Pour les autres formes (EP et M–), la létalité en l'absence de traitement est estimée à environ 40-50% en moyenne (cette estimation concerne les patients non infectés par le VIH).

1.5. Facteurs modifiant l'épidémiologie de la TB

Quatre facteurs peuvent modifier l'épidémiologie de la TB : le développement socio-économique, la vaccination par le BCG, le traitement antituberculeux et l'infection par le VIH.

1.5.1. Développement socio-économique

Dans les pays européens, la mortalité spécifique et l'incidence de la TB ont diminué de 5 à 6% par an depuis 1850. Cette amélioration progressive avait déjà commencé avant l'ère de la vaccination et des antibiotiques. Elle est contemporaine du développement socio-économique (amélioration des conditions de vie, de l'état nutritionnel des populations, etc.).

La TB est une maladie liée à la pauvreté : plus de 95% des cas enregistrés dans les pays en développement proviennent des communautés pauvres. Dans les pays industrialisés, la TB touche généralement les groupes sociaux les plus défavorisés.

1.5.2. Vaccination par le BCG

Le rôle de la vaccination par le BCG est controversé. Deux notions peuvent être distinguées : l'efficacité du BCG *au plan individuel* et *l'impact épidémiologique* de cette vaccination.

Efficacité du BCG au plan individuel

Bien que les résultats d'enquêtes contrôlées soient contradictoires (efficacité allant de 0 à 80%), il semble admis que le BCG, s'il est administré avant la primo-infection (en pratique, à la naissance), confère au sujet vacciné une protection de 40 à 70% pendant une période d'environ 10 à 15 ans. La protection contre les formes graves chez l'enfant (TB miliaire et méningite tuberculeuse) est estimée à 80%.

Impact épidémiologique de la vaccination

L'analyse des statistiques de quelques pays européens a montré que la vaccination par le BCG réduit le nombre de cas de TB chez les sujets vaccinés par rapport aux non-vaccinés. Cette réduction mesure l'effet direct du BCG, c.-à-d. la protection directement conférée à ceux qui ont reçu le vaccin.

Cette réduction du nombre de cas observés n'a cependant pas d'impact significatif sur la transmission du BK dans la population et donc sur le risque annuel d'infection (RAI).

Du point de vue épidémiologique, la vaccination par le BCG est donc justifiée pour son effet direct (protection contre les formes graves chez l'enfant en particulier), mais il n'est pas un bon outil de réduction de la transmission.

1.5.3. Traitement antituberculeux

Depuis l'introduction du traitement antituberculeux, une accélération de la réduction du RAI a été observée dans de nombreux pays industrialisés. Le risque d'infection a diminué d'environ 50% tous les 5 à 7 ans durant cette période. Cette tendance a été observée dans les pays ayant (ou non) un programme de vaccination par le BCG.

Cette réduction du risque d'infection est une conséquence directe des programmes de dépistage, diagnostic et traitement.

Un traitement efficace réduit habituellement de façon substantielle (ou élimine) la transmission de la maladie par les patients M+ en moins d'un mois après le début du traitement.

Un traitement adéquat, parce qu'il réduit la durée de l'infection, et donc la transmission, est la mesure de prévention la plus efficace contre la TB.

1.5.4. Infection par le VIH

L'immunodépression induite par le VIH est un facteur de risque majeur de progression de l'infection tuberculeuse vers une TB active.

Le risque de développer la TB chaque année est évalué à 5 à 10% chez un sujet co-infecté par le VIH et le BK, alors qu'il est de 0,2% chez les sujets exclusivement infectés par le BK.

Des taux de séropositivité au VIH de 20% dans les pays d'Asie du Sud-Est à 70% dans les pays sub-sahariens sont retrouvés chez les patients TB (2 à 5 fois plus que dans la population générale).

Environ 10% des cas de TB dans le monde (dont 80% en Afrique) sont actuellement associés au VIH.

L'impact du sida sur l'épidémiologie de la TB ne peut que s'amplifier avec l'extension de l'épidémie de sida en Asie, où vivent les 2/3 de la population mondiale infectée par le BK.

1.6. Indicateurs épidémiologiques

Ces indicateurs permettent d'estimer l'importance du problème de la TB dans une population donnée, de définir les besoins et de planifier les ressources nécessaires au début d'une intervention (voir exemple, annexe 1).

1.6.1. Risque annuel d'infection (RAI)

Le RAI est un indicateur utile, en particulier lorsque d'autres indicateurs sont difficiles à obtenir ou sont biaisés. Il permet une estimation de l'incidence et de la prévalence des cas de TB.

Ce risque exprime la probabilité pour un individu, non infecté par le BK, de le devenir au cours d'une année.

Cet indice est calculé à partir des résultats d'une enquête tuberculique¹ en mesurant, dans une classe d'âge jeune, le pourcentage de sujets ayant une IDR positive, en l'absence de vaccination par le BCG. Par exemple, si le pourcentage d'enfants présentant une réaction positive à l'âge de 10 ans est de 30%, et, en supposant un risque d'infection équivalent chaque année, le RAI est de 3%.

Ces enquêtes sont difficiles à réaliser et sont compliquées par l'étendue de la couverture vaccinale par le BCG dans les pays en développement. On utilise donc le plus souvent des chiffres de référence (voir tableau ci-dessous).

Dans les régions où la transmission est très importante, le RAI peut atteindre des valeurs de 3 à 6%.

Estimation du RAI tuberculeuse dans le monde en 1988 (avant la pandémie de VIH)

Région	Estimation RAI (%)
Afrique sub-saharienne	2,5
Asie du Nord et Asie occidentale	1,5
Asie	2,0
Amérique du Sud	1,5
Amérique Centrale et Caraïbe	1,5
Caucase et Europe de l'Est	1,5
Pays industrialisés	0,5

Sources : données rapportées par Cauthen et Al. (1988)

1.6.2. Taux annuel d'incidence des cas de TB M+ (iM+)

Il existe une relation entre le RAI et l'iM+ : environ 55 nouveaux cas de TB M+ pour 100 000, pour chaque point de pourcentage (1%) du RAI.

Exemple : RAI = 1/100 (1%)

1/10^e des cas sont des TB actives, parmi lesquelles 55% sont des formes M+

$iM+ = 1/100 \times 1/10 \times 55/100 = 55/100\ 000$

$iM+ (100\ 000/an) = 55 \times RAI$

Des études ont montré des relations constantes entre les différents indicateurs de morbidité.

¹ Les enquêtes tuberculiques pour déterminer le RAI sont réalisées avec une tuberculine spécialement étalonnée (RT 23, fabriquée au Danemark sous contrôle OMS).

1.6.3. Prévalence de la TB M+ (pM+)

La proportion de la population présentant une TB M+ à un moment donné représente approximativement le double de l'incidence de ces mêmes formes :

$$pM+ = 2 \times iM+ / 100\ 000$$

Cette prévalence diminue lorsque des programmes efficaces sont mis en place, mais peut augmenter de manière significative dans les programmes ayant de faibles taux de guérison : de nombreux patients survivent sans être guéris et augmentent le réservoir de sujets M+ dans la population.

1.6.4. Prévalence globale de l'infection tuberculeuse

Elle peut être estimée par une enquête tuberculitique (à condition qu'il n'y ait pas eu de vaccination par le BCG auparavant).

Il est également possible d'estimer la prévalence des formes pulmonaires actives par des enquêtes de prévalence à l'échelle nationale, utilisant radiographie du thorax, examen microscopique direct des crachats et cultures. Ces enquêtes sont coûteuses et rarement effectuées.

Tous les chiffres et formules présentés ci-dessus sont approximatifs et valables uniquement pour les pays dans lesquels le RAI est élevé.

Remarque :

Les facteurs correcteurs qui devraient être appliqués dans les pays où la prévalence de l'infection par le VIH est élevée n'ont pas, jusqu'à présent, été correctement établis. Le risque de développer la maladie étant plus élevé chez des patients VIH, l'incidence de la TB pour un RAI donné est plus élevée. La proportion des formes M- et EP est également plus élevée chez les patients VIH (60 à 65%).

1.7. TB dans les pays en développement

Dans la plupart de ces pays, le RAI est supérieur à 2% (il est inférieur à 0,1% dans presque tous les pays industrialisés) et montre une tendance à la baisse très faible ou nulle. Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont majeures. Cette situation est aggravée par l'épidémie de VIH.

La TB dans les pays en développement est avant tout une maladie de l'adulte (en particulier, de l'adulte jeune), alors qu'elle affecte surtout les personnes âgées (> 70 ans) dans les pays développés.

Les formes graves de TBP cavitaire sont plus fréquentes dans les pays en développement ; l'explication la plus vraisemblable est le retard au diagnostic.

Les localisations EP sont plus fréquentes dans les pays en développement, où elles représentent environ 20% de l'ensemble des cas (davantage lorsque la prévalence du VIH est élevée), contre 10% dans les pays développés.

1.8. TB en Europe de l'Est et ex-Union soviétique

La prévalence de la résistance aux médicaments (DR) est plus importante qu'ailleurs. Les prisons semblent jouer un rôle important dans l'apparition et la diffusion des formes résistantes.

L'Europe de l'Est a l'un des taux les plus élevés de résistance combinée aux 4 médicaments antituberculeux les plus efficaces. Par exemple, près de 22% de tous les cas de TB en Lituanie sont multirésistants (MDR) et plus d'un quart de tous les cas de TB en Estonie et en Russie sont résistants au moins à un antituberculeux.

La situation en Asie centrale est également très préoccupante : dans des pays comme l'Ouzbékistan et le Kazakhstan, plus de 24% de l'ensemble des cas de TB sont MDR ; plus de 60% de l'ensemble des cas de TB sont résistants à au moins un antituberculeux.

2. Aspects cliniques

2.1. TB pulmonaire (TBP)

Certains signes de TBP sont assez spécifiques : toux prolongée (> 2 semaines), expectoration et douleurs thoraciques ; d'autres le sont moins : perte de poids, anorexie, fatigue, fièvre modérée et sueurs nocturnes.

Le signe le plus caractéristique est l'hémoptysie (présence de sang dans les crachats).

Tous ces signes sont inconstants et évoluent sur un mode chronique et insidieux. L'interrogatoire du patient est extrêmement important.

En pratique, en zone endémique, le diagnostic doit être évoqué devant tout patient consultant pour des symptômes respiratoires persistant depuis plus de 2 semaines et ne répondant pas à un traitement antibiotique non spécifique.

En dehors des pays développés, les formes évoluées de la maladie et les complications ne sont pas rares :

- Insuffisance respiratoire due à l'extension des lésions
- Hémoptysie massive en cas de caverne importante, avec hypervascularisation et érosion des vaisseaux
- Empyème (collection de pus dans l'espace pleural)
- Pneumothorax par rupture d'une caverne dans l'espace pleural

2.2. Diagnostics différentiels de la TBP

- Carcinome bronchique
- Bronchite obstructive chronique : complication fréquente en région tropicale d'infections broncho-pulmonaires successives mal soignées.
- Abscess pulmonaire à germes banals (souvent issus de la flore oropharyngée [staphylocoque] ou infection bactérienne mixte).
- Paragonimose (distomatose pulmonaire) dans certaines régions d'Asie du Sud-Est, Afrique de l'Ouest et Amérique latine. La symptomatologie clinique et radiologique est superposable à celle de la TB. Le diagnostic est confirmé par la découverte d'œufs du parasite dans les crachats (voir annexe 2.7) ou dans les selles, en particulier chez les enfants.

En zone endémique, il faut systématiquement rechercher une paragonimose à l'examen direct avant d'effectuer la coloration des crachats chez les cas suspects de TB. Le traitement est le **praziquantel** PO : 75 mg/kg/jour en 3 prises pendant 2 jours.

- Autres pneumopathies infectieuses : chlamydia, mycoplasme, pneumocystose (surtout chez les patients immunodéprimés)
- Silicose, sarcoïdose, berryliose, mélioïdose
- Mycoses profondes (cryptococcose, aspergillose)
- Echinococcose pulmonaire

2.3. Formes extra-pulmonaires (EP)

A partir d'une localisation pulmonaire initiale (primo-infection), le BK peut essaimer dans tout l'organisme au cours d'une phase silencieuse, en général au début de l'infection. Une TB active peut donc se développer au niveau de nombreux autres organes, en particulier ganglions lymphatiques, méninges, vertèbres, articulations, organes génitaux et reins.

Ces affections présentent des caractéristiques cliniques communes : évolution insidieuse, lésions "froides" s'accompagnant souvent d'une altération de l'état général et ne répondant pas aux traitements symptomatiques ou anti-infectieux non spécifiques. Elles sont souvent isolées mais peuvent accompagner une localisation pulmonaire, qu'il faut rechercher.

La recherche de BK à l'examen microscopique direct (urine, pus, ascite, etc.) est presque toujours négative mais la culture aide à poser le diagnostic.

2.3.1. TB ganglionnaire

La TB ganglionnaire est une pathologie fréquente dans en région tropicale, en particulier dans certaines régions d'Afrique (Sénégal, Djibouti) où elle représente jusqu'à 25% des cas de TB, mais également en Asie centrale. Dans certaines régions où la TB est fortement endémique, 90% des adénopathies cervicales chroniques sont dues à la TB. Cette forme est plus fréquente chez les enfants et les patients VIH.

Les adénopathies sont non-inflammatoires, froides, non douloureuses, uniques ou multiples, habituellement bilatérales, évoluant sur le mode chronique vers un ramollissement et une fistulisation. La localisation cervicale est la plus fréquente, devant les localisations axillaires et médiastinales. Elles sont associées à d'autres localisations dans 10 à 30% des cas.

Le diagnostic est avant tout clinique. En cas de doute, l'aspiration cytologique à l'aiguille fine du suc ganglionnaire (voir annexe 2.9) peut montrer, dans environ 60% des cas, un caséum d'aspect typique (granulome et nécrose). Le BK est rarement retrouvé.

Diagnostic différentiel : cancer ORL, maladie de Hodgkin et autre lymphosarcome.

Cette forme de TB n'est pas contagieuse et ne menace pas la vie du patient, sauf lorsqu'il s'agit d'une complication d'une autre maladie (sida p. ex.).

Les adénopathies disparaissent habituellement en moins de 3 mois après le début du traitement. Des réactions paradoxales peuvent être observées en début de traitement (apparition d'abcès, fistules, autres ganglions) mais ne doivent pas conduire à modifier le traitement.

2.3.2. TB osseuse et articulaire

Ces formes de TB se rencontrent surtout chez l'enfant, probablement à cause d'une meilleure vascularisation et d'une meilleure oxygénation des structures ostéo-articulaires au cours de la croissance.

Arthrites : il s'agit de mono-arthrites chroniques, débutant insidieusement, peu ou pas douloureuses, s'accompagnant de destructions articulaires. Les articulations les plus souvent touchées sont celles de la hanche, du genou, du coude et du poignet. La moitié des patients ont simultanément une TBP.

Ostéites (moins fréquentes) : elles peuvent être primitives ou venir compliquer une arthrite. Elles siègent électivement au niveau des os longs et s'accompagnent parfois d'abcès froids. Comme les arthrites, elles se distinguent des infections à germes banals par le contraste entre la discrétion des symptômes et l'importance des destructions observées à la radiographie.

Spondylodiscite ou Mal de Pott : le Mal de Pott peut survenir à tout âge. Il affecte les vertèbres et les disques, entraînant une destruction et une déformation du rachis. La localisation lombaire est la plus fréquente. Une douleur localisée peut précéder de plusieurs mois l'apparition des premières anomalies radiologiques (destruction d'un disque intervertébral). Un abcès froid paravertébral peut accompagner les lésions ostéo-articulaires; des signes neurologiques peuvent les compliquer.

Le diagnostic des formes ostéo-articulaires est clinique et radiologique. Une altération de l'état général est en faveur d'une étiologie tuberculeuse.

Le traitement repose sur les mêmes protocoles que pour les autres formes. Certains auteurs recommandent de prolonger le traitement jusqu'à 9 mois (avec 7HR). Le Mal de Pott est une forme grave de TB qui doit être traitée en priorité. Il faut, dans la mesure du possible, obtenir une consultation chirurgicale pour les patients ayant des séquelles neurologiques ou une lésion instable du rachis.

2.3.3. Ascite tuberculeuse

Elle est le signe d'une localisation péritonéale de l'infection. La fréquence des ascites chroniques de toutes natures fait de cette forme assez rare de la maladie un problème diagnostique courant en région tropicale.

En dehors de l'ascite elle-même, la symptomatologie clinique est pauvre et non-spécifique : douleurs abdominales, diarrhée et altération de l'état général. Il faut rechercher une éventuelle TBP ou uro-génitale associée.

Le meilleur argument diagnostique est apporté par la ponction d'ascite :

- liquide clair, citrin,
- riche en lymphocytes,
- de nature exsudative : > 30 g de protéines/l (Réaction de Rivalta, annexe 2.6).

La recherche de BK à l'examen microscopique direct est le plus souvent négative. Les autres ascites exsudatives peuvent être dues à un carcinome ou à la surinfection d'un transudat.

2.3.4. TB uro-génitale

La localisation rénale est fréquente. Elle peut rester longtemps asymptomatique avant l'apparition de signes urinaires ou de signes d'extension à l'appareil génital. L'état général est le plus souvent conservé.

Le diagnostic est évoqué devant une hématurie micro- ou macroscopique et une pyurie "stérile" à la microscopie. La recherche de BK à l'examen microscopique des urines est presque toujours négative, la mise en culture après centrifugation est seule en mesure de confirmer le diagnostic.

Chez la femme, la contamination de l'appareil génital peut aussi se faire par voie hématogène. Les signes sont inconstants et non spécifiques : douleurs abdominales, leucorrhée et métrorragies. L'extension peut se faire vers le péritoine et être responsable d'une ascite. La stérilité est souvent la manifestation inaugurale de la maladie qui motive la consultation.

Chez l'homme, la localisation génitale est secondaire à une localisation rénale. Elle se manifeste par une épидидymite froide, responsable de douleurs scrotales.

2.3.5. Pleurésie tuberculeuse

Le diagnostic est basé sur l'examen clinique et la radiographie pulmonaire. Cette forme est fréquente chez l'adulte jeune.

La ponction pleurale montre :

- un liquide jaune citrin,
- de nature exsudative : protéines ≥ 30 g/l (Réaction de Rivalta, annexe 2.6),
- riche en globules blancs (1000-2500/mm³), avec une prédominance des lymphocytes,
- la recherche de BK au microscope est le plus souvent négative.

Dans les régions où la prévalence de la TB est élevée, ces signes cliniques justifient un traitement antituberculeux.

2.3.6. Péricardite tuberculeuse

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

L'examen clinique montre un frottement péricardique, une turgescence jugulaire, une tachycardie. La radiographie du thorax est l'élément clé du diagnostic et montre un élargissement de la silhouette cardiaque.

Une péricardiocentèse peut être nécessaire en cas d'insuffisance cardiaque aiguë. Elle ne peut être effectuée que par un opérateur expérimenté dans un hôpital correctement équipé.

En pratique, dans les régions où la prévalence de la TB est élevée, débiter un traitement antituberculeux présomptif car la TB est la cause la plus fréquente d'épanchement péricardique.

Le diagnostic différentiel est l'insuffisance cardiaque congestive.

2.3.7. Méningite tuberculeuse

En zone de forte endémie, la méningite tuberculeuse survient habituellement chez l'enfant au cours de la première année suivant la primo-infection. C'est la forme de TB la plus répandue chez l'enfant de moins de 2 ans

Maux de tête, irritabilité, fièvre et altération de l'état général accompagnent de façon inconstante le début de la maladie, qui est le plus souvent progressif. Le syndrome méningé (vomissements, raideur de la nuque, hypotonie chez le nourrisson, photophobie, céphalées) est présent dans la plupart des cas. L'atteinte de la troisième paire crânienne est classique (paralysie oculomotrice).

Le meilleur argument est apporté par la PL :

- liquide clair, hypertendu,
- augmentation des protéines (Réaction de Pandy, annexe 2.6) : $> 0,40$ g/l,
- diminution du glucose : < 60 mg/dl,
- entre 100 et 1000 globules blancs/ml, dont plus de 80% de lymphocytes,
- le BK est rarement retrouvé à la microscopie directe du LCR.

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres méningites à liquide clair (virales et fongiques), les méningites bactériennes partiellement traitées et les hémorragies méningées.

Éliminer une cryptococcose méningée à l'examen microscopique du LCR (Test à l'encre de Chine, annexe 2.8), en particulier chez les patients VIH.

La méningite tuberculeuse est une urgence médicale et tout retard de traitement peut engendrer des séquelles neurologiques irréversibles. Il faut débiter le traitement dès que la clinique et les résultats de la PL conduisent à un diagnostic présomptif.

Le traitement est le même que celui des autres formes. L'isoniazide, la rifampicine et la streptomycine franchissent bien la barrière méningée ; c'est la raison pour laquelle on préfère la streptomycine à l'éthambutol dans cette indication. La plupart des auteurs recommandent d'associer des corticoïdes en début de traitement dans les formes graves (coma).

2.4. TB disséminée ou miliaire

Il s'agit d'une infection généralisée et massive caractérisée par la diffusion à tout l'organisme (surtout aux poumons) d'éléments nodulaires de très petite taille (« grains de mil »). Elle peut survenir immédiatement après la primo-infection ou lors de la réactivation d'un foyer latent.

La forme aiguë classique se rencontre surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Le début est parfois brutal mais le plus souvent insidieux, avec une altération progressive de l'état général. Le tableau clinique se complète en 1 à 2 semaines. Il est caractérisé par une altération profonde de l'état général, des céphalées et une fièvre élevée en plateau. Une dyspnée discrète et une toux peuvent parfois orienter vers une atteinte pulmonaire, mais les poumons sont clairs à l'auscultation. Une hépatosplénomégalie est possible. Certaines formes de TB miliaire évoluent sur un mode sub-aigu pendant plusieurs mois.

Devant ce tableau clinique peu spécifique, il faut tout d'abord suspecter une septicémie et surtout à une typhoïde. Si l'on ne peut obtenir une radiographie thoracique, certains signes cliniques aident au diagnostic différentiel : absence de dissociation pouls/température, absence de tufos, diurèse conservée, langue propre et humide, pas de faciès toxique. Paradoxalement, les râles diffus de bronchite sont fréquents dans la typhoïde. L'inefficacité des antibiotiques est un argument en faveur d'une TB miliaire.

Le diagnostic de TB miliaire est confirmé par la radiographie du thorax, qui montre des petites opacités nodulaires caractéristiques disséminées dans les deux champs pulmonaires.

Le fond d'œil, s'il peut être fait, montre des tubercules choroïdiens.

L'examen direct des crachats est négatif.

Il existe un risque important (60-70%) d'atteinte méningée chez les enfants souffrant de TB miliaire. Une PL doit donc être réalisée en cas de suspicion de TB miliaire chez l'enfant.

L'hémogramme est peu modifié. L'IDR est presque toujours négative.

Comme la méningite, la TB miliaire est une urgence médicale.

3. Diagnostic

3.1. Examens bactériologiques

L'examen microscopique des crachats (bacilloscopie) permet d'identifier de manière simple, rapide et fiable les patients atteints de TB pulmonaire M+. Cependant, sa sensibilité est faible. La culture est plus sensible mais nécessite un laboratoire plus équipé et qualifié.

3.1.1. Techniques de recueil des crachats (annexe 2.1)

Chez l'adulte et le grand enfant : recueil de crachats spontanés.

Chez les jeunes enfants et *uniquement en vue de réaliser une culture* :

- Le tubage gastrique est parfois utilisé lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats ou de les induire par une expectoration provoquée.
- L'expectoration provoquée par inhalation de chlorure de sodium stérile à 5% en aérosol induit la production de crachats. En raison du risque de bronchospasme, cette procédure est réalisée sous supervision médicale.

Remarque : si les examens ne sont pas réalisés sur le lieu de prélèvement, voir annexe 2.2.

3.1.2. Examen microscopique des crachats

La fiabilité de la bacilloscopie dépend de la qualité du spécimen de crachat recueilli. Les crachats émis tôt le matin sont souvent plus riches en BK.

La fiabilité de la bacilloscopie dépend également de la qualité de la préparation des lames et de la lecture. Le laboratoire doit faire l'objet d'un contrôle de qualité régulier (annexe 2.11).

Il est recommandé de faire 2 examens successifs chez un patient. Des études menées en Inde ont montré que lorsque les techniques de recueil et d'examen sont correctes, 85% des patients ayant des expectorations positives sont retrouvés au cours du premier examen et 10% au cours du second. Les examens suivants sont de moins en moins performants.

Coloration de Ziehl-Neelsen (annexe 2.3)

La technique d'examen est basée sur le caractère acido-alcool-résistant du bacille (BAAR). Traité par la coloration de Ziehl-Neelsen (ZN), le bacille retient le colorant rouge (fuchsine) et résiste à la décoloration par l'alcool-acide. La méthode de référence est la méthode de ZN à chaud. Comparée à la culture, cette méthode est spécifique mais peu sensible, en particulier chez les patients co-infectés par le VIH.

L'examen peut être quantifié en utilisant une classification basée sur le nombre de BK identifiés par champ.

Coloration à l'auramine (microscopie à fluorescence) (annexe 2.4)

La coloration à l'auramine a l'avantage de permettre une lecture plus rapide de la lame. Elle est recommandée dans les laboratoires dont l'activité est importante.

Cette technique doit être réalisée par des techniciens formés et expérimentés. Elle nécessite un microscope à ultraviolet (ou, moins coûteux, un dispositif spécifique à adapter sur un microscope standard).

L'examen peut être quantifié en utilisant une classification basée sur le nombre de BK identifiés par champ.

Techniques de concentration

Les techniques de concentration permettent d'augmenter la sensibilité de la bacilloscopie. La technique de sédimentation à l'eau de Javel a fait preuve de son utilité et doit être envisagée lorsque les compétences et la charge de travail du personnel le permettent (annexe 2.5).

3.1.3. Culture et antibiogramme

Culture

Cette méthode, comme la microscopie directe, permet de confirmer le diagnostic de TB. Après humidification, décontamination et centrifugation, les prélèvements sont ensemencés sur un milieu spécifique et placés dans une étuve à 37°C.

Délai d'obtention des résultats :

- sur milieu solide de Lowenstein-Jensen (méthode standard) : 4 à 6 semaines
- sur milieu liquide (MGIT) : 8 à 14 jours
- microcolonies sur couche mince d'agar (TLA = thin layer agar) : 7 à 14 jours

Avantages de la culture :

- Plus sensible que la bascilloscopie des crachats pour le dépistage des TBP paucibacillaires : son rendement semble être de 20 à 30% supérieur.
- Permet de confirmer le diagnostic de certaines formes EP.
- Permet d'identifier précisément l'espèce mycobactérienne en cause.
- Permet de distinguer les bacilles vivants des bacilles morts (ce qui est important pour le suivi du traitement).

Inconvénients de la culture :

- Technique délicate (en particulier pour la procédure de décontamination), nécessitant un personnel bien entraîné, un matériel de bonne qualité et un approvisionnement constant en eau et électricité.
- Risque élevé de contamination du personnel ; nécessité d'utiliser une enceinte de sécurité biologique (annexe 2.10).
- Délai d'obtention des résultats : retarde le traitement (surtout pour la méthode standard).

Les cultures devraient prendre une place plus importante dans le diagnostic et le suivi des patients, en raison des performances limitées de la bacilloscopie dans les cas suivants :

- Cas cliniquement suspects ayant 2 résultats négatifs à l'examen direct des crachats, en particulier patients VIH+
- Confirmation d'échec thérapeutique
- Diagnostic de TB EP
- Evaluation de la réponse au traitement chez les patients MDR recevant un traitement adapté

De nouveaux tests diagnostiques utilisant les mycobactériophages pourraient s'avérer utiles à l'avenir.

Antibiogramme

Il est recommandé, chaque fois que possible, de réaliser un antibiogramme chez les patients pour lesquels une résistance est suspectée et pour lesquels un traitement adapté peut être instauré.

La réalisation d'antibiogrammes nécessite un laboratoire spécialisé dans les cultures de BK.

Le laboratoire qui effectue les antibiogrammes doit être fiable. Il doit être soumis à un contrôle externe de qualité de la part d'un laboratoire supranational car la lecture de l'antibiogramme est difficile à interpréter.

Les méthodes rapides pour cultures et antibiogrammes sont recommandées pour la prise en charge des patients résistants. Les résultats peuvent être obtenus en 2 semaines environ.

3.2. Autres examens

La TB peut également être diagnostiquée à l'aide d'autres techniques qui permettent de suspecter et parfois de confirmer les formes pulmonaires ou EP de la maladie.

3.2.1. Radiographie

TB pulmonaire

La radiographie est utile au diagnostic des TBP M- et de la TB chez l'enfant.

Cependant, plusieurs études comparatives ont montré que le taux moyen d'erreurs commises par des spécialistes – par défaut ou par excès – se situait autour de 20%. Il est souvent très difficile de faire la différence entre des lésions cicatricielles et une TB active. La radiologie est rarement concluante et ne peut que compléter les données de l'examen clinique et les antécédents, pour constituer un faisceau d'argument en faveur d'une TB.

La radiographie n'est pas indiquée en routine chez les patients M+.

TB extra-pulmonaire

La radiographie est un outil intéressant pour le diagnostic d'un épanchement pleural ou péricardique, en particulier au stade précoce de la maladie, lorsque les signes cliniques sont minimes.

La radiographie des os et articulations montre classiquement des destructions importantes alors même que les signes cliniques sont relativement modérés.

La radiographie du thorax est essentielle dans le diagnostic de la TB miliaire.

3.2.2. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

La réaction cutanée à la tuberculine est la traduction d'un phénomène d'hypersensibilité retardée vis-à-vis de certains antigènes du BK. Une réaction positive chez un individu indique qu'il a été infecté mais ne permet pas de déterminer si l'infection est latente (tuberculose-infection) ou active (tuberculose-maladie) et ne témoigne pas d'une protection vis-à-vis du BK.

La technique de référence est l'IDR à 5 UI de tuberculine (0,1 ml en intradermique stricte, à la face interne (palmaire) de l'avant bras).

La lecture est quantitative : mesure du diamètre transverse de l'induration en millimètres, et non de la zone érythémateuse. La lecture s'effectue 72 heures après l'injection.

Il ne faut pas utiliser les techniques ne permettant pas une lecture quantitative (cuti-réaction, timbre, bague, etc.).

La vaccination par le BCG induit un état d'hypersensibilité : le diamètre moyen de l'induration est de 10 mm, les valeurs extrêmes allant de 4 à 20 mm. Cette allergie vaccinale a tendance à s'atténuer puis à disparaître en 5 à 10 ans.

Chez les sujets vaccinés par le BCG, une infection tuberculeuse récente est suspectée en cas de :

- IDR phlycténulaire
- Augmentation du diamètre de l'induration de plus de 10 mm par rapport à une IDR antérieure, sans revaccination
- Persistance d'une forte réaction plus de 10 ans après le BCG
- Induration de forte intensité bien au-delà de 72 heures

En pratique, dans les pays où le RAI est élevé et où la couverture vaccinale pour le BCG est importante, l'IDR a peu de valeur en tant qu'outil diagnostique. Elle n'est qu'un élément d'un faisceau d'argument permettant d'établir un score clinique chez l'enfant.

L'analyse quantitative des réactions peut donner des orientations diagnostiques et non des confirmations.

Une réaction qui apparaît quelques minutes ou quelques heures après l'injection (parfois même après 24 heures), mais qui disparaît dès le lendemain de son apparition, est sans valeur.

Une réaction fortement positive (diamètre d'induration > 20 mm) ou phlycténulaire doit être considérée comme un argument en faveur du diagnostic de TB active. Elle est toutefois insuffisante à elle seule pour décider d'un traitement. Un corticoïde local (hydrocortisone à 1%) peut être envisagé en cas de réaction sévère risquant de s'ulcérer.

La négativation de réactions cutanées préalablement positives signifie une anergie. Elle peut s'observer :

- De façon transitoire :
 - lors d'infections virales (grippe, rougeole) ou bactériennes (coqueluche),
 - au début de l'évolution d'une méningite tuberculeuse ou d'une TB miliaire,
 - en cas d'altération sévère de l'état général (malnutrition),
 - lors de traitements immunodépresseurs (corticoïdes).
- De façon définitive :
 - extinction naturelle de l'allergie post-vaccinale, qui s'observe à partir de la 5^e année qui suit la vaccination par le BCG,
 - dépression immunitaire des grands vieillards,
 - maladie anergisante : sida, hémopathies, sarcoïdose.

Il faut noter qu'environ 30% des enfants ayant une TB active ont une IDR négative ou douteuse au moment du diagnostic.

3.2.3. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique concerne uniquement les formes EP. Les biopsies n'ont pas leur place en routine, mais la cytologie du suc ganglionnaire peut aider à confirmer le diagnostic de TB lorsque la présentation clinique est atypique (annexe 2.9). Un tissu granulomateux spécifique, la présence de cellules géantes de Langhans et un aspect de nécrose caséuse, confirment la TB.

3.2.4. Autres examens biologiques

La numération-formule sanguine est peu, ou n'est pas, modifiée.

Une polynucléose neutrophile oriente plutôt vers une infection à germes banals.

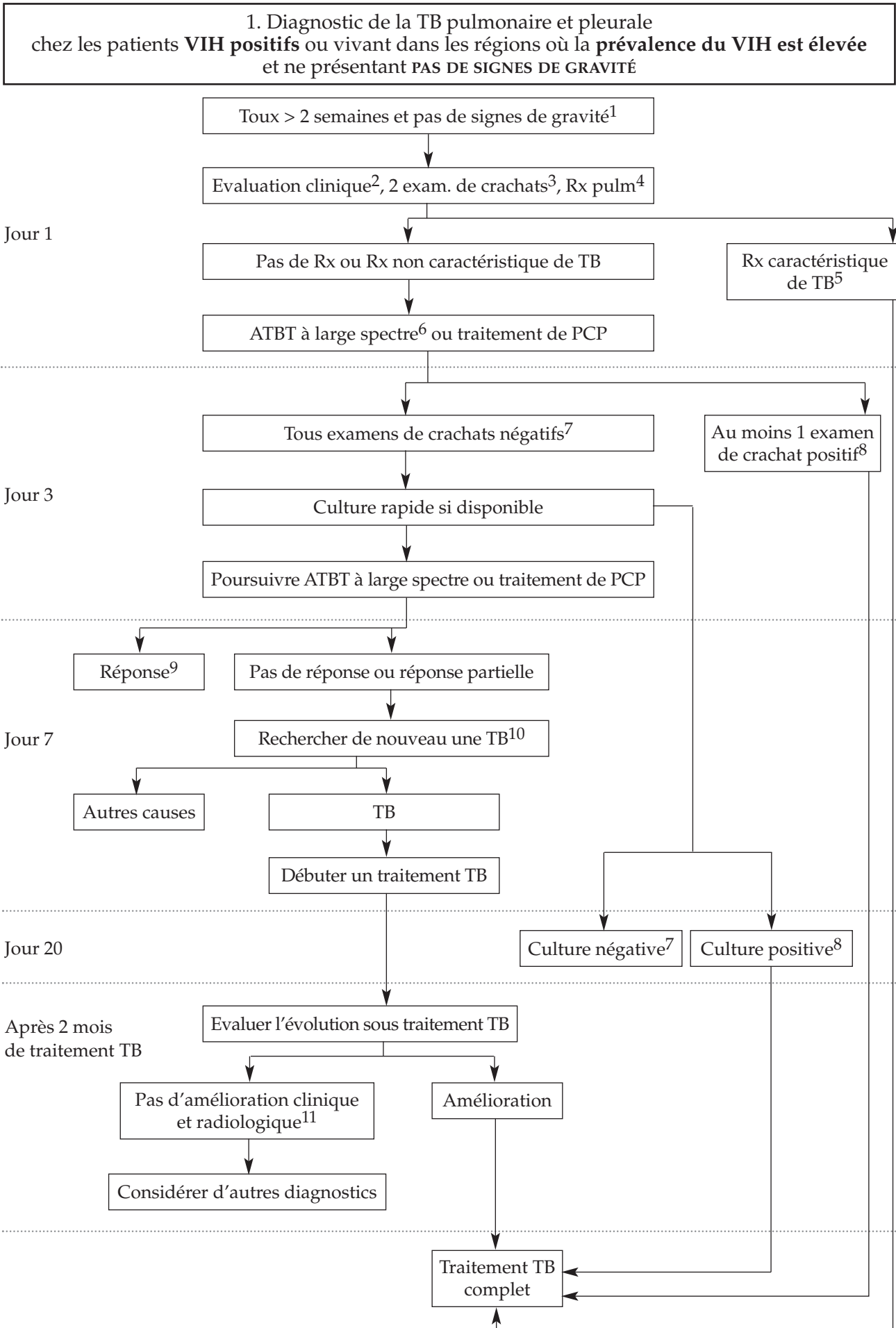
La vitesse de sédimentation est pratiquement toujours élevée mais cet examen n'a aucune spécificité.

Des biomarqueurs tels que la numération cellulaire (lymphocytes) ou les protéines (réactions de Pandy et de Rivalta, annexe 2.6) peuvent fournir des indications utiles en cas d'ascite, épanchement pleural et méningite.

Il existe des tests rapides pour le diagnostic sérologique de la TB. Ces tests ne se sont pas montrés suffisamment fiables pour diagnostiquer une TB active et ne doivent, par conséquent, pas être utilisés.

3.3. Algorithmes diagnostiques

Voir pages suivantes.



Voir notes page suivante

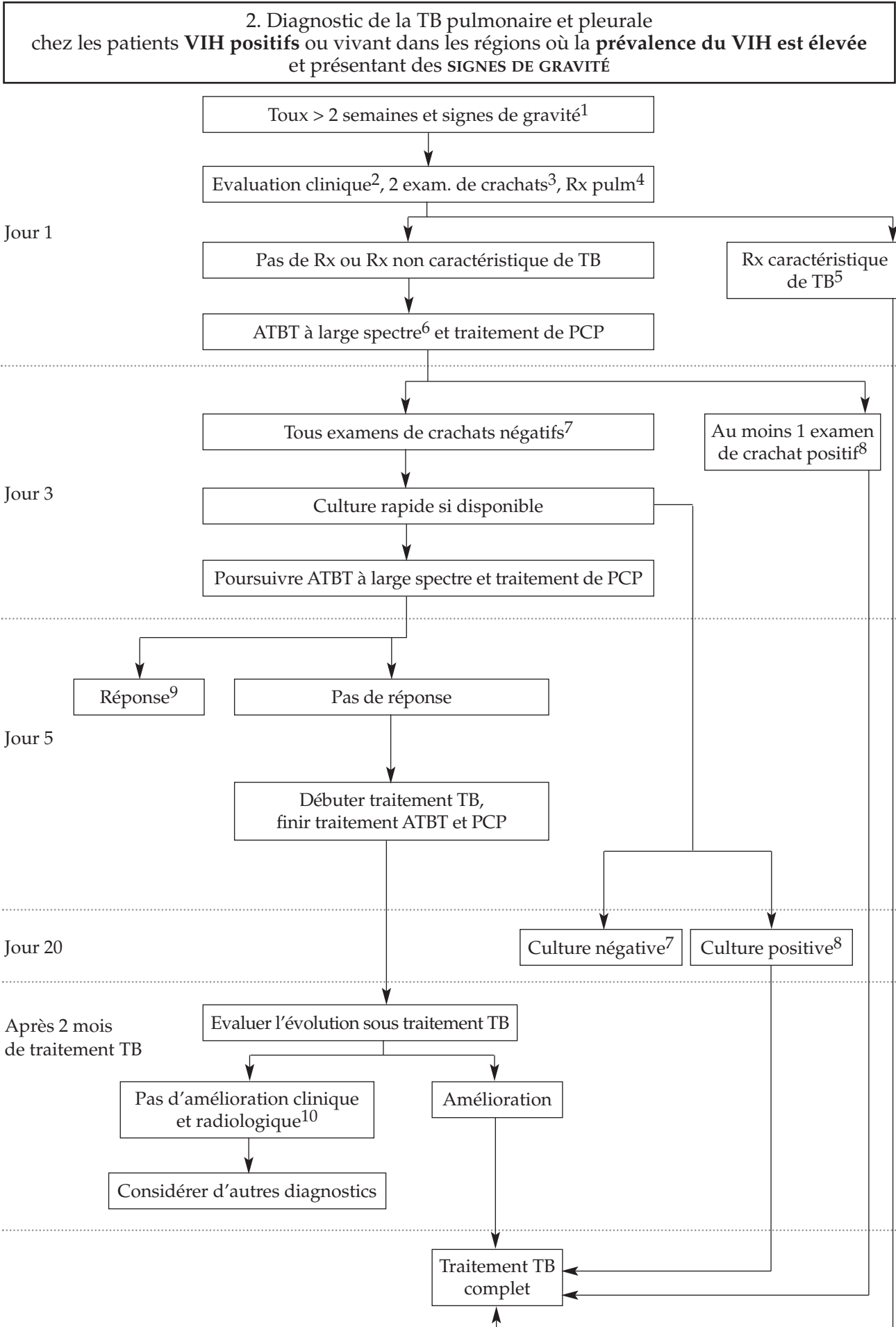
1. Signes de gravité : fréquence respiratoire > 30/mn et fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/mn et/ou incapacité de marcher
2. Evaluation clinique :
Statut VIH ? Prophylaxie par le cotrimoxazole ?

	TB	PCP (VIH+)	Infection bactérienne
Signes cliniques caractéristiques	Toux productive, perte de poids, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	Toux sèche Dyspnée ++	Début brutal Fièvre

3. Examens de crachats : un sur place, un le lendemain matin
4. Radiographie pulmonaire :

	TB	PCP (VIH+)	Infection bactérienne
Images caractéristiques	Infiltrats lobes supérieurs, cavités, adénopathies hilaires, épanchement pleural (liquide pleural jaune paille à la ponction), miliaire	Opacités bilatérales diffuses	Consolidation lobaire

5. Lorsque les images radiologiques sont « caractéristiques de TB » (miliaire, épanchement pleural avec liquide jaune paille à la ponction), débiter immédiatement un traitement TB.
6. Par exemple, amoxicilline pendant 7 jours (pas de fluoroquinolones).
7. Des examens bactériologiques négatifs ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.
8. Toute confirmation bactériologique obtenue à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.
9. Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer le patient qu'il doit consulter en cas de réapparition des symptômes.
10. – Si l'état clinique du patient est stable : revoir la Rx à la recherche de signes évocateurs de TB. Faire une Rx si elle n'a pas été faite à J1. En fonction des signes cliniques, de la réponse au traitement antérieur et de la Rx, envisager un traitement de PCP ou de TB. Refaire deux examens de crachats à la recherche de BAAR.
– Si l'état clinique du patient se détériore : voir l'algorithme 2.
11. En l'absence d'amélioration des signes cliniques (pas de prise de poids, toux, douleur) ET radiologiques après 2 mois de traitement TB bien conduit, remettre en cause le diagnostic et le traitement.



Voir notes page suivante

1. Signes de gravité : fréquence respiratoire > 30/mn et fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/mn et/ou incapacité de marcher
2. Evaluation clinique :
Statut VIH ? Prophylaxie par le cotrimoxazole ?

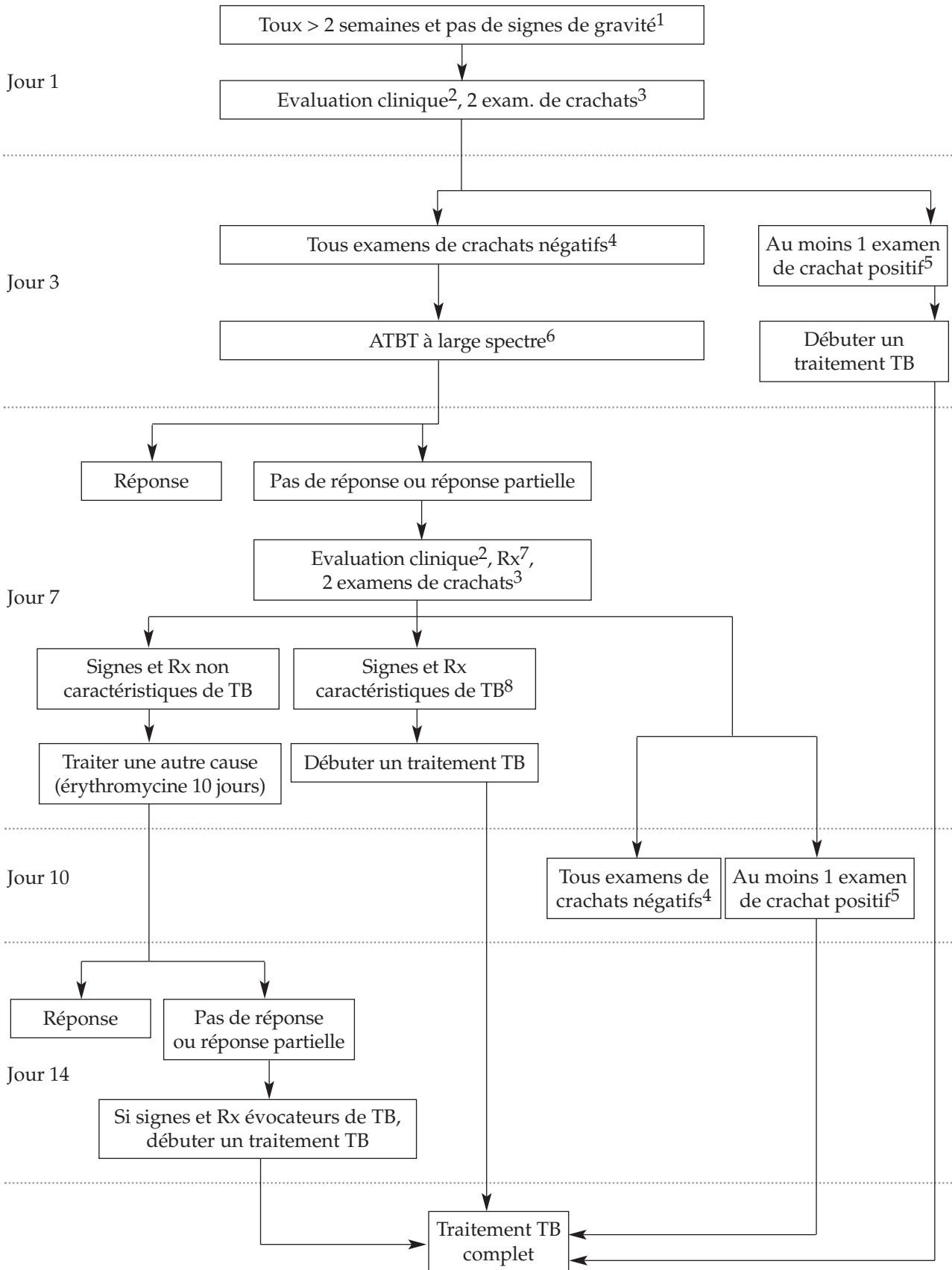
	TB	PCP (VIH+)	Infection bactérienne
Signes cliniques caractéristiques	Toux productive, perte de poids, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	Toux sèche Dyspnée ++	Début brutal Fièvre

3. Examens de crachats : un sur place, un le lendemain matin
4. Radiographie pulmonaire :

	TB	PCP (VIH+)	Infection bactérienne
Images caractéristiques	Infiltrats lobes supérieurs, cavités, adénopathies hilaires, épanchement pleural (liquide pleural jaune paille à la ponction), miliaire	Opacités bilatérales diffuses	Consolidation lobaire

5. Lorsque les images radiologiques sont « caractéristiques de TB » (miliaire, épanchement pleural avec liquide jaune paille à la ponction), débiter immédiatement un traitement TB.
6. Par exemple, ceftriaxone pendant 7 jours
7. Des examens bactériologiques négatifs ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.
8. Toute confirmation bactériologique obtenue à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.
9. Une réponse clinique à un antibiotique à large spectre n'exclut pas le diagnostic de TB. Informer le patient qu'il doit consulter en cas de réapparition des symptômes.
10. En l'absence d'amélioration des signes cliniques (pas de prise de poids, toux, douleur) ET radiologiques après deux mois de traitement TB bien conduit, remettre en cause le diagnostic et le traitement.

3. Diagnostic de la TB pulmonaire et pleurale
chez les patients **VIH négatifs** ou vivant dans les régions où la **prévalence du VIH est faible**
et ne présentant **PAS DE SIGNES DE GRAVITÉ**



Voir notes page suivante

1. Signes de gravité : fréquence respiratoire > 30/mn et fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/mn et/ou incapacité de marcher
2. Evaluation clinique :
Statut VIH ?

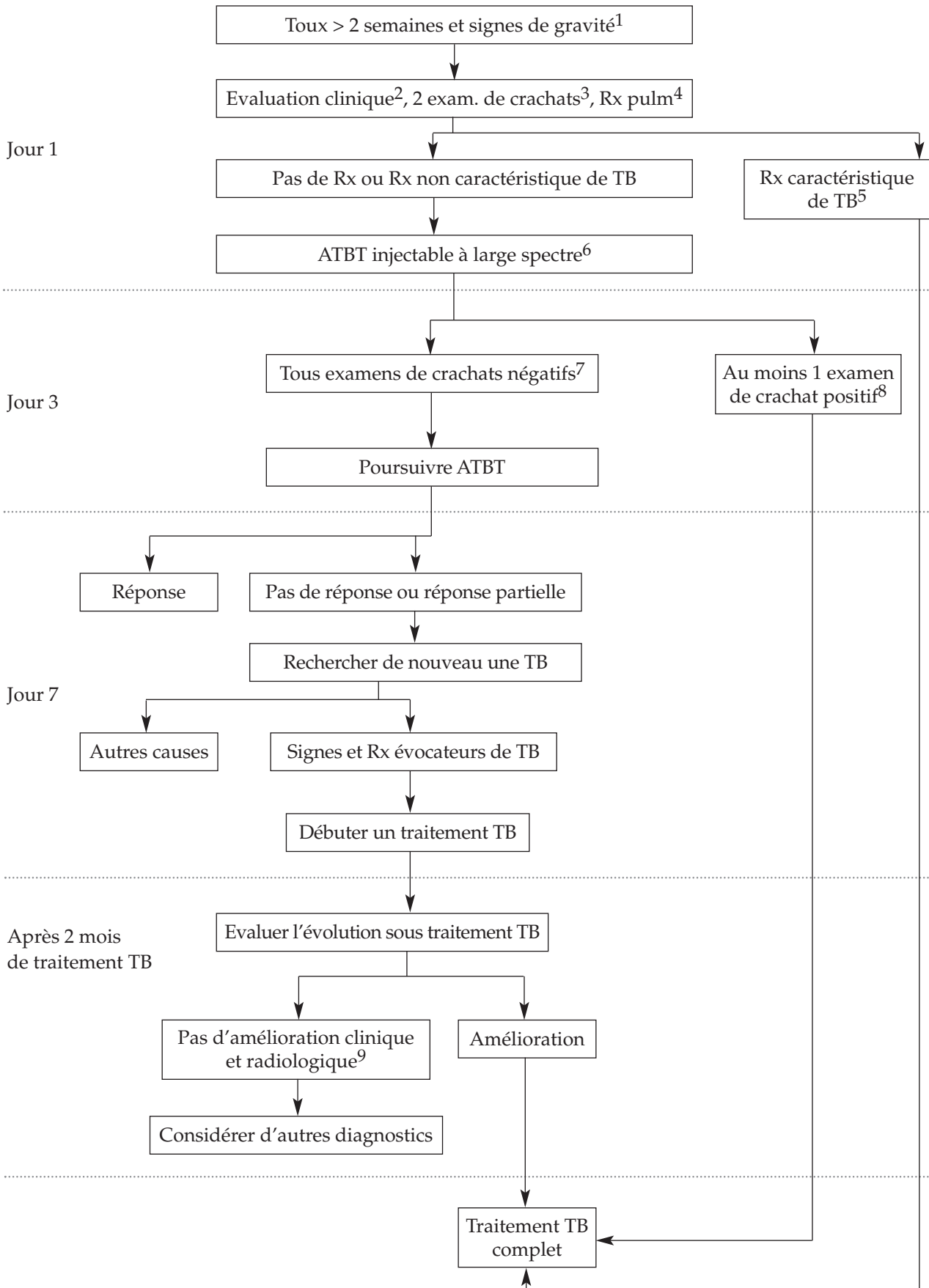
	TB	Infection bactérienne
Signes cliniques caractéristiques	Toux productive, perte de poids, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	Début brutal Fièvre

3. Deux examens de crachats : un sur place, un le lendemain matin
4. Des examens de crachats négatifs ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.
5. Toute confirmation obtenue à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.
6. Par exemple, amoxicilline pendant 7 jours (pas de fluoroquinolones).
7. Radiographie pulmonaire :

	TB	Infection bactérienne
Images caractéristiques	Infiltrats lobes supérieurs, cavités, adénopathies hilaires, épanchement pleural (liquide pleural jaune paille à la ponction), miliaire	Consolidation lobaire

8. Lorsque les images radiologiques sont suffisamment caractéristiques (miliaire, cavernes, épanchement pleural avec liquide jaune clair à la ponction), débiter le traitement TB sans attendre les résultats de la 2^e série d'examens de crachats.

4. Diagnostic de la TB pulmonaire et pleurale
chez les patients **VIH négatifs** ou vivant dans les régions où la **prévalence du VIH est faible**
et présentant des **SIGNES DE GRAVITÉ**



Voir notes page suivante

1. Signes de gravité : fréquence respiratoire > 30/mn et fièvre > 39°C et/ou pouls > 120/mn et/ou incapacité de marcher
2. Evaluation clinique :
Statut VIH ?

	TB	Infection bactérienne
Signes cliniques caractéristiques	Toux productive, perte de poids, crachats purulents, hémoptysie, douleur pleurale	Début brutal Fièvre

3. Examens de crachats : un sur place, un le lendemain matin
4. Radiographie pulmonaire :

	TB	Infection bactérienne
Images caractéristiques	Infiltrats lobes supérieurs, cavités, adénopathies hilaires, épanchement pleural (liquide pleural jaune paille à la ponction), miliaire	Consolidation lobaire

5. Lorsque les images radiologiques sont « caractéristiques de TB » (miliaire, cavernes, épanchement pleural avec liquide jaune clair à la ponction), débiter immédiatement un traitement TB.
6. Par exemple, ceftriaxone pendant 7 jours.
7. Des examens bactériologiques négatifs ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.
8. Toute confirmation bactériologique obtenue à n'importe quelle étape de l'algorithme implique l'instauration d'un traitement TB complet.
9. En l'absence d'amélioration des signes cliniques (pas de prise de poids, toux, douleur) ET radiologiques après deux mois de traitement TB bien conduit, remettre en cause le diagnostic et le traitement.

4. Définitions de cas

4.1. Cas suspect de TB pulmonaire

Tout patient présentant les signes suivants :

- toux depuis plus de deux semaines,
- expectorations,
- perte de poids.

La notion de toux persistante depuis plus de 2 semaines est le signe le plus important et celui qui doit être pris en compte avant tout pour le dépistage.

Cette définition désigne les patients à qui l'on fera des examens bactériologiques. Si elle est trop vague (trop sensible), le laboratoire sera surchargé de demandes d'examen. A l'inverse, si elle est trop spécifique, le rendement du dépistage sera insuffisant.

Cette définition sert de base de formation du personnel médical chargé des consultations.

Pour les formes EP, les symptômes dépendent de la localisation de la maladie.

4.2. Cas confirmé de TB

Un cas confirmé de TB correspond à une définition bactériologique : mise en évidence du BK par microscopie directe ou culture.

4.3. Cas de TB

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

Les éléments nécessaires à la définition correcte d'un cas de TB sont :

- le statut bactériologique,
- la localisation de la maladie,
- les antécédents de traitement antituberculeux.

Les définitions qui suivent ont été élaborées dans le but de standardiser le traitement et l'évaluation de l'intervention.

4.3.1. Statut bactériologique et localisation de la maladie

TB pulmonaire à frottis positif (M+ ou TBPM+)

Patient ayant au moins un examen de crachats positif à l'examen microscopique

TB pulmonaire à frottis négatif (M- ou TBPM-)

Patient ayant une TB pulmonaire qui ne correspond pas à la définition d'une TB pulmonaire à frottis positif²

ET

pour lequel un clinicien décide de prescrire un traitement antituberculeux.

TB extrapulmonaire (TBEP)

Patient ayant des signes cliniques correspondant à une TB active extrapulmonaire
OU patient ayant au moins une culture positive d'un prélèvement extrapulmonaire

ET

pour lequel un clinicien décide de prescrire un traitement antituberculeux.

Toujours réaliser un examen microscopique des crachats et si possible une culture. Les patients qui présentent une pleurésie tuberculeuse, une TB miliaire ou une adénite médiastinale sans évidence d'atteinte parenchymateuse, doivent être classés dans cette catégorie.

Remarque : un patient qui présente à la fois une TBPM+ et une forme EP doit être enregistré comme un patient M+.

4.3.2. Histoire du traitement

Les patients ayant pris des antituberculeux pendant un mois ou plus par le passé ont plus de risque de développer une résistance aux médicaments. Il est donc important d'interroger soigneusement le patient sur ses antécédents avant de débiter le traitement.

Nouveau cas

Patient n'ayant jamais pris de traitement antituberculeux pendant plus d'un mois au cours des 5 dernières années.

Retraitement

Patient ayant reçu un traitement antituberculeux pendant au moins un mois au cours des 5 dernières années et qui revient avec un diagnostic de TB.

Ce groupe comprend :

– *Rechute* :

Patient ayant reçu un traitement antituberculeux au cours des 5 dernières années, ayant été déclaré "guéri" ou "traitement terminé" et qui revient avec un diagnostic de TB M+, M- ou EP.

– *Echec* :

Tout patient présentant un frottis positif 4-5 mois ou plus après le début du traitement
ou

Tout patient présentant une culture positive 4-5 mois ou plus après le début du traitement, indépendamment du résultat de frottis
ou

Patient initialement M- ou EP, sans amélioration clinique significative ni gain de poids après 4-5 mois de traitement et pour lequel le diagnostic d'échec a été établi par un clinicien
ou

Patient initialement M- ou EP, présentant un frottis positif à la fin de la phase d'attaque

² Par exemple : patient ayant des examens de crachats négatifs et dont la culture est positive OU patient ayant 2 séries – effectuées à une semaine d'intervalle – d'au moins 2 examens de crachats négatifs et pas d'amélioration après un traitement antibiotique à large spectre (voir algorithmes, pages 32 à 39).

- *Reprise après abandon (= traitement après interruption) :*
Patient ayant interrompu son traitement pendant plus de 2 mois et qui revient avec un diagnostic de TB M+, M- ou EP
- *Autres :*
Patients n'entrant pas dans ces catégories, p. ex. patients ayant suivi un traitement antituberculeux erratique ou inconnu.

Transfert entrant

Patient qui a débuté le traitement et a été enregistré dans un autre centre, puis qui est transféré en cours de traitement.

5. TB et VIH

La TB est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH et l'une des principales infections opportunistes. Les principes de diagnostic de la TB restent les mêmes, indépendamment du statut sérologique, bien que la proportion de TB M- et EP soit augmentée dans les régions où les taux de co-infection TB-VIH sont élevés.

La présence d'une tuberculose pulmonaire chez un patient VIH+ correspond à un stade clinique 3 du VIH/sida selon la classification de l'OMS. Une tuberculose extra-pulmonaire correspond à un stade 4.

5.1. Signes et symptômes de la TB chez les patients VIH

Aux stades précoces de l'infection par le VIH, lorsque le système immunitaire fonctionne relativement normalement, les signes cliniques de la TB sont comparables à ceux développés par les patients séronégatifs.

Aux stades avancés de la maladie, lorsque l'état immunitaire se dégrade, la symptomatologie devient de plus en plus atypique et les formes M-, disséminées et EP sont plus fréquentes. Les cas sont plus difficiles à diagnostiquer et le taux de létalité est supérieur à celui des patients M+.

Les formes EP les plus courantes sont, chez l'adulte : ganglionnaire, pleurale, péricardique, miliaire et méningée ; chez l'enfant : méningée, miliaire et ganglionnaire étendue.

La fièvre et la perte de poids sont plus courantes chez les patients VIH atteints de TBP que chez les patients séronégatifs. En revanche, la toux et l'hémoptysie sont moins fréquentes car les patients VIH ont une réaction inflammatoire atténuée et développent moins de cavernes.

5.2. Diagnostic de la TB chez les patients VIH

5.2.1. Examens bactériologiques

La bacilloscopie reste un moyen de diagnostic utile et doit être réalisée systématiquement chez tous les patients VIH dans les pays où la prévalence de la TB est élevée. Les examens de crachats sont toutefois moins souvent positifs chez les patients profondément immunodéprimés, même si la charge bacillaire est importante. En cas de forte suspicion de TB, il est nécessaire de répéter les examens de crachats si ceux-ci sont initialement négatifs.

L'utilisation de la méthode de concentration peut augmenter la sensibilité de la microscopie (annexe 2.5).

La coloration à l'auramine (annexe 2.4) permet de lire plus rapidement les lames ; elle peut contribuer de manière significative à diminuer la charge de travail du laboratoire et donc à améliorer la qualité de la lecture.

La persistance d'examens de crachats négatifs doit faire envisager d'autres diagnostics : pneumocystose, infections virales (CMV), fongiques (candidose, cryptococcose) ou bactériennes mixtes ; sarcome de Kaposi pulmonaire.

5.2.2. Radiographie

Dans de nombreux programmes, des radiographies du thorax sont réalisées uniquement si 3 frottis de crachats se sont révélés négatifs ou si un seul frottis s'est révélé positif sur 3 frottis réalisés.

La radiographie n'est pas, à elle seule, suffisamment sensible ou spécifique pour établir un diagnostic de TB. L'affirmation selon laquelle une radiographie ne suffit pas à poser le diagnostic de TB active est particulièrement vraie en cas de co-infection par le VIH : les infiltrats, notamment en cas de déficit immunitaire prononcé, tendent à être diffus et localisés aux lobes inférieurs ; la radiographie peut même apparaître normale.

5.2.3. Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

Chez les patients VIH, le test est considéré comme positif si le diamètre transversal de l'induration est supérieur ou égal à 5 mm.

Les faux négatifs sont possibles, p. ex. en cas de déficit immunitaire prononcé.

Les faux positifs peuvent être dus à une vaccination antérieure par le BCG ou à une infection par une mycobactérie atypique.

Par conséquent, chez les patients dont les examens de crachats sont négatifs, le diagnostic de TB doit suivre un algorithme simple (pages 32 à 39), à adapter en fonction des conditions et possibilités de chaque contexte particulier.

5.2.4. Culture et tests rapides

En raison de la faible sensibilité de la bacilloscopie, des techniques de cultures rapides doivent être intégrées aux services de laboratoire dans les zones à forte prévalence de co-infection TB-VIH.

*Présentations de la TB chez les patients VIH**

	Stade de l'infection par le VIH	
	Précoce	Avancé
Signes cliniques	Ressemble à une TB post-primaire	Ressemble à une primo-infection
Bacilloscopie	Généralement positive	Souvent négative
Radiographie	Cavernes ; lésions bilatérales du lobe supérieur ; fibrose	Infiltrats interstitiels ; peu de cavernes voire aucune anomalie

* Adapté de « TB/VIH – Manuel clinique », OMS, 2005.

5.2.5. Quelques éléments pour différencier la TB des autres symptômes rencontrés chez les patients VIH

Lymphadénopathie

La lymphadénopathie est relativement courante chez les patients VIH.

La lymphadénopathie persistante généralisée (LPG) est la cause la plus fréquente d'adénopathie (jusqu'à de 50 % des patients VIH). Dans la LPG, les ganglions lymphatiques sont symétriques et indolores. La LPG touche souvent les ganglions cervicaux postérieurs ou épitrochléens.

La présentation clinique de la TB ganglionnaire (page 23) chez les patients VIH est souvent atypique. La ponction ganglionnaire peut aider à confirmer le diagnostic.

Les autres causes de lymphadénopathie sont le lymphome, les métastases cancéreuses et le sarcome de Kaposi.

Amaigrissement

La TB disséminée peut être sous-diagnostiquée chez les patients VIH car la perte de poids qui l'accompagne peut être prise pour l'amaigrissement rencontré au stade avancé de l'infection par le VIH.

Dans la plupart des cas, la radiographie pulmonaire montre des images caractéristiques en cas de TB miliaire.

Les autres maladies ayant des symptômes similaires à la TB miliaire sont le carcinome disséminé, les mycobactérioses atypiques et autres infections endémiques.

Epanchements séreux

Pleural

La TB reste la cause la plus probable d'épanchement pleural exsudatif chez les jeunes adultes. Les épanchements séreux sont plus fréquents chez les patients VIH.

Des diagnostics différentiels doivent être envisagés, tels que cancer, épanchement post-pneumonique, embolie pulmonaire et abcès amibien du foie.

Il est essentiel de prélever du liquide pleural.

Péricardique

La TB est la cause la plus vraisemblable et curable d'épanchement péricardique dans les régions où la prévalence de la co-infection TB-VIH est élevée. Il est plus sûr d'entreprendre un traitement antituberculeux complet que de faire courir au patient le risque d'une péricardiocentèse.

Les autres maladies provoquant un épanchement péricardique sont l'urémie, l'insuffisance cardiaque ou hépatique, les cancers, l'hypothyroïdie, les infections bactériennes et diverses maladies inflammatoires.

Méningite

Les signes et symptômes de méningite tuberculeuse ressemblent à ceux des autres formes de méningite touchant les patients VIH, bien que le début soit habituellement plus insidieux que celui des méningites bactériennes. La PL est sûre dans la plupart des cas où une méningite tuberculeuse est suspectée.

Le LCR présente généralement les mêmes caractéristiques que chez les patients séronégatifs (diminution du glucose, augmentation des protéines [Pandy+], augmentation des leucocytes avec prédominance des lymphocytes), mais peut également être normal. Réaliser un test à l'encre de Chine pour éliminer une cryptococcose. Il est rare de retrouver du BK dans un frottis de LCR.

Pneumonie

Les causes d'infiltrats pulmonaires chez les patients VIH sont nombreuses :

- Les infections bactériennes sont fréquentes à tous les stades de l'infection par le VIH. Le germe le plus fréquemment rencontré est, comme pour les patients séronégatifs, *S. pneumoniae*.
- La pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) a de nombreuses caractéristiques communes avec la TB (début insidieux, toux persistante, fièvre). Cependant, elle a tendance à apparaître à un stade plus avancé de l'infection par le VIH (CD4 < 200), la dyspnée est plus importante, les épanchements sont rares et il n'y a, habituellement, pas d'hémoptysie. Le cotrimoxazole est utilisé pour la prophylaxie et le traitement de la PCP.
- Le sarcome de Kaposi pulmonaire peut se présenter comme une TB, avec toux d'installation progressive, fièvre, hémoptysie, sueurs nocturnes et perte de poids. Il apparaît au stade avancé de l'infection par le VIH ; il est précédé ou accompagné dans la plupart des cas de lésions cutanées et muqueuses.

Plus rarement :

- La cryptococcose pulmonaire (et autres infections fongiques) peut ressembler à une TB. Les cryptococques peuvent être retrouvés dans les crachats.
- La nocardiose pulmonaire : à l'examen direct, les *Nocardia* sont faiblement acido-résistantes ; leur aspect ressemble à celui des mycobactéries (bien qu'elles se présentent sous la forme de bacilles filamenteux et ramifiés, notamment à la coloration de Gram).

Affections pulmonaires chez les patients VIH

	Stade de l'infection par le VIH	Début	Toux/examens des crachats	Dyspnée	Rx thorax
TB	Tous	Chronique ; peut se manifester uniquement par un amaigrissement au stade avancé de l'infection par le VIH	<i>Stade précoce</i> : toux productive ; microscopie + <i>Stade avancé</i> : rares bacilles ou microscopie -	Non prédominante	<i>Stade précoce</i> : typique <i>Stade avancé</i> : Tous aspects possibles ; également adénopathie hilare
PCP	Typiquement au stade avancé (CD4 < 200)	Typiquement insidieux	Toux sèche, non productive	Importante dans les cas sévères	Normale ou opacités interstitielles ; pneumothorax ; épanchement rare
Bactéries typiques	Tous	Aigu	Toux	Peut prédominer	Consolidation lobaire ; moins typique à un stade tardif
Mycoses	Avancé (CD4 < 100)	Subaigu ou insidieux	Hémoptysie possible ; Présence de spores ou hyphes	Peut être importante	Lésions interstitielles focales ou diffuses
Sarcome de Kaposi	Tous	Insidieux ; précédé de lésions cutanées dans 80% des cas	Toux non prédominante ; hémoptysie possible	Prédomine en général	Semis nodulaire diffus bilatéral

5.3. Diagnostic du VIH chez les patients TB

Le diagnostic définitif du VIH repose sur les tests sérologiques. Dans les régions où la prévalence du VIH est élevée (> 1% chez les femmes enceintes), le dépistage du VIH doit systématiquement faire partie de la prise en charge des patients TB, enfants et adultes.

Le patient doit bénéficier d'un conseil avant le dépistage, afin de comprendre les conséquences que pourrait avoir le résultat du test et de décider en toute connaissance de cause s'il accepte ou non le test. **Le test de dépistage du VIH chez les patients tuberculeux ne doit, en aucun cas, être obligatoire.**

Les patients doivent être conseillés sur les comportements à risques et les moyens de d'éviter la transmission ou l'acquisition de l'infection.

Après le test, les patients diagnostiqués séropositifs doivent bénéficier d'une prise en charge médicale adaptée.

Il faut garder en mémoire que les anticorps ne sont pas détectables avant 6 à 12 semaines chez un patient récemment infecté (fenêtre sérologique). Le test VIH peut donc être négatif s'il est effectué pendant cette période et doit être renouvelé ultérieurement.

6. TB chez l'enfant

Dans les pays où la prévalence de la TB est élevée, le premier contact avec le BK a fréquemment lieu pendant la petite enfance.

6.1. Spécificités de la TB chez l'enfant

Il existe un risque d'évolution rapide vers une TB active, qui varie selon l'âge :

- Ce risque est très élevé chez l'enfant de moins de 6 mois. Environ 50% des enfants contaminés dans cette tranche d'âge développent une TB active et le plus souvent une forme grave, méningée ou miliaire. Le risque demeure relativement élevé jusqu'à l'âge de 3-4 ans.
- De l'âge de 3-4 ans jusqu'à l'adolescence, cette évolution est peu fréquente. Si elle se produit, on observe en général des formes pulmonaires non cavitaires, peu ou non productives (M-) ; la plupart guérissent spontanément mais peuvent parfois se réactiver au moment de la puberté. Les formes EP (notamment ganglionnaires et ostéo-articulaires) et les formes disséminées sont fréquentes.

La malnutrition, la rougeole, la coqueluche, l'infection par le VIH et d'autres états morbides, réduisent les défenses de l'organisme et favorisent l'évolution vers une TB active.

La TBM+ est rare chez l'enfant. Elle représente 10% de l'ensemble des cas de TB dans la tranche d'âge des 0-14 ans et 2 à 3% de tous les cas de TBM+.

Cette caractéristique a deux conséquences :

- Les enfants jouent un rôle mineur dans la transmission de la TB ;
- Le diagnostic chez l'enfant est souvent difficile, en particulier lorsque les moyens sont limités.

En raison de l'absence d'outils de diagnostic efficaces, la TB est souvent sous-diagnostiquée chez l'enfant. On considère que les enfants représentent 10 à 20% de l'ensemble des cas dans une population.

Malgré l'absence de bons outils diagnostiques, il faut s'efforcer de dépister et de traiter les enfants atteints de TB.

6.2. Signes évocateurs

Une TB doit être suspectée chez l'enfant dans les situations suivantes :

- Toux > 2 semaines
- Fièvre > 1 semaine, sans étiologie évidente

- Epanchement pleural
- Cassure dans la courbe de poids depuis plus de 4 semaines en l'absence de diminution notable des apports alimentaires ou malnutrition persistante après un mois de traitement nutritionnel bien conduit, en l'absence d'autre cause identifiée.
- Pneumopathie persistante après 2 traitements antibiotiques distincts et bien conduits
- Signes méningés, souvent dans un contexte subaigu, p. ex. céphalées, irritabilité évoluant progressivement vers des troubles de la conscience (léthargie, etc.), parfois associés à un déficit neurologique focal. Environ 75% des enfants présentant une TB du système nerveux central ont une atteinte pulmonaire associée. Une TB miliaire est assez souvent retrouvée dans ce cas .
- Raideur et déformation vertébrale, arthrite subaiguë en général, parfois associée à une fistulisation.
- Une ou plusieurs adénopathie(s), ferme(s) ou molle(s), indolore(s) et parfois abcédée(s).

Etant donné la multiplicité des signes possibles et leur absence de spécificité, les diagnostics différentiels sont nombreux et ne peuvent être détaillés dans ce guide.

Les jeunes enfants sont presque toujours infectés par un contact familial proche. L'existence d'un cas connu producteur de bacilles dans l'entourage immédiat de l'enfant est un argument important en faveur du diagnostic.

6.3. Confirmation du diagnostic

La confirmation bactériologique du diagnostic (bacilloscopie ou culture) est rarement possible car il est difficile d'obtenir des crachats chez l'enfant.

On peut utiliser la radiographie pour prendre la décision de traiter ou non l'enfant, mais il est rare que cet examen soit absolument concluant.

En pratique le diagnostic est basé sur des scores pédiatriques établis à partir des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Un score élevé (7 ou plus) permet de poser un diagnostic positif et de décider de traiter l'enfant. Ces scores sont des outils intéressants car ils obligent à adopter une démarche diagnostique systématique. Toutefois, leurs performances (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive) n'ont pas été correctement validées. L'absence de validation est encore plus problématique dans les régions où la prévalence du VIH est élevée, du fait de la faible spécificité des signes cliniques et de la faible sensibilité de l>IDR.

Le score le plus utilisé est celui de Keith Edwards (ci-dessous).

6.4. Scores pédiatriques

	0	1	3	Score
Duration of the disease	< 2 semaines	2 à 4 semaines	> 4 semaines	
État nutritionnel	> 80% P/T	entre 70 et 80 % P/T	< 70 % P/T	
Contact familial avec un patient TB	aucun	rapporté par la famille	contact avec un sujet M+ confirmé	
Total (1) =				

IDR positive	3
Adénopathies indolores dans une ou plusieurs régions, avec fistulisation	3
Sueurs nocturnes, fièvre d'origine inconnue	2
Malnutrition, aucune amélioration après 4 semaines de renutrition	3
Présence d'une déformation vertébrale	4
Arthrite avec déformation osseuse, subaiguë, avec ou sans fistulisation	3
Masse abdominale ou ascite d'origine inconnue	3
Troubles neurologiques : modification du comportement, convulsions, coma, etc.	3
Total (2) =	

D'après Keith Edwards, The diagnosis of childhood tuberculosis, 1987.

Total 1 + 2 = _____

Un score supérieur ou égal à 7 est fortement évocateur d'une TB.

Le diagnostic de la TB chez l'enfant est le plus souvent présomptif. Il est d'autant plus probable que l'évaluation clinique a été conduite de manière systématique. La décision d'entreprendre ou non un traitement antituberculeux complet doit être prise après une investigation soigneuse. Il faut éviter d'avoir recours à un traitement d'épreuve.

Le schéma de traitement de la TB chez l'enfant est identique à celui de l'adulte, avec un ajustement des doses en fonction du poids.

7. Résistance aux antituberculeux

L'apparition de la résistance aux antituberculeux est pratiquement contemporaine de la découverte de la streptomycine. La prévalence des souches résistantes aux médicaments (DR) augmente depuis le début des années 1990. Elle est devenue un problème majeur dans certains pays.

7.1. Définitions

7.1.1. Résistance naturelle

Elle concerne les bacilles naturellement résistants à un antituberculeux spécifique en raison d'une mutation génétique spontanée.

Les taux de résistance induite par une mutation de l'ADN mycobactérien sont différents pour chaque médicament de première ligne : dans un foyer infectieux typique, un BK sur 1 million est naturellement résistant à l'isoniazide et un sur 100 millions à la rifampicine.

Une mutation induisant une résistance aux deux médicaments (isoniazide et rifampicine), c.-à-d. une multirésistance (MDR) est extrêmement rare ; seul un BK sur 10^{14} est naturellement MDR. Une caverne de 2 cm de diamètre contient environ 10 millions de BK.

Pour certaines TB M- et EP, le nombre de BK est suffisamment faible pour écarter le risque d'apparition d'une résistance aux antituberculeux.

Certaines espèces de mycobactéries présentent de manière constante une résistance spontanée à des antituberculeux spécifiques : *M. africanum* est naturellement résistant à la thioacétazone, *M. bovis* au pyrazinamide.

7.1.2. Résistance primaire

On parle de résistance primaire lorsqu'une résistance est constatée chez un patient n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux. Le patient a été infecté par un patient porteur d'une souche déjà résistante aux antituberculeux (c.-à-d. par un patient présentant une résistance secondaire, voir ci-dessous).

Les résistances primaires touchent le plus souvent les antituberculeux les plus largement distribués, comme l'isoniazide et la streptomycine.

Les taux de résistance primaire augmentent classiquement lorsque la résistance secondaire est déjà importante et que les conditions sont favorables à la transmission de la TB (surpeuplement, recherche de cas insuffisante, absence d'isolement des patients).

7.1.3. Résistance secondaire

Elle se développe chez des patients sous traitement antituberculeux et est entièrement induite par l'homme.

On rencontre fréquemment des taux élevés de résistance secondaire dans les pays où les protocoles de traitement sont inadéquats.

7.1.4. Résistance initiale

Résistance à un ou plusieurs antituberculeux chez un nouveau cas. Il peut s'agir d'une résistance primaire ou d'une résistance secondaire non diagnostiquée.

7.1.5. Multirésistance (MDR)

Une souche multirésistante est définie comme une souche résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine.

La résistance peut être primaire (la personne a été infectée par un patient TB-MDR) ou secondaire (elle est due à un traitement antérieur inadapté). L'attention a été portée sur ce grave problème au début des années 1990, suite à l'observation de plusieurs épidémies nosocomiales touchant principalement des patients VIH. Dans la plupart des cas, la résistance faisait suite à des traitements erratiques.

La multirésistance est actuellement un problème majeur en ex-Union soviétique (Russie, Pays Baltes, Caucase, Asie centrale, etc.), en Chine et en République Dominicaine p. ex. On considère que dans de nombreux pays, la prévalence de la TB-MDR est potentiellement élevée dans les prisons.

Les patients M+ infectés par des bacilles résistants sont aussi contagieux que les patients infectés par des bacilles sensibles.

7.1.6. Mono ou polyrésistance (PDR)

Résistance au moins à l'isoniazide ou à la rifampicine mais pas aux deux antibiotiques simultanément. Ces profils de résistance imposent d'adapter les régimes thérapeutiques pour éviter le développement d'une TB-MDR chez les patients recevant un traitement antituberculeux standard (amplification de la résistance).

7.1.7. Ultra-résistance (XDR = extensive drug resistance)

Une souche est définie comme ultra-résistante si elle présente à la fois une multirésistance et une résistance au moins : aux fluoroquinolones et à un injectable de 2^e ligne (kanamycine, amikacine ou capréomycine).

La fréquence de ce type de résistance potentiellement incurable est mal connue car peu de laboratoires sont capables de réaliser les antibiogrammes de 2^e ligne, mais des chiffres très alarmants ont été publiés (Afrique du Sud).

7.2. Principales causes pouvant mener au développement de résistances

- Utilisation d'une monothérapie, quelle qu'en soit la raison (prescriptions inappropriées, rupture de stock, automédication). Les bacilles résistants continuent de proliférer et remplacent rapidement la population de bacilles sensibles. D'où la première règle absolue : **jamais de monothérapie.**
- Utilisation d'une association d'antibiotiques inefficaces durant la phase d'attaque : isoniazide et éthambutol ou isoniazide et thioacétazone p. ex., ou encore isoniazide et rifampicine seulement, dans les zones de résistance primaire importante à l'isoniazide.

- “Syndrome d’addition”, qui consiste à ajouter un nouvel antibiotique chez un patient dont le traitement échoue. Ceci revient à administrer une monothérapie. D’où la deuxième règle absolue : **ne jamais ajouter un seul antituberculeux à un traitement qui échoue.**
- Traitement mal suivi : ce peut être dû au patient lui-même et/ou à un soutien insuffisant de la part du personnel de santé.
- Utilisation d’antituberculeux de qualité insuffisante (p. ex. ADF dont la biodisponibilité n’est pas satisfaisante).

CHAPITRE 2

Traitement

1. Principes	57
2. Antituberculeux de première ligne	58
3. Conduite à tenir en cas d'effets indésirables	63
4. Schémas thérapeutiques	65
5. Traitement de la TB chez les patients VIH	67
6. Traitement de la TB-DR	71
7. Utilisation des corticoïdes	72
8. Indications d'hospitalisation	73
9. Adhérence thérapeutique	74
10. Suivi des patients	77
11. Conduite à tenir après interruption de traitement	83

1. Principes

Une lésion tuberculeuse active contient au moins 4 populations distinctes de BK :

- Des bacilles se multipliant activement dans le caséum des cavités ouvertes, responsables de la contagiosité
- Des bacilles se multipliant lentement en milieu inflammatoire acide
- Des bacilles se multipliant de façon sporadique dans les tissus
- Des bacilles dormants dans les lésions solides

Chaque antituberculeux a une action spécifique sur une ou plusieurs populations bacillaires mais aucun n'agit sur les bacilles dormants.

L'association de plusieurs antituberculeux est nécessaire pour traiter la maladie et éviter l'apparition de résistances.

Le régime thérapeutique définit à la fois l'association des antituberculeux utilisés et la durée d'utilisation de chacun d'eux.

Du point de vue pharmacologique, les régimes thérapeutiques sont appréciés selon les critères suivants :

- Capacité à réduire rapidement la population de bacilles à multiplication active, pour négativer les examens de crachats et rendre le patient non contagieux.
- Capacité à détruire totalement les trois populations de bacilles qui se multiplient
- Capacité à prévenir le développement de résistances
- Importance des effets indésirables

2. Antituberculeux de première ligne

Les 5 principaux antituberculeux sont :

- Isoniazide et rifampicine : les deux bactéricides majeurs
- Streptomycine et pyrazinamide : activité bactéricide complémentaire
- Ethambutol : bactériostatique associé aux bactéricides pour éviter l'apparition de résistances

Chacun de ces médicaments est désigné par une abréviation (nomenclature internationale) :

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

Le chiffre placé devant les lettres indique la durée du traitement en mois, p. ex. 2 SHRZ signifie 2 mois de traitement avec l'association S + H + R + Z.

Deux (ou trois ou quatre) noms de médicaments placés entre parenthèses, p. ex. 2 (HRZE)/4 (HR), signifie que l'on utilise des associations à dose fixe (ADF).

Pour les traitements intermittents, le chiffre placé derrière la lettre, p. ex. H3R3, indique le nombre de prise hebdomadaire du médicament concerné.

Il est indispensable de s'assurer de la qualité des médicaments en vérifiant leur origine. Voir en annexe 3 la liste des médicaments antituberculeux pré-qualifiés par l'OMS. Cette liste étant régulièrement mise à jour, se référer également au site web : [http://apps.who.int/prequal/\(section TB prequalified products\)](http://apps.who.int/prequal/(section%20TB%20prequalified%20products)).

2.1. Médicaments oraux

2.1.1. Isoniazide (H)

L'isoniazide est le bactéricide le plus puissant sur les bacilles à multiplication rapide. Il est présenté en comprimés à 100 mg et 300 mg, en ADF et en sirop à 50 mg/5 ml.

Posologie et administration

Enfant < 30 kg : 10 mg/kg/jour ; maximum 300 mg/jour

Enfant ≥ 30 kg et adulte¹ : 5 mg/kg/jour ; maximum 300 mg/jour

L'isoniazide doit être prescrit en une prise par jour car il est plus important d'obtenir un pic sérique élevé que de maintenir une concentration moyenne pour inhiber *M. tuberculosis*.

La prise simultanée d'hydroxyde d'aluminium et d'isoniazide est contre-indiquée car l'hydroxyde d'aluminium réduit l'absorption de l'isoniazide.

¹ La posologie adulte doit être utilisée à partir de l'âge de 10-13 ans. Pour simplifier, un seuil de 30 kg de poids a été retenu.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont rares si les posologies indiquées sont respectées.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir occasionnellement pendant les premières semaines de traitement (fièvre, rash cutané).

L'effet indésirable le plus fréquent est la neuropathie périphérique. Elle débute par des paresthésies, picotements et sensations de brûlure aux pieds et aux mains. Elle peut s'accompagner d'anesthésies, perte de la sensibilité des articulations, diminution de la force musculaire, abolition des réflexes achilléens et rotuliens. La neurotoxicité peut être prévenue par l'administration de pyridoxine (vitamine B6) à faible dose (6 à 10 mg/jour) chez les patients à risque (malnutris, alcooliques, VIH, femmes enceintes, diabétiques). Il faut éviter de donner en prévention des doses élevées de pyridoxine car elles peuvent réduire l'activité antibactérienne de l'isoniazide.

Si une neuropathie apparaît, elle doit être traitée par la pyridoxine, 100 à 200 mg/jour, sans interrompre le traitement par l'isoniazide.

D'autres effets indésirables, tels que syndrome psychotique ou ictère, s'observent plus rarement, essentiellement en cas de surdosage chez les patients dénutris ou présentant une affection psychiatrique ou hépatique préalable. La toxicité hépatique est plus fréquente chez les patients de plus de 35 ans.

2.1.2. Rifampicine (R)

La rifampicine est un bactéricide puissant essentiellement actif sur les bacilles à multiplication lente. Elle est présentée en comprimés à 150 mg et 300 mg et en ADF (comprimés ou gélules).

Posologie et administration

Enfant < 30 kg : 15 mg/kg/jour ; maximum 600 mg/jour

Enfant ≥ 30 kg et adulte² : 10 mg/kg/jour ; maximum 600 mg/jour

Il faut être particulièrement attentif au risque de surdosage chez les enfants et les patients malnutris.

La rifampicine doit être prise à jeun ou au moins 30 minutes avant un repas car son absorption est réduite en présence d'aliments.

Effets indésirables

La rifampicine est en général bien tolérée si les posologies indiquées sont respectées. Des réactions sévères, comme un purpura thrombocytopénique, sont rares et plus susceptibles d'apparaître chez les patients sous traitement intermittent. La rifampicine administrée en traitement intermittent peut provoquer un syndrome pseudo-grippal qui disparaît lorsque le traitement est administré quotidiennement.

La toxicité hépatique (ictère) est rare ; elle régresse le plus souvent spontanément à l'arrêt de la rifampicine. Après régression des signes, le traitement peut être repris à une dose n'excédant pas 8 mg/kg/jour. La surveillance biologique de la fonction hépatique n'est pas souvent possible. Une augmentation modérée des enzymes hépatiques et de la bilirubine est fréquente en début de traitement ; elle est en général transitoire et n'est pas prédictive d'hépatite.

Un surdosage en rifampicine peut provoquer un ictère, en particulier lorsqu'elle est associée à l'isoniazide.

La rifampicine colore en rouge-orangé les sécrétions (urines, salive, sueur, larmes).

² La posologie adulte doit être utilisée à partir de l'âge de 10-13 ans. Pour simplifier, un seuil de 30 kg de poids a été retenu.

Il existe des interactions rifampicine-ARV et rifampicine-fluconazole (voir pages 67-69). La rifampicine réduit l'efficacité des contraceptifs ; une pilule fortement dosée en oestrogènes (50 microgrammes) ou une méthode contraceptive non-hormonale sont nécessaires.

En cas d'association avec : corticoïdes, cimétidine, digitaliques, hypoglycémiants et anticoagulants, la posologie de ces médicaments doit être augmentée.

Femme enceinte

La rifampicine peut augmenter le métabolisme de la vitamine K et provoquer des troubles de la coagulation. Il est recommandé d'administrer de la vitamine K à la mère et au nouveau-né lorsque la mère a reçu de la rifampicine pendant la grossesse :

– Pour la mère :

phytoménadione (vitamine K) PO : 10 mg/jour pendant les 15 jours précédant la date présumée de l'accouchement. Cette prévention maternelle ne dispense pas d'administrer à l'enfant de la vitamine K IM, en prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né.

– Pour le nouveau-né :

phytoménadione IM : 1 mg dose unique, le jour de la naissance

Remarque :

La **rifabutine** a un spectre d'activité similaire à celui de la rifampicine et la remplace dans le traitement de la TB chez les patients sous TARV comportant de la névirapine ou des inhibiteurs de protéase. Elle existe en gélules à 150 mg.

La posologie dépend des ARV utilisés (voir page 68) ; un ajustement de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique sévère.

La rifabutine est en général bien tolérée si les posologies indiquées sont respectées. Des effets indésirables tels que neutropénie, troubles digestifs, arthralgies, rash, syndrome pseudo-grippal et uvéite ont été rapportés. L'hépatotoxicité et les interactions médicamenteuses sont similaires à celles de la rifampicine.

Les troubles de la coagulation chez les femmes enceintes et nouveau-nés sont similaires à ceux de la rifampicine.

Comme la rifampicine, la rifabutine colore en rouge-orangé les sécrétions (urines, salive, sueur, larmes).

Contrairement à la rifampicine, son absorption n'est pas réduite en présence d'aliments.

2.1.3. Pyrazinamide (Z)

Le pyrazinamide est un bactéricide actif sur les populations de bacilles à multiplication lente en milieu inflammatoire acide. La destruction de cette population bacillaire est importante pour éviter les rechutes et réduire la durée du traitement. Il existe en comprimés à 400 mg et 500 mg et en ADF.

Posologie et administration

Enfant < 30 kg : 35 mg/kg/jour ; maximum 2 g/jour

Enfant ≥ 30 kg et adulte : 25 mg/kg/jour ; maximum 2 g/jour

Ce médicament est utilisé en association avec l'isoniazide et la rifampicine, au cours de la phase d'attaque des traitements courts.

Le pyrazinamide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

Le pyrazinamide est habituellement bien toléré mais peut provoquer des arthralgies que l'on traite à l'aspirine et qui disparaissent à l'arrêt du traitement.

Le pyrazinamide est, avec l'isoniazide, l'antituberculeux le plus souvent responsable de troubles hépatiques (ictère).

2.1.4. Ethambutol (E)

L'éthambutol est un composé synthétique ayant une action principalement bactériostatique. Il existe en comprimés à 100 mg et 400 mg et en ADF.

Posologie et administration

Enfant : 20 mg/kg/jour

Adulte : 15 mg/kg/jour ; maximum 1200 mg/jour

Informez les patients qu'ils doivent consulter immédiatement en cas de troubles visuels (modification de la vision des couleurs rouge et verte, en particulier). La posologie doit être soigneusement ajustée au poids du patient, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans, car il est difficile de dépister des troubles visuels à cet âge.

Effets indésirables

L'éthambutol peut provoquer une névrite optique rétrobulbaire caractérisée par des troubles de la vision : diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, scotome central, dyschromatopsie. Cette toxicité oculaire dépend de la posologie, on l'observe rarement si on ne dépasse pas 20 mg/kg/jour pendant 2 à 3 mois. Les troubles de la vision sont habituellement réversibles en quelques semaines après l'arrêt de l'éthambutol.

2.1.5. Associations à dose fixe (ADF)

Les ADF sont des associations de 2 à 4 médicaments dans un seul comprimé. Elles ont l'avantage d'améliorer l'observance et d'éviter que le patient ne prenne qu'une partie des médicaments prescrits. Cependant, il faut s'assurer de leur qualité et en particulier de la biodisponibilité de la rifampicine.

Les ADF recommandées sont :

En traitement quotidien chez l'adulte :

4ADF : (H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg)

3ADF : (H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg)

2ADF : (H 75 mg, R 150 mg)

(H 150 mg, E 400 mg)

En traitement quotidien chez l'enfant :

3ADF : (H 30 mg, R 60 mg, Z 150 mg)

2ADF : (H 30 mg, R 60 mg)

2ADF : (H 60 mg, R 60 mg)

En traitement intermittent chez l'adulte :

2ADF : (H 150 mg, R 150 mg)

2ADF : (H 60 mg, R 60 mg)

Pour le calcul des posologies quotidiennes (nombre de comprimés/jour), voir annexe 4.

2.2. Médicaments injectables

2.2.1. Streptomycine (S)

La streptomycine est le seul médicament de première ligne administré par voie parentérale. Il existe des flacons de 500 mg et 1 g.

La streptomycine est un bactéricide extrêmement actif sur des populations de bacilles à multiplication rapide, ce qui explique son intérêt dans les premières semaines du traitement afin d'obtenir une négativation rapide des frottis de crachats.

Posologie et administration

Enfant et adulte : 15 mg/kg/jour IM ; maximum 1 g/jour chez l'adulte
Réduire la dose à 500-750 mg/jour chez les patients > 60 ans ou < 50 kg.

La streptomycine est contre-indiquée chez la femme enceinte (risque d'ototoxicité fœtale).

Chez les femmes en âge de procréer, faire un test de grossesse avant de prescrire de la streptomycine.

Effets indésirables

Les réactions d'hypersensibilité sont assez fréquentes et peuvent être sévères (fièvre, réactions cutanées). Elles imposent l'arrêt de la streptomycine.

La streptomycine a une toxicité sélective sur la huitième paire crânienne. Les troubles vestibulaires sont beaucoup plus fréquents que les troubles auditifs. Les vertiges et engourdissements transitoires, en particulier autour de la bouche, ne sont pas rares après les injections. Si ces symptômes s'aggravent, la dose doit être réduite. Étourdissements persistants et graves, vertiges, bourdonnements d'oreille, ataxie, surdité, peuvent être des manifestations de toxicité chronique et devenir permanents. Ces symptômes régressent progressivement et plus ou moins complètement à l'arrêt de la streptomycine.

2.3. Posologies recommandées

Les posologies doivent être ajustées au cours du traitement, en fonction des variations du poids du patient.

Antituberculeux	Traitement quotidien (en mg/kg)		Traitement intermittent trois fois/semaine* (en mg/kg)
	Enfant	Adulte	
Isoniazide (H)	10 (10-15)	5 (4-10)	15
Rifampicine (R)	15 (10-20)	10 (8-20)	15
Pyrazinamide (Z)	35 (30-40)	25 (20-30)	50
Streptomycine (S)	15	15	15
Ethambutol (E)	20 (15-25)	15	30

* Le traitement intermittent est réservé à l'adulte, en phase d'entretien et uniquement dans certaines situations (voir *Shémas thérapeutiques*, page 65).

Pour estimer une commande de médicaments antituberculeux, voir annexe 5.

3. Conduite à tenir en cas d'effets indésirables

Un traitement antituberculeux repose toujours sur l'association d'au moins 2 et jusqu'à 5 médicaments différents. Lorsqu'un effet indésirable survient, il faut d'identifier le médicament responsable puis mettre en balance le risque d'effet indésirable et celui lié à une interruption ou modification du traitement qui pourrait conduire à traiter mal une TB active.

Lors du suivi du patient, il est nécessaire de rechercher les effets indésirables, même s'ils sont rarement graves, car ils peuvent pousser le patient à abandonner le traitement. Certains effets indésirables sont spécifiques à un médicament particulier (p. ex. névrite optique et éthambutol) ; ces effets spécifiques ont déjà été décrits, ainsi que la conduite à tenir, lors de la présentation des antituberculeux de première ligne.

Deux types d'effets indésirables ne sont pas spécifiques et peuvent être provoqués par n'importe quel antituberculeux : les réactions d'hypersensibilité cutanée ou généralisée et l'hépatite.

3.1. Réactions d'hypersensibilité cutanée ou généralisée

Le médicament le plus souvent en cause est la streptomycine. Les réactions d'hypersensibilité apparaissent habituellement en début de traitement, souvent au cours du premier mois (mais rarement au cours de la première semaine). Il faut toujours éliminer une autre cause, une gale p. ex.

Les réactions d'hypersensibilité se manifestent par des démangeaisons et éruptions cutanées parfois accompagnées de fièvre, vertiges, vomissements, céphalées ; très rarement par une dermatite exfoliative sévère, voire fatale (syndrome de Stevens-Johnson), en particulier si l'administration du médicament est maintenue après l'apparition des premiers signes d'hypersensibilité.

- En cas de simple prurit :
Administer un traitement symptomatique, p. ex. un antihistaminique, sans interrompre ni modifier le traitement.
- En cas d'éruption cutanée :
 - Arrêter les antituberculeux ; administrer un traitement symptomatique (pas de corticoïdes, sauf en urgence) ; attendre la disparition des symptômes.
 - Tester les médicaments sur le patient, en commençant par les moins susceptibles d'avoir provoqué la réaction (tester la streptomycine en dernier).
L'objectif est d'identifier le médicament responsable de la réaction et de recommencer le traitement le plus rapidement possible.
Utiliser les doses d'épreuve indiquées ci-dessous : commencer par l'isoniazide sur 3 jours puis ajouter la rifampicine sur 3 jours, etc.

*Doses d'épreuves pour détecter l'hypersensibilité cutanée
ou généralisée aux antituberculeux*

Médicament	Probabilité	Dose d'épreuve		A partir de J3
		J1	J2	
Isoniazide	Le moins probable	50 mg	Dose complète	Dose complète
Rifampicine		75 mg	300 mg	Dose complète
Pyrazinamide		250 mg	1 g	Dose complète
Ethambutol		100 mg	500 mg	Dose complète
Streptomycine	Le plus probable	125 mg	500 mg	Dose complète

Si la réaction à l'origine du test d'épreuve est sévère, il faut utiliser une dose d'épreuve plus faible (environ 1/10^e de la dose indiquée à J1).

Remarque :

La thioacétazone est un bactériostatique qui n'est plus recommandé comme médicament de première ligne mais qui reste encore utilisé dans quelques pays. Elle peut également provoquer des réactions cutanées, plus sévères qu'avec d'autres antituberculeux, y compris un syndrome de Stevens-Johnson si le médicament n'est pas arrêté à temps. La plupart des réactions graves surviennent pendant les premières semaines de traitement et sont beaucoup plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH (la thioacétazone ne doit pas être utilisée dans les régions où la prévalence de l'infection par le VIH est élevée).

En cas de simple prurit, ne pas attendre l'apparition d'une éruption cutanée : **arrêter le traitement immédiatement**. Une fois que les signes ont complètement disparus, reprendre le traitement, en remplaçant la thioacétazone par l'éthambutol.

Ne pas essayer de désensibiliser les patients ayant fait une réaction, même mineure, à la thioacétazone, ni leur administrer de nouveau de la thioacétazone.

3.2. Hépatite

Tous les antituberculeux peuvent provoquer une hépatite. Les médicaments les plus souvent responsables sont l'isoniazide et le pyrazinamide. Certaines associations, telles qu'isoniazide-rifampicine, potentialisent l'hépatotoxicité de chaque produit.

La clinique ressemble à celle d'une hépatite virale : anorexie, nausées, vomissements, ictère, etc.

Devant ces symptômes, **arrêter tous les antituberculeux** jusqu'à la résolution des symptômes. La plupart du temps, le traitement peut être repris sans incident en utilisant les mêmes médicaments. L'objectif est de reprendre le traitement le plus rapidement possible, en suivant soit le protocole initial, soit un autre protocole.

Si l'état de patient ne permet pas la suspension du traitement, maintenir les médicaments les moins toxiques, S et E, jusqu'à la résolution de l'hépatite. Dans les rares cas d'hépatite récidivante ou d'insuffisance hépatique sévère, une alternative pourrait être utilisée : 2 SHE/10 HE.

4. Schémas thérapeutiques

4.1. Schémas thérapeutiques standards

Tous les traitements antituberculeux comportent une phase d'attaque (ou intensive) et une phase d'entretien.

De manière à standardiser les traitements, 2 catégories ont été définies :

Catégorie 1 : traitements des les *nouveaux* cas M+ ou M- et EP

Catégorie 2 (régime de retraitement) : traitement des cas "*non nouveaux*" c.-à-d. rechute, échec, reprise après abandon et autres

4.1.1. Catégorie 1 (6 mois)

2 HRZE/4 HR ou 2 SHRZ/4 HR

Le schéma 2 HRZE/4 HR est utilisé pour les nouveaux cas M+ ou M- et EP, à l'exception des cas de TB méningée ou de TB miliaire avec atteinte méningée, qui reçoivent 2 SHRZ/4 HR.

La phase d'attaque dure 2 mois avec 4 antituberculeux (2 HRZE ou 2 SHRZ) et est prolongée d'un mois si les frottis de crachats restent positifs après 2 mois.

La phase d'entretien dure 4 mois avec 2 antituberculeux (H et R).

Remarque : le traitement de 8 mois 2 HRZE/6 HE ou 2 SHRZ/6 HE est encore utilisé par certains programmes nationaux mais il est démontré que les rechutes et échecs sont plus fréquents avec ce traitement qu'avec celui de 6 mois (12% contre 3%). Il doit être donc être remplacé par le traitement de 6 mois.

4.1.2. Catégorie 2 (8 mois)

2 SHRZE/1 HRZE/5 HRE

Ce schéma est utilisé uniquement pour traiter les rechutes, échec, reprise après abandon (= traitement après interruption) et autres.

Sa prescription est basée sur les résultats de la microscopie et/ou les antécédents de thérapie antituberculeuse.

La phase d'attaque dure 3 mois avec 5 antituberculeux (SHRZE) pendant 2 mois puis 4 antituberculeux (HRZE) le 3e mois. Si les frottis de crachats restent positifs après 3 mois, la phase 1 HRZE est poursuivie un mois de plus.

La phase d'entretien dure 5 mois avec 3 antituberculeux (HRE).

Lorsque qu'un patient a reçu E en phase d'entretien lors de son précédent traitement de Catégorie 1, Z doit être ajouté en phase d'entretien : 2 SHRZE/1 HRZE/5 HRZE.

Pour les patients en « échec thérapeutique » après avoir suivi un traitement de Catégorie 1, demander un antibiogramme chaque fois que possible pour confirmer une éventuelle résistance et adapter le traitement en conséquence. Le schéma de Catégorie 2 est utilisé faute de mieux, lorsque les antibiogrammes ne sont pas disponibles.

Remarques :

Quelle que soit la catégorie de traitement :

- Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement intermittent au cours de la phase d'attaque car des études ont montré qu'il était moins efficace que le traitement quotidien.
- Le traitement intermittent (3 fois par semaine) peut être envisagé en phase d'entretien, uniquement s'il convient mieux au patient. Dans ce cas, le traitement doit être supervisé car l'omission d'une dose a un impact négatif plus important lors d'un traitement intermittent que lors d'un traitement quotidien.

4.2. Autres schémas thérapeutiques

2 STH/10 TH (ou 2 SHE/10 HE ou 2 SHE/10 TH)

En dehors de leur intérêt potentiel chez des patients ayant développé des effets indésirables, comme une hépatite induite par R ou Z, ces traitements de 12 mois ne sont plus pertinents.

2 SHR/7 HR ou 2 HRE/7 HR

Ces protocoles de 9 mois peuvent être utiles chez les patients ne tolérant pas Z.

Protocole Manyatta : 2 SHRZ/2 HR(Z)/3 HE ou 2 HRZE/2 HR(Z)/3 HE

Ce protocole est utilisé par le programme national kenyan pour le traitement des patients nomades. La supervision de la prise des médicaments est recommandée pendant les 4 premiers mois. Pendant cette période, les patients sont regroupés dans de villages ("Manyatta").

La raison d'être de ce protocole, conçu pour des populations considérées comme particulièrement instables, est que la phase d'attaque de 4 mois permet théoriquement un taux de guérison d'au moins 85%, même chez des patients qui abandonneraient à ce stade. La prise de H et E pendant 3 mois supplémentaires permet d'augmenter le taux de guérison.

5. Traitement de la TB chez les patients VIH

Le traitement de la TB fait partie intégrante des soins du VIH. Les patients co-infectés doivent être suivis pour les deux pathologies simultanément, au même endroit et par le même personnel.

5.1. Régimes thérapeutiques

Les protocoles utilisés chez patients VIH sont les protocoles standard à base de rifampicine. Les définitions de cas, catégories de traitement, suivi des examens de crachats et définitions des résultats de traitement sont les mêmes que pour les autres patients.

Les antituberculeux de première ligne sont utilisés à la même posologie et selon le même schéma thérapeutique pour tous les patients, quel que soit leur statut sérologique. Cependant, certains auteurs recommandent une approche plus personnalisée en ce qui concerne la durée du traitement : les patients qui négativent lentement leur frottis de crachats ou dont les symptômes persistent après le deuxième mois de traitement peuvent voir la durée de leur traitement portée à 9 mois.

5.2. Traitements concomitants

5.2.1. Interactions rifamycines-antirétroviraux

En raison de l'effet inducteur enzymatique des rifamycines, des interactions rifamycines-NNRTI et rifamycines-IP sont prévisibles chez les patients sous TARV.

a) Traitement d'une TB chez un patient sous TARV

Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) :

La rifampicine ne doit pas être associée à la NVP mais peut être associée à l'EFZ.

La rifabutine peut être associée à la NVP.

Si le patient est sous NVP au moment où la TB est diagnostiquée :

- Si la rifabutine est disponible : administrer 2 HEZRifabutine/4 HRifabutine ;
- Si la rifabutine n'est pas disponible, remplacer la NVP par 600 mg d'EFZ. Un retour à la NVP peut être envisagé à la fin du traitement TB.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) :

La rifampicine peut être associée avec les NRTI.

Inhibiteurs de protéase (IP) :

Dans l'état actuel des connaissances, en cas d'association rifamycines-IP, les concentrations sériques d'IP peuvent être abaissées en dessous du seuil thérapeutique alors que les concentrations sériques des rifamycines peuvent atteindre des niveaux toxiques. La rifabutine a un effet inducteur enzymatique moins important que la rifampicine. Elle peut donc être utilisée à sa place quand elle est disponible.

	rifampicine	rifabutine
NNRTI		
névirapine (NVP)	Ne pas associer	Association possible rifabutine : 300 mg/jour ou 300 mg 3 fois/semaine NVP : dose usuelle
éfavirenz (EFZ)	Association possible rifampicine : dose usuelle EFZ : 600 mg/jour	-
NRTI		
abacavir (ABC)	Association possible sans ajustement des doses	-
didanosine (ddI)		
lamivudine (3TC)		
stavudine (d4T)		
ténofovir (TFV)		
zidovudine (AZT)		
IP		
indinavir (IDV)	Ne pas associer	Association possible rifabutine : 150 mg/jour ou 300 mg 3 fois par semaine IDVr : 1 g toutes les 8 heures
lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Ne pas associer	Association possible rifabutine : 150 mg un jour sur deux ou 150 mg 3 fois par semaine LPV/r : dose usuelle

b) Initiation d'un TARV chez un patient TB

CD4 < 200/mm ³	Débuter le traitement TB. Débuter le TARV dès que le traitement TB est bien toléré (entre 2 semaines et 2 mois), en particulier chez les patients dont l'immunodépression est profonde TARV comportant de l'EFZ.
CD4 entre 200 et 350/mm ³	Débuter le traitement TB. Débuter le TARV 8 semaines après. TARV comportant de l'EFZ (ou de la NVP si la phase d'entretien du traitement TB ne comporte pas de rifampicine).
CD4 > 350/mm ³	Débuter le traitement TB. Débuter le TARV si le patient présente d'autres pathologies de stade 3 ou 4. Différer le TARV en l'absence d'autres pathologies de stade 3 ou 4 ; ré-évaluer le patient après 8 semaines et à la fin du traitement TB (y compris CD4).
CD4 non disponible	Débuter le TARV dès que le traitement TB est bien toléré (entre 2 semaines et 2 mois).

5.2.2. Interaction fluconazole-rifampicine

Ces deux médicaments agissent réciproquement sur leurs concentrations plasmatiques respectives.

Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures entre la prise de la rifampicine et celle du fluconazole (rifampicine le matin, fluconazole le soir). Dans ces conditions, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de la rifampicine : la prise de fluconazole ne modifie pas la concentration plasmatique de la rifampicine. Cependant, la prise de rifampicine peut réduire de 25 à 50% la concentration plasmatique du fluconazole : surveiller attentivement l'évolution clinique et, en l'absence d'amélioration, augmenter la posologie du fluconazole.

En cas de candidose buccale, utiliser les comprimés muco-adhésifs de miconazole à libération prolongée. Il n'y a pas, dans ce cas, d'interaction avec la rifampicine car le miconazole n'est pas absorbé.

5.2.3. Corticoïdes

Malgré leur effet immunosuppresseur, les corticoïdes peuvent être utilisés chez de nombreux patients VIH, en fonction de leur statut immunitaire et des infections intercurrentes associées.

Un traitement corticoïde ne doit jamais être débuté avant le traitement antituberculeux.

5.2.4. Cotrimoxazole

Il est recommandé de débiter ou de poursuivre une prophylaxie par le cotrimoxazole pendant le traitement TB. Des études ont montré que la prophylaxie par le cotrimoxazole réduisait le risque de décès.

La prophylaxie des autres infections opportunistes doit être poursuivie pendant de traitement antituberculeux.

5.3. Effets indésirables

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients VIH et peuvent conduire à interrompre le traitement ou la prise d'un antituberculeux majeur.

5.3.1. Thioacétazone

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée (augmentation du risque de réactions cutanées sévères).

5.3.2. Isoniazide

Le risque de développer une neuropathie périphérique due à l'isoniazide est majoré chez les patients VIH. Ces patients doivent recevoir de **pyridoxine (vitamine B6)** PO : 10 mg/jour ou 25 mg deux fois par semaine.

5.3.3. Désensibilisation

Chez des patients qui ont développé une réaction antituberculeuse majeure, on a parfois recours à une désensibilisation s'il est nécessaire de réintroduire cet antituberculeux dans le traitement.

Une désensibilisation ne doit pas être tentée chez les patients VIH.

5.4. Traitement des enfants infectés par le VIH

Le traitement 2 HRZE/4 HR de Catégorie 1 est recommandé.

Si l'amélioration clinique est lente, on peut envisager de prolonger la phase de d'entretien de 3 mois (phase d'entretien de 7 mois).

5.5. Syndrome de restauration immunitaire (SRI)

Le SRI est une conséquence de la restauration de la réponse immunitaire. Il correspond à une aggravation paradoxale des symptômes observée après le début du TARV, avec recrudescence des symptômes de TB (fièvre, aggravation des signes respiratoires et radiologiques, augmentation du volume des ganglions lymphatiques, aggravation de l'épanchement pleural).

Dans la plupart des cas, ces réactions inflammatoires régressent spontanément et sont rapidement contre-balancées par l'effet bénéfique des ARV et du traitement antituberculeux. Si besoin, administrer un corticoïde (voir page 72).

Le SRI peut survenir entre 10 et 180 jours après le début de TARV, avec un délai médian de 2 à 4 semaines.

5.6. Pronostic

L'incidence de la TB chez les patients sous TARV est diminuée de 80%, mais elle reste supérieure à celle des patients non infectés par le VIH.

Chez les patients VIH ne prenant pas de TARV, la mortalité à un an après le début du traitement antituberculeux est de 20% supérieure à celle des patients séronégatifs. Cet excès de mortalité ne peut être entièrement attribué à la TB puisque la survenue d'autres pathologies sévères est fréquente. La mortalité est inférieure chez les patients recevant un traitement de 6 mois incluant de la rifampicine (la rifampicine ayant spectre d'activité large, elle protège d'autres infections).

Le taux de rechute est supérieur chez les patients VIH.

6. Traitement de la TB-DR

6.1. *Traitement de la TB-MDR*

Le traitement de la TB-MDR repose en général sur un antibiogramme individuel permettant de prescrire une association de médicaments dont l'efficacité est probable ou démontrée. Le traitement dure au moins 18 à 24 mois.

Ce traitement est difficilement compatible avec l'auto-administration car il est très mal toléré. Il est conseillé de l'administrer sous supervision directe. Une évaluation quotidienne des effets indésirables par l'équipe soignante et un accompagnement plus étroit du patient sont nécessaires pour améliorer la tolérance et l'adhérence.

Les médicaments doivent être pris 6 ou 7 jours par semaine.

Une surveillance bactériologique régulière (bacilloscopie, culture, antibiogramme) est nécessaire. Il faut également surveiller la fonction hépatique, rénale et le ionogramme.

Utiliser dans tous les cas la dose maximale pour augmenter les chances de guérison, en traitant efficacement les effets indésirables. Les réductions de posologies sont réservées aux patients ayant une insuffisance rénale ou ne pouvant supporter les effets indésirables malgré un traitement symptomatique approprié. En règle, il ne faut pas garder de médicaments « en réserve », c.-à-d. en prévision d'une rechute ou d'un échec. Les régimes les plus efficaces doivent être instaurés d'emblée, sachant que la première tentative de traitement sera probablement la seule chance réelle de guérison.

Le traitement en phase d'attaque comprend un médicament injectable (capréomycine ou kanamycine ou amikacine), 3 à 4 médicaments de deuxième ligne parmi les suivants : moxifloxacine ou lévofloxacine, éthionamide, cyclosérine ou PAS, ainsi que pyrazinamide et éthambutol si la sensibilité du bacille est conservée. Les fluoroquinolones doivent toujours être utilisées si le bacille est sensible car elles sont bactéricides.

Le médicament injectable est administré pendant au moins 6 mois (durée de la phase d'attaque). Le traitement oral est poursuivi pendant 15 à 18 mois (durée de la phase d'entretien).

6.2. *Traitement de la TB-PDR*

Les régimes thérapeutiques sont plus courts et mieux tolérés. Ils suivent des algorithmes spécifiques adaptés au profil initial de résistance. Dans les endroits où la TB-DR est fréquente, il est conseillé de faire systématiquement un antibiogramme à l'admission, afin de détecter et de traiter les TB-PDR avant qu'elles ne deviennent MDR.

7. Utilisation des corticoïdes

7.1. Indications

- Méningite tuberculeuse avec altération de la conscience ou déficit neurologique
- Epanchements : pleural avec difficultés respiratoires sévères, ou péricardique
- Compressions : laryngite avec obstruction des voies respiratoires supérieures ; TB urinaire (pour prévenir une sténose de l'uretère) ; hypertrophie ganglionnaire avec compression bronchique ou artérielle
- Réactions sévères d'hypersensibilité aux antituberculeux (toutefois, l'efficacité des corticoïdes n'est pas démontrée)
- Réactions paradoxales (SRI) sévères en début de TARV ou de traitement TB

7.2. Posologie et administration

La posologie et la durée du traitement sont adaptées en fonction de la sévérité des symptômes et de l'évolution clinique.

prednisolone PO :

Enfant : 2 mg/kg/jour en une prise le matin

Adulte : 30 à 60 mg/jour en une prise le matin

Pour un traitement d'une durée supérieure à 4 semaines, il est recommandé de diminuer progressivement la dose.

8. Indications d'hospitalisation

La plupart des patients peuvent être traités en ambulatoire. Lorsque les patients sont hospitalisés, la durée d'hospitalisation doit être la plus courte possible. Les patients quittent l'hôpital dès que leur état de santé le permet.

Indications d'hospitalisation :

- Formes graves de la maladie :
 - hémoptysie, épanchement pleural, maladie à un stade avancé
 - TB miliaire, méningée, Mal de Pott, etc.
- Terrains fragiles ou particuliers :
 - personnes âgées
 - diabétiques, etc.
- Effets indésirables sévères

Il n'y a pas de régime alimentaire particulier pour les patients tuberculeux. Pendant l'hospitalisation, la ration alimentaire doit être suffisante (2800 Kcal/jour en moyenne pour un adulte) et correspondre aux habitudes alimentaires locales. Les enfants ayant un problème nutritionnel réel doivent être pris en charge comme les autres enfants souffrant de malnutrition.

9. Adhérence thérapeutique

Le suivi irrégulier et/ou l'interruption prématurée du traitement antituberculeux peuvent entraîner une rechute ou un échec thérapeutique et contribuer au développement de résistances qui compliqueraient les traitements ultérieurs¹.

Les situations dans lesquelles le traitement doit être administré sous observation directe par un tiers (DOT) sont en pratique limitées². La prise du traitement par le patient lui-même (traitement auto-administré ou SAT) est souhaitable chaque fois que possible.

Le respect des instructions et prescriptions (doses et horaires de prise des médicaments, durée du traitement, assiduité aux consultations, etc.) ne peut se maintenir tout au long du traitement sans une implication (adhésion) importante du patient.

Il est essentiel que le patient l'ait compris et que le service de soins soit organisé de manière à ce que le patient puisse suivre correctement le traitement jusqu'à son terme.

9.1. Favoriser l'adhérence

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur l'adhérence. S'il n'est toujours pas possible d'agir sur chacun de ces facteurs, en particulier ceux *liés au patient*, il est au moins possible d'agir sur les facteurs *liés au traitement* et à *l'environnement thérapeutique*.

9.1.1. Facteurs liés au patient

La perception par le patient de sa maladie peut être déterminante. Un patient peut poursuivre ou abandonner son traitement parce qu'il perçoit ou non une amélioration. Il peut avoir du mal à prendre une part active au traitement s'il attribue sa maladie à une cause surnaturelle.

Des facteurs sociaux (emploi, domicile fixe, soutien familial ou autre, stigmatisation, marginalisation) et psychologiques ont un impact sur l'adhérence.

¹ Les patients qui interrompent *prématurément* leur traitement s'exposent à une rechute. Plus l'interruption est précoce, plus le risque est important. Si le traitement est interrompu au cours de la phase d'attaque (surtout si l'interruption est très précoce au cours de cette phase), les crachats peuvent redevenir positifs en quelques semaines (ou ne pas devenir négatifs). Si l'interruption intervient juste après une phase d'attaque bien conduite, environ 50 % des patients guériront mais 50 % ne deviendront pas négatifs ou rechuteront dans les deux ans.

Les patients qui suivent de *façon irrégulière* leur traitement posent un problème d'échec thérapeutique et de sélection de germes résistants

² Dans certains cas, le traitement est administré sous observation directe par un tiers mais le DOT est contraignant pour le patient et difficile à mettre en œuvre. Il n'est pas démontré qu'il améliore les résultats par rapport au traitement auto-administré. L'expérience d'autres maladies chroniques montre que les patients peuvent être autonomes en étant accompagnés plutôt que surveillés. En pratique, les situations dans lesquelles le DOT est nécessaire sont limitées :

- prison : risque de trafic ou vol des médicaments,
- incapacité du patient à être autonome,
- traitements de deuxième ligne : traitements toxiques, difficiles à supporter en raison d'effets indésirables sévères, donc difficilement compatibles avec l'auto-administration.

Les difficultés individuelles sont à aborder lors des consultations. Les solutions, lorsqu'elles existent, dépendent du contexte et du problème du patient, elles sont à rechercher au cas par cas.

9.1.2. Facteurs liés au traitement

- La simplicité du traitement améliore l'adhérence. L'augmentation du nombre de médicaments prescrits nuit à l'adhérence. L'utilisation d'ADF simplifie donc le traitement en réduisant le nombre de comprimés.
- Il est essentiel de détecter et de prendre en charge rapidement les effets indésirables qui conduisent fréquemment les patients à interrompre leur traitement.

9.1.3. Facteurs liés à l'environnement thérapeutique

Aspects matériels

- La proximité du centre de distribution des médicaments limite le nombre d'abandons liés aux difficultés de transport.
- Les conditions d'accueil sont importantes : les délais d'attente dans les centres de soins doivent être raisonnables. Pour les patients hospitalisés, les conditions d'hébergement (confort, alimentation, chauffage, etc.) doivent être compatibles avec un séjour de longue durée.
- La gratuité des soins (visites, examens, traitement, y compris des effets indésirables) limite le nombre de patients qui abandonnent pour des raisons financières.
- La coordination avec les services de soins du VIH pour traiter au même endroit et en même temps les patients co-infectés TB-VIH permet d'épargner au patient déplacements et visites multiples.
- La gestion de l'approvisionnement en médicaments doit être rigoureuse. Il est essentiel d'éviter les ruptures de stock qui peuvent entraîner des interruptions de traitement et ont un impact négatif sur l'adhérence (perte de temps due à des déplacements inutiles, perte de confiance dans le service).
- De façon à anticiper d'éventuels contretemps, il est prudent de fournir au patient quelques jours supplémentaires de traitement, au cas où il ne pourrait venir chercher ses médicaments à la date prévue.

Accompagnement du patient

Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste à :

- informer le patient sur sa maladie, le risque de transmission, le déroulement du traitement, ses bénéfices et contraintes, la nécessité de le suivre assidûment, etc.,
- l'aider à intégrer le traitement dans sa vie quotidienne,
- répondre à ses questions tant que dure le traitement.

Voir annexe 6.

Soutien du patient

Être à l'écoute du patient, l'encourager et établir une relation de confiance lui permettant de ne pas dissimuler d'éventuels oublis ou erreurs car ces incidents sont assez fréquents, il est important d'en être informé pour pouvoir trouver des solutions.

Dans la mesure du possible répondre à ses besoins (aide psychologique et/ou matérielle).

L'accompagnement du patient est une responsabilité partagée par l'ensemble de l'équipe soignante.

Dans les projets de grande envergure, l'équipe soignante est parfois renforcée par une équipe de « conseillers », pour assurer l'information et le soutien des patients.

L'accompagnement du patient est un processus continu car l'adhérence thérapeutique évolue dans le temps et tout patient peut passer par des phases d'acceptation ou de rejet du traitement.

9.2. Mesurer l'adhérence

L'adhérence se mesure régulièrement et indirectement comme suit :

- Étude de cohorte standard : taux de guérison, d'abandon, d'échec, de conversion
- Présentation du patient aux rendez-vous fixés
- Vérification des cartes de traitement

Pour une évaluation directe, des études transversales peuvent être menées sur un échantillon représentatif de patients :

- Mesures objectives : analyses biologiques (présence d'isoniazide dans l'urine) ou couleur de l'urine (rifampicine).
- Mesures subjectives : questionnaire demandant au patient d'estimer son degré d'observance.

10. Suivi des patients

Les patients doivent être suivis pendant toute la durée du traitement. Le suivi comprend notamment l'évaluation des résultats du traitement, l'adaptation du traitement si nécessaire, la détection et la prise en charge des effets secondaires et des problèmes d'adhérence.

10.1. Traitement de Catégorie 1

Calendrier des consultations et contrôles bactériologiques au cours du traitement de Catégorie 1

Mois	0	1	2	3	4	5	6
Consultations cliniques	*	*	*	*	*	*	*
Examens bactériologiques	*		*		*		*
Consultations d'adhérence	*	*	*	*	*	*	

10.1.1. Consultations cliniques

Leur fréquence dépend de l'état clinique du patient et de son évolution. En moyenne, pour un patient traité en ambulatoire sans problèmes particuliers, il est recommandé d'organiser une consultation chaque semaine le premier mois, une semaine sur deux le 2^e mois, puis une fois par mois les mois suivants.

Le patient doit être pesé à chaque visite pour adapter les posologies si nécessaire. Les visites doivent coïncider avec les contrôles bactériologiques lorsqu'il y a lieu.

10.1.2. Contrôles bactériologiques

Trois contrôles bactériologiques des crachats sont pratiqués chez les patients initialement M+, selon le calendrier suivant :

- Pour les traitements de 6 mois : à 2 mois, à la fin du 4^e mois, à la fin du traitement (voir algorithme page 79)
- Pour les traitements de 8 mois : à 2 mois, à la fin du 5^e mois, au cours du 8^e mois

Examen de fin de phase d'attaque

Chez les patients initialement M+

Cet examen est réalisé systématiquement à 2 mois.

Si l'examen est négatif, commencer la phase d'entretien.

Si l'examen est toujours positif, prolonger d'un mois la phase d'attaque puis refaire l'examen de crachat. Même si l'examen reste positif à ce stade, commencer la phase d'entretien : il s'agit le plus souvent de patients initialement fortement bacillaires chez lesquels des bacilles morts sont encore présents dans les crachats. Chez la plupart de ces patients, les crachats se négativeront ultérieurement.

Une positivité persistante à 2-3 mois de phase d'attaque ne doit pas être considérée comme un échec du traitement et ne justifie pas de changer pour un traitement de Catégorie 2.

Chez les patients initialement M- ou EP

L'examen n'est pas systématique. Il est réalisé uniquement en l'absence d'amélioration chez un patient TBP M- ou en cas d'apparition de signes pulmonaires chez un patient TB EP. La découverte d'un frottis positif en fin de phase d'attaque est considérée comme un échec thérapeutique et justifie un passage au traitement de Catégorie 2. Il faut s'efforcer de confirmer l'échec par une culture (et antibiogramme).

Examen du 4^e mois

Chez les patients initialement M+

Si l'examen est négatif : poursuivre la phase d'entretien jusqu'au terme.

Un examen positif à ce stade correspond à la définition standard de l'échec thérapeutique.

Les patients en échec thérapeutique débutent un traitement de Catégorie 2 (retraitement).

Il faut toutefois être prudent quant à la définition d'un échec basée uniquement sur la microscopie : une microscopie positive peut être due à la présence de bacilles morts, en particulier chez des patients initialement fortement bacillaires.

Il faut s'efforcer de confirmer l'échec par une culture (et antibiogramme) :

- Si la culture est négative et que l'évolution clinique est favorable : il ne s'agit pas d'un échec thérapeutique. Le patient, qui suivait un traitement de Catégorie 2 en attendant les résultats de la culture, revient au traitement de Catégorie 1.
- Si la culture est négative et que l'évolution clinique est défavorable : poursuivre le traitement de Catégorie 2 et refaire une culture.
- Si la culture est positive et que le patient est cliniquement stable : poursuivre le traitement de Catégorie 2 et l'adapter ultérieurement si nécessaire en fonction de l'antibiogramme.

Les patients dont la culture est positive et dont l'état clinique se détériore sont suspects de TB-MDR. La TB-MDR nécessite une prise en charge spécifique, non détaillée dans ce guide.

Chez les patients initialement M- ou EP

L'examen n'est pas systématique. Il est réalisé uniquement en l'absence d'amélioration chez un patient TBP M- ou en cas d'apparition de signes pulmonaires chez un patient TB EP. La découverte d'un frottis positif 4 mois après le début du traitement correspond à un échec thérapeutique et justifie un passage au traitement de Catégorie 2. Il faut s'efforcer de confirmer l'échec par une culture (et antibiogramme).

Examen de fin de traitement

A l'issue de cet examen le résultat du traitement est établi («guéri», «traitement terminé», etc.).

Chez les patients initialement M+

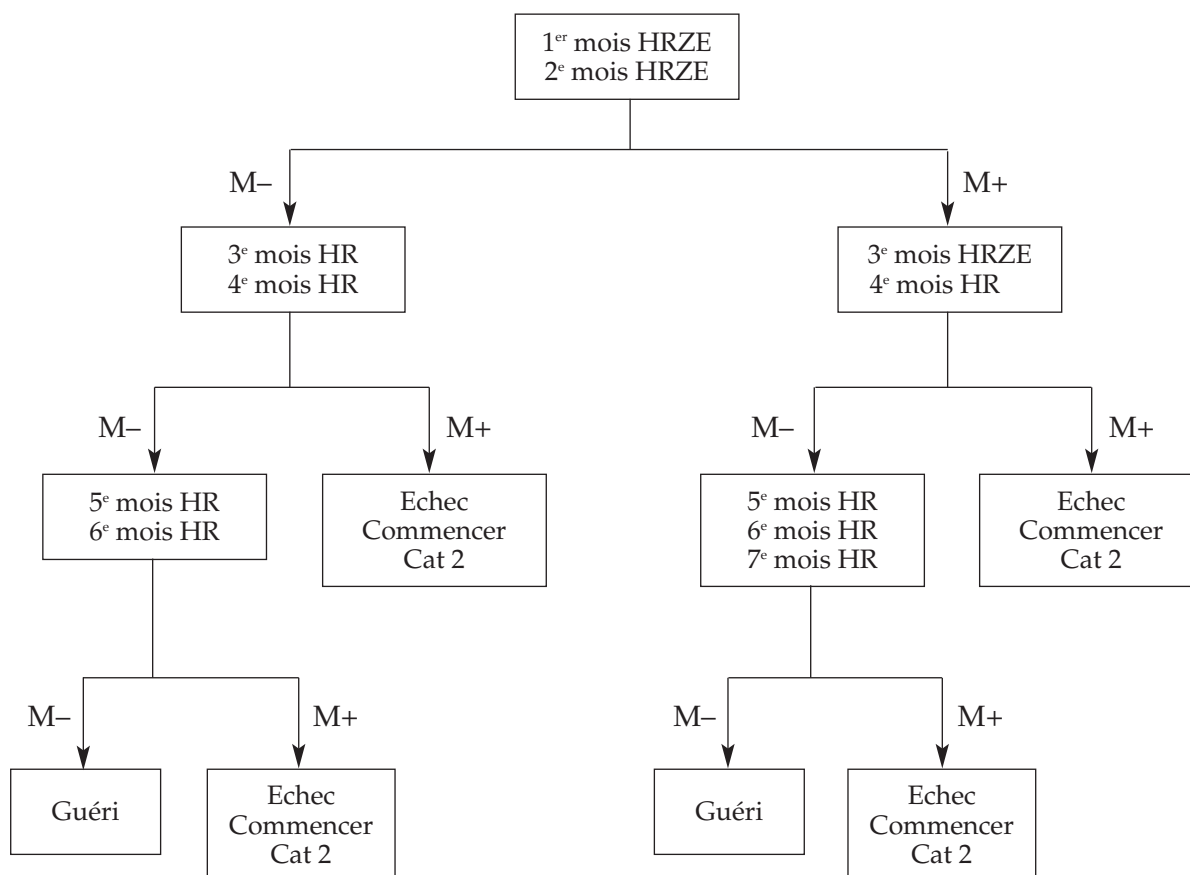
Un examen négatif en fin de traitement correspond à une guérison.

Une repositivation des crachats à ce stade est improbable mais justifierait un passage au traitement de Catégorie 2. Il faudrait s'efforcer de confirmer l'échec par une culture (et antibiogramme).

Chez les patients initialement M- ou EP

La découverte d'un premier examen positif à ce stade est très improbable.

Suivi bactériologique Catégorie 1 2 HRZE/4 HR



10.1.3. Consultations d'adhérence

Le clinicien qui pose le diagnostic et prescrit le traitement doit informer le patient sur sa maladie et sa prise en charge. Toutefois, cet entretien initial ne suffit pas à s'assurer que toutes les informations ont été fournies et intégrées.

Il est recommandé d'organiser :

- En début de traitement : 2 entretiens consacrés à l'information du patient (l'un pour l'informer, le second pour vérifier que les informations sont assimilées).
- En fin de phase d'attaque : un entretien destiné à expliquer les changements de traitement liés au changement de phase.
- Tout au long du traitement : un entretien mensuel permettant d'évaluer et de favoriser l'adhérence.

Voir annexe 6.

Si le nombre de patients est important, il peut être justifié d'organiser des consultations consacrées à l'adhérence, effectuées par un personnel spécifiquement formé.

10.2. Traitement de Catégorie 2

Calendrier des consultations et contrôles bactériologiques au cours du traitement de Catégorie 2

Mois	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Consultations cliniques	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Examens bactériologiques	*			*		*			*
Consultations d'adhérence	*	*	*	*	*	*	*	*	*

10.2.1. Consultations cliniques

Comme pour la Catégorie 1.

10.2.2. Contrôles bactériologiques

Trois contrôles bactériologiques des crachats sont pratiqués chez les patients initialement M+ : à 3 mois, à la fin du 5^e mois, au cours du 8^e mois (voir algorithme page 82).

Examen de fin de phase d'attaque

Chez les patients initialement M+

Cet examen est réalisé systématiquement à 3 mois.

Si l'examen est négatif, commencer la phase d'entretien.

Si l'examen est toujours positif, prolonger la phase d'attaque d'un mois puis refaire l'examen de crachat. Même si l'examen est encore positif à ce stade, commencer la phase d'entretien : il peut s'agir de patients initialement fortement bacillaires chez lesquels des bacilles morts sont encore présents dans les crachats. Chez certains de ces patients, les crachats se négativeront ultérieurement.

Une positivité persistante à 3-4 mois de phase d'attaque ne doit pas être considérée comme un échec du traitement.

Chez les patients initialement M- ou EP

L'examen n'est pas systématique. Il est réalisé uniquement en l'absence d'amélioration chez un patient TBP M- ou en cas d'apparition de signes pulmonaires chez un patient TB EP. La découverte d'un frottis positif en fin de phase d'attaque correspond à un échec thérapeutique. Il faut poursuivre le traitement de Catégorie 2, s'efforcer de confirmer l'échec par une culture et de réaliser un antibiogramme afin d'adapter éventuellement le traitement.

Examen du 5^e mois

Chez les patients initialement M+

Si l'examen est négatif : poursuivre la phase d'entretien jusqu'à son terme.

Un examen positif à ce stade correspond à la définition de l'échec thérapeutique. Il faut toutefois être prudent quant à la définition d'un échec basée uniquement sur la microscopie : une microscopie positive peut être due à la présence de bacilles morts, en particulier chez des patients initialement fortement bacillaires.

Il faut donc s'efforcer de confirmer l'échec par une culture (et antibiogramme) :

- Si la culture est négative et que l'évolution clinique est favorable : il ne s'agit pas d'un échec thérapeutique. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à son terme.
- Si la culture est négative et que l'évolution clinique est défavorable : poursuivre le traitement et répéter la culture.
- Si la culture est positive et que le patient est cliniquement stable : poursuivre le traitement et l'adapter ultérieurement si nécessaire en fonction de l'antibiogramme.

Les patients dont la culture est positive et dont l'état clinique se détériore sont suspects de TB-MDR. La TB-MDR nécessite une prise en charge spécifique, non détaillée dans ce guide.

Chez les patients initialement M- ou EP

Cet examen n'est pas systématique. Il est réalisé uniquement en l'absence d'amélioration chez un patient TBP M- ou en cas d'apparition de signes pulmonaires chez un patient TB EP. La découverte d'un frottis positif 5 mois après le début du traitement correspond à un échec thérapeutique. Il faut poursuivre le traitement, s'efforcer de confirmer l'échec par une culture et de réaliser un antibiogramme afin d'adapter éventuellement le traitement.

Examen de fin de traitement

A l'issue de cet examen le résultat du traitement est établi («guéri», «traitement terminé», etc.).

Chez les patients initialement M+

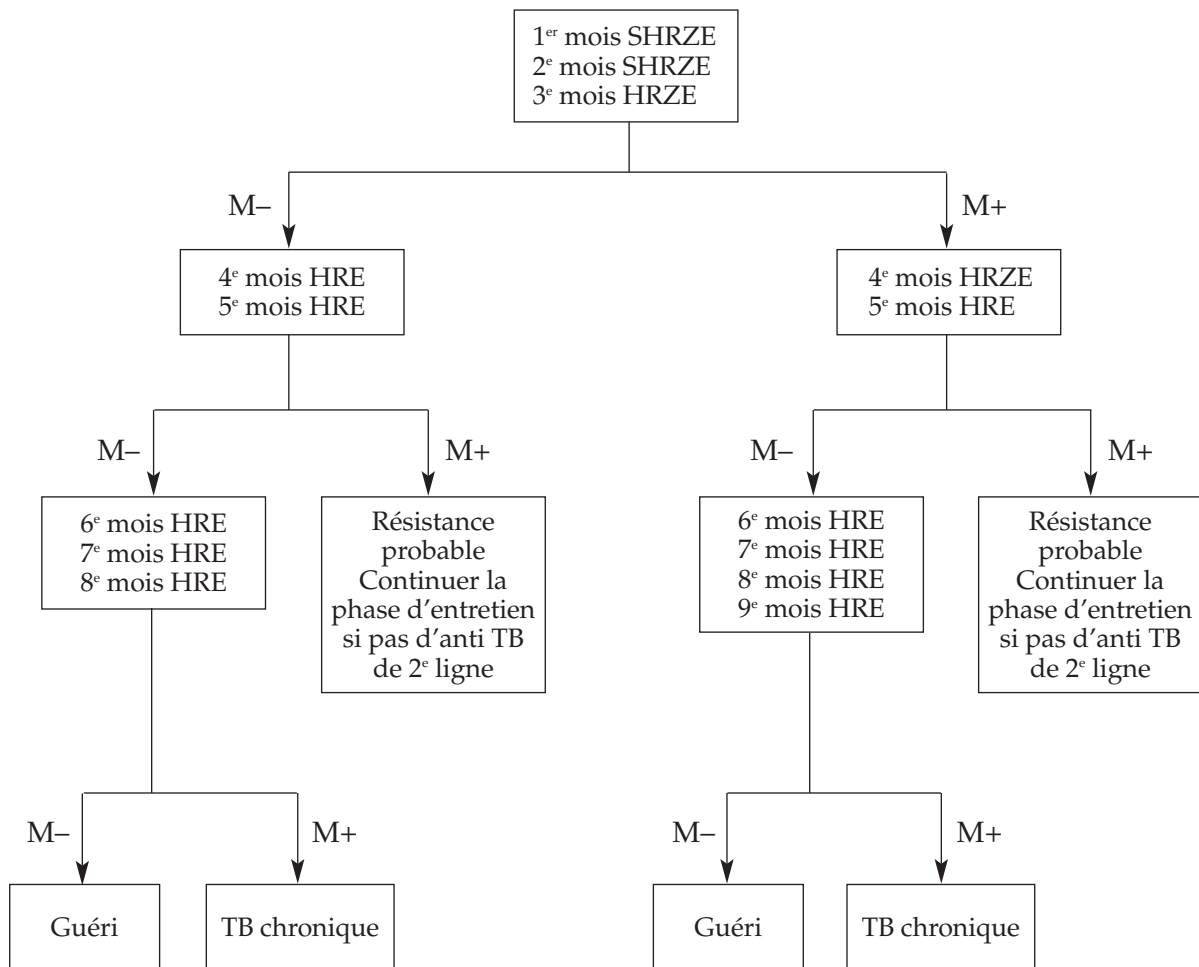
Un examen négatif en fin de traitement chez un patient dont l'examen au 4-5^e mois était négatif correspond à une guérison.

Un examen positif à ce stade correspond à un échec thérapeutique. Il faut s'efforcer de confirmer l'échec par une culture et de réaliser un antibiogramme afin d'adapter éventuellement le traitement.

Chez les patients initialement M- ou EP

La découverte d'un premier examen positif à ce stade est très improbable.

Suivi bactériologique Catégorie 2
2 SHRZE/1 HRZE/5 HRE



10.2.3. Consultations d'adhérence

Comme pour la Catégorie 1.

11. Conduite à tenir après interruption de traitement

La conduite à tenir dépend du statut bactériologique initial, du moment où le patient revient et de la durée du traitement antérieur.

Il faut dans tous les cas déterminer si le patient présente toujours une TB active. Il est possible que, malgré l'interruption du traitement, le patient soit guéri (cela arrive parfois) et qu'une reprise de traitement ne soit pas justifiée. En cas de doute, le patient doit être surveillé et réévalué régulièrement si possible, avant de prendre une décision définitive.

La conduite à tenir est en principe standardisée. Cependant, elle est souvent complexe et doit s'appuyer sur une étude rigoureuse du dossier du patient, un interrogatoire et un examen clinique minutieux, complétés par les résultats de la bactériologie. La radiologie peut éventuellement être utile, en particulier lorsque l'on dispose de clichés antérieurs permettant d'établir une comparaison.

Il est démontré qu'un patient ayant déjà abandonné son traitement récidivera plus facilement qu'un autre. Il sera donc nécessaire de le re-motiver et de le suivre encore plus attentivement (d'autant plus qu'il suivra un régime de retraitement qui sera souvent sa dernière chance de guérison).

11.1. Patients initialement en Catégorie 1

Durée du traitement	Durée de l'interruption	Frottis au retour	Résultat du traitement	Classification au retour	Conduite à tenir
< 1 mois	< 2 semaines	non nécessaire	–	–	Continuer le ttt de Cat. 1 au point où il a été abandonné
	2-7 semaines	non nécessaire	–	–	Recommencer le ttt de Cat. 1
	≥ 8 semaines	M+ M–	Abandon Abandon	Nouveau Nouveau	Recommencer le ttt de Cat. 1 et donner au patient un nouveau n° d'enregist.
1-2 mois	< 2 semaines	non nécessaire	–	–	Continuer le ttt de Cat. 1 au point où il a été abandonné
	2-7 semaines	M+ M–	– –	– –	- Recommencer le ttt de Cat. 1 - Continuer le ttt de Cat. 1 au point où il a été abandonné
	≥ 8 semaines	M+ M–	Abandon Abandon	RAA* RAA*	Commencer un ttt de Cat. 2 et donner au patient un nouveau n° d'enregist.
≥ 2 mois	< 2 semaines	non nécessaire	–	–	Continuer le ttt de Cat. 1 au point où il a été abandonné
	2-7 semaines	M+ M–	Annuler l'enregist. précédent –	Autres –	- Commencer un ttt de Cat. 2 et enregistrer sous "Autres" - Continuer le ttt de Cat. 1 au point où il a été abandonné
	≥ 8 semaines	M+ M–	Abandon Abandon	RAA* RAA*	Commencer un ttt de Cat. 2 et donner au patient un nouveau n° d'enregist. **

* RAA = Reprise Après Abandon (ou TAI = Traitement Après Interruption)

** Pour les patients ayant reçu un traitement adéquat pendant 4 mois ou plus avant l'interruption, dont l'examen bactériologique est négatif et dont l'état clinique est satisfaisant au retour, la décision de commencer un traitement de Cat. 2 sera considérée au cas par cas.

11.2. Patients initialement en Catégorie 2

Durée du traitement	Durée de l'interruption	Frottis au retour	Résultat du traitement	Classification au retour	Conduite à tenir
< 1 mois	< 2 semaines	non nécessaire	–	–	Continuer le ttt de Cat. 2 au point où il a été abandonné
	2-7 semaines	non nécessaire	–	–	Recommencer un ttt de Cat. 2
	≥ 8 semaines	M+ M–	Abandon Abandon	Identique à celle du précédent enregist.	Recommencer un ttt de Cat. 2 et donner au patient un nouveau n° d'enregist.
1-2 mois	< 2 semaines	non nécessaire	–	–	Continuer le ttt de Cat. 2 au point où il a été abandonné
	2-7 semaines	M+ M–	– –	– –	- Recommencer un ttt de Cat. 2 - Continuer le ttt de Cat. 2 au point où il a été abandonné
	≥ 8 semaines	M+ M–	Abandon Abandon	RAA* RAA*	Recommencer un ttt de Cat. 2 et donner au patient un nouveau n° d'enregist.
≥ 2 mois	< 2 semaines	non nécessaire	–	–	Continuer le ttt de Cat. 2 au point où il a été abandonné
	2-7 semaines	M+ M–	– –	– –	- Recommencer un ttt de Cat. 2 - Continuer le ttt de Cat. 2 au point où il a été abandonné
	≥ 8 semaines	M+ M–	Abandon Abandon	RAA* Autres	Recommencer un ttt de Cat. 2 et donner au patient un nouveau n° d'enregist. **

* RAA = Reprise Après Abandon (ou TAI = Traitement Après Interruption)

CHAPITRE 3

Prévention

- | | |
|---|----|
| 1. Prévention de la transmission dans les structures de soins | 87 |
| 2. Chimio prophylaxie | 93 |
| 3. Vaccination par le BCG | 96 |

1. Prévention de la transmission dans les structures de soins

La prévention de la transmission de la TB repose, en général et avant tout, sur le diagnostic et le traitement précoce des patients contagieux, c.-à-d. les patients atteints de TB respiratoire (pulmonaire, bronchique et laryngée). Chez un patient sous traitement efficace, la contagiosité diminue très rapidement et peut être considérée comme nulle après 2 à 3 semaines de traitement.

Dans les structures de soins, il est nécessaire de mettre en œuvre d'autres mesures pour réduire le risque de transmission car le regroupement de patients tuberculeux contagieux d'une part, et de personnel de soins et patients réceptifs d'autre part (en particulier immunodéprimés), créent des conditions favorables à la survenue de TB nosocomiales.

1.1. Plan de prévention

Les mesures de protection doivent être détaillées dans un plan écrit, remis à jour régulièrement et diffusé auprès du personnel. Ce plan comprend des mesures de nature différentes (individuelles, administratives et environnementales). Il est nécessaire qu'une personne soit clairement identifiée comme responsable de la mise en œuvre et du suivi du plan de prévention.

1.2. Mesures de protection individuelle

1.2.1. Personnel de santé

Masques anti-inhalation (annexe 7)

La transmission du BK s'effectue essentiellement par voie aérienne. Seuls les masques anti-inhalation (masque haute-filtration) sont capables de s'opposer à l'inhalation de BK. Le port de ce masque est indispensable pour les membres du personnel, soignant ou non :

- en contact avec des patients contagieux,
- lors des prélèvements de crachats et de la préparation des lames, lors de la collecte et de l'élimination des crachoirs.

En dehors du port du masque, qui est une mesure de protection spécifique, les précautions standard (hygiène des mains, port de blouse, etc.) s'appliquent dans un service TB, comme dans n'importe quel autre service hospitalier.

Suivi médical du personnel

Examen initial :

- Déterminer le statut vaccinal de la personne.
- Réaliser une radiographie pulmonaire de référence.
- Pratiquer un test à la tuberculine de référence.
- Informer le personnel que les femmes enceintes et personnes souffrant d'un déficit immunitaire (diabétiques, VIH, etc.) ne devraient pas travailler dans un service TB. Le personnel en contact avec des patients tuberculeux doit être informé de la relation entre VIH et TB.

Vaccination par le BCG :

En l'absence de contre-indications, il est recommandé de vacciner par le BCG le personnel non vacciné dont l'IDR est négative, notamment s'il est exposé aux BK résistants.

L'inconvénient de la vaccination par le BCG est qu'elle rend difficile le suivi de l'IDR donc le diagnostic de primo-infection.

Suivi :

- Un examen clinique est réalisé chaque année.
- Les radiographies du thorax ne sont pas à effectuer systématiquement mais uniquement en cas de signes cliniques.
- Intradermoréaction à la tuberculine : dans les pays où le BCG n'est pas une vaccination de routine, un suivi régulier de IDR (tous les ans ou tous les deux ans) permet la mise en évidence d'une infection tuberculeuse récente. Une positivité de l'IDR justifie un traitement prophylactique, après avoir éliminer une TB active. Dans les autres pays (vaste majorité), l'IDR n'est qu'un élément d'orientation du diagnostic d'une TB active, à interpréter en corrélation avec les signes cliniques et radiologiques. Seule une augmentation d'au moins 10 mm du diamètre de l'induration par rapport à une IDR précédente est prise en compte.

1.2.2. Patients et accompagnants

Masques (annexe 7)

Les patients contagieux, et eux seulement, doivent porter un masque chirurgical (anti-projection) lorsqu'ils quittent leur chambre pour se rendre dans un autre service ou tout autre lieu clos (mais pas à l'extérieur). Ce masque est destiné à s'opposer à la projection de BK par le porteur.

Les accompagnants et visiteurs doivent porter un masque anti-inhalation (comme celui du personnel) lorsqu'ils pénètrent dans la chambre d'un patient contagieux.

Information des patients et accompagnants

Informez les patients, visiteurs et accompagnants du risque de transmission du BK et la manière de l'éviter ou de s'en protéger : demander au patient à se couvrir la bouche et le nez lorsqu'il tousse ou éternue, d'utiliser un crachoir ; expliquer pourquoi, quand et comment utiliser des masques ; afficher des posters rappelant ces mesures de protection dans les services et salles d'attente, etc.

1.3. Mesures administratives

1.3.1. *Identification des zones à risque* (classées du niveau de risque le plus élevé au plus faible)

- Service des TB-DR M+
- Service de re-traitement des patients M+

- Zones de prélèvement de crachats
- Zones de préparation des frottis (laboratoire)

- Service de diagnostic
- Service des patients M+ nouveaux cas

- Service des patients M- et EP
- Service des enfants
- Zone de lecture des frottis (laboratoire)

- Zone sans TB (cuisines, administration, etc.)

Il est recommandé d'établir le plan du bâtiment, en indiquant les différents secteurs.

1.3.2. *Triage des patients*

Un membre du personnel médical doit identifier les patients présentant une toux rapidement après leur arrivée dans la structure. Les patients présentant une toux depuis plus de 2 semaines doivent être dirigés vers une salle d'attente différente. Une TB sera recherchée lors de la consultation.

1.3.3. *Isolement des patients*

Dans un établissement de soins, le service TB doit être séparé des autres services. Dans le service TB, les patients sont hospitalisés dans différents secteurs en fonction de leur risque de résistance et de leur contagiosité :

- Patients hautement contagieux avec résistance avérée ou suspectée : TB-DR, TB chronique, re-traitement.
- Patients contagieux avec TB totalement sensible
- Patients suspects dont le diagnostic est en cours
- Patients avec frottis négatif
- Patients avec formes EP
- Patients avec conversion de leur crachat/culture
- Enfants

Dans un contexte de forte prévalence de résistances, il est recommandé d'utiliser des chambres individuelles, en priorité pour :

- Les TB résistantes (culture positive)

- Les cas suspects
 - Les patients M+ attendant les résultats de l'antibiogramme, en priorité les retraits et les personnes ayant été en contact avec des patients résistants
- Séparer les patients avec TB-DR avérée ou suspectée de tous les autres patients.

1.3.4. Circulation des patients, visiteurs et accompagnants

Dans le service TB, la circulation des patients, visiteurs et accompagnants est contrôlée :

- Limiter le nombre de visites et leur durée si le patient est contagieux.
- Encourager les visites à l'extérieur du bâtiment, à l'air libre, en particulier pour les patients contagieux.
- Avant toute visite, information préalable par l'infirmière sur le risque de transmission.

1.4. Mesures environnementales

1.4.1. Ventilation

La ventilation naturelle est le moyen le plus efficace de réduire la concentration de BK en suspension dans l'air et par conséquent, le risque de transmission.

La ventilation s'effectue fenêtres ouvertes et portes intérieures fermées, de façon à orienter le flux d'air vers l'extérieur et non vers les couloirs. Ouvrir les fenêtres plusieurs fois par jour (le plus possible, selon les conditions climatiques).

Créer des espaces ombragés pour permettre aux patients, accompagnants et visiteurs de rester à l'extérieur pendant la journée.

Dans certains cas, la ventilation naturelle est insuffisante. Des ventilateurs doivent être utilisés. Le principe reste le même qu'avec la ventilation naturelle : diriger l'air de la pièce vers l'extérieur.

1.4.2. Exposition à la lumière du soleil

Les UV-C de la lumière naturelle inactive le BK.

Exposer au maximum les chambres des patients et les zones à risque à la lumière naturelle, fenêtres ouvertes pour permettre aux rayons d'entrer.

Sortir la literie et les effets personnels, les exposer à la lumière, chaque jour si possible.

1.4.3. Irradiation germicide aux ultraviolets (IGUV)

Le BK est sensible à l'activité bactéricide des rayons UV-C du spectre ultraviolet.

Les IGUV sont utilisés dans les zones les plus à risque (laboratoire, zone de prélèvement de crachats, lieux mal ventilés, etc.), lorsque les autres mesures environnementales sont insuffisantes en raison de contraintes climatiques ou structurelles.

Contraintes liées à l'utilisation des lampes UV :

- Contrôle mensuel et entretien (dépoussiérage) quotidien
- Risque d'intoxication au mercure en cas de bris ou de mauvaise manipulation ; procédures spécifiques d'élimination du mercure des lampes usagées
- Peuvent ne pas fonctionner dans les zones humides
- Doivent être remplacées toutes les 5000 heures (période à partir de laquelle les lampes commencent à émettre des radiations nocives. Une lampe qui fonctionne 8 h/jour doit être remplacée tous les 6 mois)
- Utiliser uniquement une lampe de type UVC-254 μm , à base de mercure et de quartz.
- Seules des lampes à rayonnement indirect (appareils portatifs ou lampes situées en hauteur et orientées vers le plafond) doivent être utilisées pour éviter brûlures de la conjonctivite et de la peau que pourrait provoquer leur exposition directe aux rayons. S'assurer que le flux d'air passe bien devant la lampe. Utiliser des lampes UV directes uniquement dans les salles vides (elles peuvent être allumées la nuit).

1.4.4. Zones justifiant des mesures spécifiques

Zone de prélèvement des crachats

L'installer de préférence à l'air libre (où les BK sont naturellement dispersés par le vent et tués par le soleil), plutôt que dans un lieu clos où leur concentration est dense.

Pour les climats froids, utiliser un petit local (1 m²), muni d'une seule porte en verre sur l'extérieur. Entre chaque patient, garder la porte grande ouverte pendant 5 minutes. La dimension réduite du local facilite le renouvellement de l'air.

Laboratoire

Le laboratoire doit être équipé de surfaces de travail faciles à nettoyer et à désinfecter (éviter le bois) et de grandes fenêtres orientées vers le soleil, qui laissent entrer la lumière et facilitent la ventilation.

Utiliser des filtres à eau pour éviter la contamination par des mycobactéries saprophytes parfois présentes dans l'eau.

La microscopie des crachats est réalisée dans 2 pièces séparées : une pour l'étalement et la coloration des lames, une pour la lecture.

L'utilisation d'une enceinte de sécurité microbiologique (cabinet de bio-sécurité) n'est pas obligatoire pour les laboratoires qui effectuent uniquement des microscopies directes, sauf dans les contextes de forte prévalence de résistance (voir annexe 2.10).

1.5. Hygiène hospitalière

1.5.1. Entretien et désinfection

Le traitement du matériel médical réutilisable en contact avec un patient TB (plateau à pansement, pinces, etc.) est un traitement standard : pré-désinfection, nettoyage, stérilisation.

La désinfection spécifique des locaux dans lesquels séjournent des patients tuberculeux n'est pas nécessaire, pour autant qu'ils soient largement ventilés. Le nettoyage courant des locaux et des objets (linge, vaisselle, etc.) utilisés par un patient tuberculeux, est suffisant.

Après la sortie du patient, aérer largement la chambre vide pendant 2 heures.

1.5.2. Gestion des déchets

Crachoirs

- Dans les services, les crachoirs sont des récipients d'environ 200 ml, hermétique si possible, non stériles. Remplacer les crachoirs chaque jour.
- Au laboratoire, les pots à crachats sont plus petits (25-35 ml), munis d'un couvercle hermétique à visser, non stérile, à usage unique.

Les crachoirs usagés sont collectés dans un sac poubelle et incinérés. Ne pas les ré-utiliser. Ne pas les remplir de solution chlorée avant l'incinération (gaz toxiques).

Déchets piquants/tranchants et autres déchets solides

Traitement standard des déchets de soins à risque infectieux.

1.6. Formation du personnel

Tout le personnel soignant doit recevoir une formation initiale sur les mesures de protection. Une formation continue doit être organisée régulièrement, par ex. une fois par an.

2. Chimio prophylaxie

Le plus souvent, la chimio prophylaxie est en réalité un traitement de la primo-infection, visant à stériliser les lésions et empêcher le développement d'une TB active. Il s'agit plus d'un traitement que d'une prophylaxie au sens strict.

Elle consiste en l'administration quotidienne d'isoniazide pendant 6 mois, à la dose de 10 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 30 kg et de 5 mg/kg/jour chez l'enfant \geq 30 kg et l'adulte.

2.1. Intérêt et limites

La prophylaxie est efficace si elle est bien observée. Elle permet de réduire jusqu'à 90% le risque de développer une TB active en cas de primo-infection.

Cependant :

- Il est souvent difficile d'exclure avec certitude une TB active ce qui est pourtant essentiel : administrer une prophylaxie à un patient ayant une TB active reviendrait à lui donner une monothérapie à l'isoniazide.
- La plupart des études révèlent une faible observance (28 à 60%), les patients asymptomatiques ne voyant pas l'intérêt d'un traitement jugé long et contraignant.
- L'efficacité de la prophylaxie dépend de la sensibilité à l'isoniazide. Elle peut être limitée dans les zones où la résistance primaire à l'isoniazide est élevée.
- Le risque d'hépatite induite par l'isoniazide n'est pas négligeable. Il est faible chez les sujets jeunes et augmente avec l'âge, pour atteindre plus de 2% des patients de plus de 50 ans.
- L'isoniazide est contre-indiqué en cas d'hépatite active ou chronique. Elle doit être administrée avec précaution chez les patients qui consomment régulièrement de l'alcool.

2.2. Chimio prophylaxie chez l'enfant

2.2.1. Nouveau-né de mère M+

Dans tous les cas, si la mère est toujours M+ à la naissance de l'enfant, il faut administrer à l'enfant une prophylaxie pendant 6 mois et le vacciner juste après par le BCG (le BCG ne doit pas être administré pendant le traitement par isoniazide).

- Si l'enfant présente d'emblée (ou développe ultérieurement) des signes de TB (en général, ces signes ne deviennent patents qu'après 2 à 8 semaines environ : arrêt de la croissance, hépato-splénomégalie, ictère, pneumonie parfois), il faut entreprendre un traitement antituberculeux curatif complet, après avoir éliminé d'autres diagnostics possibles. Cette situation est peu probable si l'enfant prend correctement la prophylaxie mais n'est pas impossible en cas de résistance primaire à l'isoniazide.

- S’il est possible de faire une IDR, la conduite à tenir est la suivante :
 - Administrer l’isoniazide pendant 3 mois puis faire une IDR.
 - Si l’IDR est positive, continuer l’isoniazide pendant 3 mois.
 - Si l’IDR est négative, arrêter l’isoniazide et administrer le BCG.

Remarques :

- L’enfant ne doit pas être séparé de sa mère, sauf si celle-ci est trop malade pour s’occuper de lui ; il faut poursuivre l’allaitement.
- L’isoniazide peut ne pas être efficace s’il existe une résistance primaire (variable selon les régions) ou s’il existe une résistance secondaire chez la mère. L’enfant devra être surveillé de près dans tous les cas.
- Si la mère présentait une TB M– pendant la grossesse ou si elle est devenue négative sous traitement, il suffit de vacciner l’enfant à la naissance et de le surveiller ensuite.

*2.2.2. Enfant < 5 ans en contact avec un patient M+***S’il existe une suspicion de TB**

Avant toute chimioprophylaxie il est nécessaire d’éliminer une TB active. L’examen clinique et les examens complémentaires doivent orienter le diagnostic (scores pédiatriques, page 50). Si une TB est suspectée, l’enfant doit recevoir un traitement curatif complet. Sinon, l’enfant doit recevoir une prophylaxie pendant 6 mois.

Si l’enfant va bien

Administrer la prophylaxie pendant 6 mois, quel que soit le statut vaccinal de l’enfant. S’il n’est pas possible d’administrer la prophylaxie, vacciner et surveiller l’enfant.

L’utilisation de l’IDR peut aider à mieux préciser les indications de prophylaxie. L’IDR est cependant rarement disponible et assez souvent difficile à interpréter. En pratique, il est plus simple et plus prudent d’administrer systématiquement la prophylaxie lorsqu’elle est indiquée.

Dose quotidienne d’isoniazide chez le nouveau-né et l’enfant

Poids en kg	< 3,5	3,5 - 5	6 - 9	10 - 15	16 - 20
cp H 100 mg	–	1/2 cp	1 cp	1 1/2 cp	2 cp
sirop H 50 mg/5 ml	3 ml	5 ml	9 ml	–	–

2.3. Chimioprophylaxie chez les patients VIH

L’utilisation des ARV chez les patients VIH est la meilleure prophylaxie de la TB, avec une réduction de risque pouvant atteindre 80%, sans recours à l’isoniazide.

2.3.1. Prophylaxie primaire

L'isoniazide est utilisé pour la prophylaxie après exposition à la TB chez les sujets VIH connus. Une méta-analyse a montré que la prophylaxie à l'isoniazide réduit de 40% du risque de TB. Une autre étude a montré qu'elle apportait une protection d'une durée moyenne de 2,5 ans, même si elle ne fait pas baisser la mortalité liée au VIH.

L'OMS recommande une prophylaxie aux patients VIH asymptomatiques, c.-à-d. les patients qui ne toussent pas, n'ont pas de ganglions lymphatiques, pas de fièvre, pas de perte de poids. Cependant, des études montrent que la fréquence des TB actives mais asymptomatiques, n'était pas négligeable chez les patients VIH.

2.3.2. Prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire concerne les patients qui ont terminé un traitement antituberculeux curatif. Certains auteurs recommandent de poursuivre indéfiniment cette prophylaxie chez les patients VIH+ pour prévenir une rechute. Il n'y a pas, à ce jour, de consensus sur la prophylaxie secondaire à l'isoniazide.

En pratique :

La prophylaxie primaire ou secondaire à l'isoniazide chez les patients VIH est mise en place uniquement dans le cadre d'études ou de projets pilotes. La priorité reste le dépistage précoce et le traitement des TB actives.

2.4. Chimio prophylaxie et TB-DR

Si le risque d'être contaminé par un patient TB-DR contagieux est considéré comme élevé, certains auteurs recommandent 6 EZ ou l'association E + fluoroquinolone. Ces prophylaxies sont mal tolérées (effets indésirables fréquents); leur durée et leur efficacité n'ont pas été clairement établies.

Elles ne sont pas recommandées chez les patients immunocompétents pour lesquels un suivi clinique régulier est préférable.

Elles sont indiquées uniquement en cas de sida clinique ou d'infection par le VIH.

Cette question reste théorique car, dans de nombreux cas, la primo-infection passe inaperçue.

3. Vaccination par le BCG

3.1. Efficacité

Les études publiées présentent des résultats divergents, avec une protection variant de 0% à 80%. Les enquêtes ayant montré une forte efficacité du BCG semblent moins controversées que celles ayant montré une efficacité faible ou nulle. Lorsqu'il est administré correctement, le BCG confère une protection probablement supérieure à 50%. Il est démontré que le BCG a un effet protecteur contre les formes graves de la maladie, en particulier contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée ou miliaire.

La vaccination par le BCG ne réduit pas la transmission de la tuberculose.

3.2. Stratégie vaccinale

La question de vacciner ou non par le BCG se pose uniquement dans les pays développés où le risque d'infection est faible. Dans les pays où la TB est fortement endémique, l'intérêt de la vaccination n'est pas remis en cause.

L'OMS recommande de vacciner tous les nouveau-nés le plus rapidement possible après la naissance, de façon à :

- Atteindre un maximum d'enfants car dans beaucoup d'endroits, la naissance est l'une des rares occasions de contact avec une structure de santé,
- Eviter de laisser les nouveau-nés sans protection pendant plusieurs mois, car ils peuvent avoir des contacts étroits avec des adultes contagieux.

Les enfants qui n'ont pas été vaccinés à la naissance reçoivent le BCG au cours de leur première année de vie, en même temps que les autres vaccins. Lors des campagnes ou dans les centres de vaccination, tout enfant de moins de 15 ans qui ne présente pas de cicatrice vaccinale au bras gauche doit être vacciné.

Administrer le BCG en même temps que les vaccins DTC et polio ne pose pas de problème. Il n'est pas envisageable de pratiquer au préalable une IDR pour déterminer si l'enfant a déjà fait une primo-infection. Il n'y a pas de contre-indication à vacciner un patient ayant une primo-infection ou une TB active.

L'objectif est d'obtenir une couverture vaccinale d'au moins 80% des enfants de 0 à 2 ans. La couverture vaccinale est évaluée lors d'enquêtes par échantillonnage dans la population-cible, en se basant sur la présence de cicatrice vaccinale.

Il est recommandé de vacciner le personnel de santé (dont l'IDR est négative), en particulier dans les contextes où la prévalence de la TB-DR est élevée parmi les patients.

Voir aussi fiche *Vaccin BCG*, annexe 8.

CHAPITRE 4

Evaluation

1. Définitions des résultats de traitement	99
2. Rapport trimestriel	101
3. Fonctionnement	106

1. Définitions des résultats de traitement

Les définitions suivantes ont été élaborées dans le but de standardiser l'évaluation des résultats, elles peuvent différer légèrement selon les pays.

Guéri

Patient initialement M+, ayant reçu un traitement complet ET ayant au moins 2 frottis négatifs (l'un à la fin du traitement et l'autre à un mois d'intervalle au moins) ET pour lequel il n'y a pas de résultat de culture

ou

Patient initialement M+, ayant reçu un traitement complet ET ayant au moins 2 cultures négatives : l'une à la fin du traitement et l'autre à un mois d'intervalle au moins, indépendamment du résultat de frottis en fin de traitement

ou

Patient initialement M+, ayant reçu un traitement complet ET ayant une culture négative et un frottis négatif à la fin du traitement

Traitement terminé

Patients initialement M+, ayant reçu un traitement complet et pour lequel il n'y a pas eu de vérification bactériologique à la fin du traitement

ou

Patients initialement M+, ayant reçu un traitement complet et présentant un frottis positif et une culture négative au cours du dernier mois de traitement

ou

Patients initialement M- ou EP, ayant reçu un traitement complet et présentant une amélioration clinique significative et une prise de poids.

Echec

Tout patient présentant un frottis positif 4-5 mois ou plus après le début du traitement, en l'absence de culture

ou

Tout patient présentant une culture positive 4-5 mois ou plus après le début du traitement, indépendamment du résultat de frottis

ou

Patient initialement M- ou EP, sans amélioration clinique significative ni gain de poids après 4-5 mois de traitement et pour lequel le diagnostic d'échec a été établi par un clinicien

ou

Patient initialement M- ou EP, présentant un frottis positif à la fin de la phase d'attaque

Décès

Patient décédé au cours du traitement, quelle que soit la cause du décès.

Traitement interrompu (abandon)

Patient ayant interrompu son traitement pendant plus de 2 mois.

Transfert sortant

Patient transféré dans un autre centre de traitement.

Traitement adapté

Patient initialement traité selon le régime thérapeutique standard de Catégorie 1 ou 2 et chez qui le traitement a été adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme (et non pas d'un échec thérapeutique).

Remarque : si un patient refuse de suivre un traitement, il est enregistré comme « **abandon avant traitement** ».

2. Rapport trimestriel

Le rapport trimestriel est l'outil essentiel de l'évaluation (voir annexe 9.1). Il doit être présenté de manière standardisée, en deux parties : la première concerne la *détection des cas*, la deuxième les *résultats du traitement*. Les données présentées dans le rapport proviennent du registre TB (voir annexe 10.3).

2.1. Détection des cas

2.1.1. Nouveaux cas et retraitements

Les cas dépistés au cours du trimestre précédent sont comptés à partir du registre TB. Ils sont classés en fonction :

- De la forme de la maladie : TBP M+ ou M–, TB EP
- De l'histoire du traitement (nouveaux cas ou retraitements). Les retraitements sont classés en rechutes, échecs, traitement après interruption, autres (voir *définitions de cas*, chapitre 1).
- Du sexe et de l'âge
- De la localisation de la maladie pour les formes EP

2.1.2. Proportion de formes M–

$$\frac{\text{Nombre de cas M-} \times 100}{\text{Nombre total de cas}}$$

Cet indicateur dépend essentiellement :

- Des moyens de diagnostic
- Du nombre d'enfants sous traitement (les enfants sont rarement M+)
- De la prévalence de l'infection par le VIH dans la population (les patients VIH+ présentent plus souvent des formes TBP M–)

La proportion de M– est d'environ 20% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 30% lorsque la prévalence du VIH est élevée. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes M–.

2.1.3. Proportion de formes M+

$$\frac{\text{Nombre de cas M+} \times 100}{\text{Nombre total de cas}}$$

En pratique, la proportion de M+ doit correspondre à environ la moitié de tous les patients. Cependant, cette proportion est inférieure dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Elle est d'environ 60% lorsque la prévalence du VIH est faible et de 40% lorsque la prévalence du VIH est élevée.

Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic des formes M– et EP.

2.1.4. Proportion de nouveaux cas

$$\frac{\text{Nombre de nouveaux cas} \times 100}{\text{Nombre total de cas}}$$

Elle est souvent inférieure à 50% dans les premiers temps de la mise en place du projet car beaucoup de patients ont déjà reçu un traitement. Elle doit augmenter progressivement et dépasser 80% dans les situations où la résistance n'est pas un problème majeur. Cet indicateur reflète indirectement les taux de rechute et d'échec thérapeutique et les éventuels traitements parallèles en dehors du programme.

2.1.5. Proportion d'enfants

$$\frac{\text{Nombre de patients de moins de 15 ans} \times 100}{\text{Nombre total de cas}}$$

Les enfants doivent représenter environ 10 à 15% du nombre total de patients. Des proportions significativement différentes de celles-ci doivent conduire à se poser la question d'éventuels sous- ou sur-diagnostic de la TB chez l'enfant.

2.1.6. Taux de détection

Il est possible d'estimer grossièrement le nombre de nouveaux cas M+ attendus, à l'aide du RAI (voir *Chapitre 1*, page 19 et annexe 2), ce qui permet d'estimer l'efficacité du dépistage :

$$\frac{\text{Nombre de nouveaux cas M+} \times 100}{\text{Nombre de cas attendus}}$$

Noter que les meilleurs programmes détectent rarement plus de 60 à 70% de l'ensemble des nouveaux cas M+ au sein d'une population.

De plus :

- Le RAI est une estimation grossière.
- Les patients peuvent venir d'une région autre que la région cible.
- L'impact du VIH sur l'incidence de la TB est difficile à estimer.

2.2. Résultats du traitement

Un projet TB doit être évalué sur sa capacité à guérir les patients et pas uniquement sur sa capacité à les détecter et les mettre sous traitement. L'évaluation des résultats du traitement constitue une étape fondamentale de l'évaluation.

2.2.1. Etude de cohorte trimestrielle

L'analyse de cohorte trimestrielle est la méthode épidémiologique qui permet une évaluation rigoureuse et continue des activités.

Principe

Une cohorte est un groupe d'individus présentant certaines caractéristiques communes et vivant les mêmes événements. Le suivi des individus appartenant à une cohorte permet de déterminer comment chaque individu réagit face à ces événements. Dans le cas de l'évaluation du traitement des patients tuberculeux, une cohorte est représentée par tous les patients mis sous traitement au cours d'une période de 3 mois. L'événement vécu par ces patients est le traitement. A la fin du traitement, le statut de chaque individu est défini : guéri, décédé, abandon, etc. Il est possible de calculer les taux de guérison, d'abandon, etc. au sein de ce groupe car tous ces individus appartiennent au même groupe.

Dates d'évaluation

L'analyse de cohorte doit être réalisée lorsque tous les patients admis sur une période donnée ont eu la possibilité de recevoir la totalité de leur traitement. En pratique, pour simplifier, les résultats de cohorte sont analysés tous les trimestres, un an après l'inclusion du dernier patient dans la cohorte, p. ex. la cohorte de patients admis au cours du premier trimestre 2007 est évaluée à la fin du premier trimestre 2008.

Résultats

Les résultats du traitement de toutes les formes de TB doivent être évalués.

- Formes M+ (nouveaux cas et retraitement : rechutes, échecs et TAI)
- Formes M- et EP (nouveaux cas et retraitement) sont évaluées selon les mêmes principes.

Remarques :

- Si plusieurs régimes thérapeutiques sont utilisés dans un même projet, les résultats peuvent être analysés séparément (possibilité de les distinguer en fonction du régime thérapeutique).
- Le nombre de patients dans chaque catégorie doit, en principe, être identique à celui enregistré pour le même trimestre dans la partie *détection des cas* du rapport trimestriel correspondant. En cas de différence, il faut donner une explication.
- Les patients de la catégorie « transfert entrant » ne doivent pas être inclus. Leurs résultats doivent être transmis à la structure d'origine (district, camp, etc.) ayant pris la décision initiale de traiter le patient.

2.2.2. Analyse et interprétation des résultats

Les indicateurs les plus importants sont :

Taux de guérison

$$\frac{\text{Nombre de nouveaux cas M+ « guéris »}}{\text{Nombre total de nouveaux cas M+ mis sous traitement}} \times 100$$

Le taux peut également être calculé pour les patients M+ mis sous régime de retraitement et d'une façon générale pour l'ensemble des patients M+ mis sous traitement.

Ce taux est le meilleur indicateur de réussite du projet pour les patients M+.

Taux d'abandon

$$\frac{\text{Nombre de patients classés « abandon »}}{\text{Nombre total de patients mis sous traitement}} \times 100$$

Les patients qui abandonnent le traitement risquent de ne pas guérir ou de rechuter. Plus le taux d'abandon est élevé et plus le risque de résistance est élevé.

Proportion de patients terminant leur traitement

Une proportion élevée est un signe positif pour les patients M- et EP. Pour les patients M+, elle indique une insuffisance de vérification bactériologique en fin du traitement, qui doit donc être corrigée.

Taux de réussite

Proportion de patients guéris ou ayant terminé leur traitement. C'est le meilleur indicateur pour mesurer l'efficacité d'un projet pour toutes les formes de la maladie (M+, M-, EP).

Létalité

Ce chiffre ne doit pas dépasser 5% des cas traités. Une surmortalité peut être liée à un mauvais fonctionnement du programme de traitement. Elle peut également être due à une forte prévalence du VIH parmi les cas ou à une prise en charge tardive de la TB.

Taux d'échec

Tous les régimes thérapeutiques ont une efficacité théorique supérieure à 90 % chez les nouveaux cas M+.

Un taux d'échec élevé parmi les nouveaux cas peut être lié à une mauvaise observance, à un taux élevé de résistance primaire ou à la mauvaise qualité des antituberculeux.

Chez les nouveaux cas, ce taux ne devrait pas dépasser 2%.

Taux de conversion

Ce taux représente la proportion de patients M+ dont le frottis est devenu négatif après 2 mois de traitement, sur le nombre de patients M+ pour lesquels un frottis a été réalisé. Pour les nouveaux cas, il doit être théoriquement supérieur à 80%.

Les patients dont le frottis est toujours positif à 2 mois ne sont considérés comme étant en « échec thérapeutique » que si leur frottis est positif à 4 mois de traitement.

Lorsque le projet débute et qu'il n'est pas encore possible d'effectuer une analyse de cohorte, le taux de conversion est un indicateur de l'efficacité du traitement ; il permet une détection précoce des problèmes potentiels.

Proportion de patients dont le statut VIH est connu

$$\frac{\text{Nombre de patients dont le statut VIH est connu en fin de traitement}}{\text{Nombre total de patients mis sous traitement}} \times 100$$

Cet indicateur est un des éléments permettant d'évaluer l'intégration des services TB et VIH.

Taux de co-infection TB-VIH

$$\frac{\text{Nombre de patients VIH+}}{\text{Nombre total de patients dont le statut VIH est connu en fin de traitement}} \times 100$$

Dans les régions à forte prévalence du VIH, ce chiffre peut être supérieur à 80%.

3. Fonctionnement

Pour être complète, l'évaluation doit également porter sur le fonctionnement du projet et en particulier sur 3 aspects : *organisation des soins, procédures mises en place et ressources humaines*.

Pour chacun de ces aspects, une série de critères de qualité est évaluée. Ces critères sont soit qualitatifs (description), soit quantitatifs (indicateurs). A titre indicatif, se référer au tableau ci-dessous.

3.1. Organisation

CRITÈRE	INDICATEURS quantitatifs et qualitatifs	OBJECTIF À ATTEINDRE
Confort du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Conditions d'accueil (état de la structure, chauffage, etc.) - Alimentation pendant l'hospitalisation et/ou en ambulatoire (ration supplémentaire, quantités, organisme en charge) - Taux d'occupation des lits (TOL) du service TB 	<ul style="list-style-type: none"> - Selon les besoins - TOL \leq 100 %
Hygiène hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> - Équipements (gants, blouses, autoclaves, fournitures médicales, matériel de nettoyage, etc.) - Gestion des déchets (tri, incinérateur, etc.) 	Tous les équipements nécessaires sont disponibles et utilisés.
Information et éducation thérapeutique	Entretiens réalisés	Autonomie du patient (auto-administration du traitement)
Accessibilité des soins	Accessibilité des structures de soins, décentralisation, etc.	Accès facile aux soins pendant la phase d'attaque et d'entretien
Appro. continu en matériel de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Fournis par (agence, structure gouvernementale, autre ?) - Stock de sécurité - Nombre et durée des ruptures de stock 	<ul style="list-style-type: none"> - Stock de sécurité de 3 mois - Absence de rupture de stock
Appro. continu en médicaments de qualité	<ul style="list-style-type: none"> - Tenue des fiches de stock - Fréquence des commandes, retard de livraison, stock de sécurité - Rupture(s) de stock - Origine des médicaments - Institution en charge de l'approvisionnement - Utilisation d'ADF - Conditions de stockage - Organisation de l'approvisionnement 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiches de stock à jour - Une personne en charge de la pharmacie - Fréquence et stock de sécurité adéquats - Aucune rupture de stock - Sources préqualifiées par l'OMS - Utilisation d'ADF - Conditions de stockage adéquates - Approvisionnement régulier des structures périphériques

CRITÈRE	INDICATEURS quantitatifs et qualitatifs	OBJECTIF À ATTEINDRE
Détection des cas	<ul style="list-style-type: none"> - Type de dépistage utilisé (actif ou passif) - Dépistage des contacts ? - Taux de détection de nouveaux cas M+ - % de patients positifs à l'examen des crachats par rapport au nombre total de patients ayant eu un examen du crachat 	Connaître le type de dépistage utilisé pour interpréter les résultats quantitatifs du dépistage <ul style="list-style-type: none"> - Oui - Selon le contexte - < 20%
Diagnostic des formes M- et EP	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographies possibles - Autres (Rivalta, Pandy ; ponction-aspiration) - Algorithme utilisé 	<ul style="list-style-type: none"> - Oui - Oui - Oui
Culture et antibiogramme	<ul style="list-style-type: none"> - Culture possible (méthodes, contrôle qualité) - Antibiogramme possible (méthodes, contrôle qualité) 	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmation des échecs - Amélioration du diagnostic des formes M- et EP - Détection des résistances (dans les cas où un traitement des TB résistantes est envisageable)
Identification des patients non-adhérents	<ul style="list-style-type: none"> - Système d'identification et de recherche des non-adhérents - % des patients qui ont repris leur traitement parmi les patients absents pendant moins de 2 mois et qu'il a fallu rechercher. 	<ul style="list-style-type: none"> - Oui - > 90%
Intégration des soins TB-VIH	<ul style="list-style-type: none"> - Accès à des consultations et tests volontaires (VCT) - Accès au TARV - Accès à une prophylaxie par cotrimoxazole - Traitement TB intégré dans service VIH ou traitement VIH dans service TB 	<ul style="list-style-type: none"> - Oui - Oui - Oui - Oui

3.2. Procédures

CRITÈRE	INDICATEURS quantitatifs et qualitatifs	OBJECTIF À ATTEINDRE
Précautions standard (PS)	Description	Respect des PS
Registres et dossiers (registre TB, registre de laboratoire, carte de traitement)	Description des documents <ul style="list-style-type: none"> - Concordance entre cartes de traitement et registre TB - Concordance entre registre TB et registre de laboratoire 	Enregistrement fiable : <ul style="list-style-type: none"> - 100% - 100%

CRITÈRE	INDICATEURS quantitatifs et qualitatifs	OBJECTIF À ATTEINDRE
Définitions de cas standard	% de patients ayant une définition de cas exacte par rapport au nombre total de patients inclus	– 100%
Protocoles de traitement adéquats	<ul style="list-style-type: none"> – % de nouveaux cas correctement traités (posologie, durée et associations d'anti-TB) par rapport au nombre total de nouveaux patients traités – Idem pour les retraitements – % des patients dont le crachat n'a pas été analysé à la fin de la phase d'attaque par rapport au nombre total de patients ayant terminé le traitement – % des patients dont le crachat n'a pas été analysé au 5^e mois de traitement par rapport au nombre total de patients ayant terminé le traitement 	<ul style="list-style-type: none"> – > 90% – > 90% – < 10% – < 10%
Critères de guérison	<ul style="list-style-type: none"> – % de nouveaux cas M+ déclarés guéris ayant effectivement eu 2 frottis négatifs (un à la fin du traitement et un à au moins un mois d'intervalle). – Idem pour les retraitements. 	<ul style="list-style-type: none"> – > 90% – > 90%
Surveillance trimestrielle	<ul style="list-style-type: none"> – Rapport trimestriel sur les nouveaux cas et les retraitements – Étude de cohorte trimestrielle 	<ul style="list-style-type: none"> – Recueil des données quantitatives sur les inclusions et les résultats tous les 3 mois – Détection rapide des dysfonctionnements
Suivi de l'adhérence	<ul style="list-style-type: none"> – % de patients venant à leur rendez-vous par rapport au nombre de patients attendus Enquête randomisée portant sur un échantillon représentatif de patients : – Mesures objectives : analyses biologiques ou couleur de l'urine – Mesures subjectives : témoignage du patient : % de patients (posologie, horaire de prise) ayant pris leurs médicaments les 2 derniers jours 	<ul style="list-style-type: none"> – > 90% en phase d'attaque et d'entretien – > 90% – > 90%

CRITÈRE	INDICATEURS quantitatifs et qualitatifs	OBJECTIF À ATTEINDRE
Prévention de la transmission aérienne du bacille	<ul style="list-style-type: none"> - Plan de prévention écrit ? - Responsable identifié ? - Ventilation des locaux, luminosité, lampes à UV (hospitalisation, consultations, laboratoire), port de masque anti-inhalation (personnel et visiteurs) en contact avec un patient contagieux ; de masque anti-projection par les patients contagieux (si déplacements) - Sectorisation/isolement - Taux de conversion - % de patients M+ hospitalisés dans un service autre que celui de la TB par rapport au nombre total de cas M+ 	<ul style="list-style-type: none"> - Oui - Oui - Utilisation appropriée des moyens - Isolement des patients M+ - Isolement des patients M+ résistants au traitement - > 80% - < 10%
Contrôle qualité du laboratoire	Évaluation régulière du fonctionnement du laboratoire Contrôle-qualité trimestriel de l'analyse des frottis et EEQ (évaluation externe de la qualité).	Garantir la qualité des analyses de laboratoire pour le diagnostic bactériologique de la TB Fiabilité des résultats : <ul style="list-style-type: none"> - Concordance globale > 95% - % de faux négatifs ≤ 5% - % de faux positifs = 0%

3.3. Ressources humaines

CRITÈRE	INDICATEURS quantitatifs et qualitatifs	OBJECTIF À ATTEINDRE
Effectifs	Description des postes (médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, personnel de nettoyage, etc.) Ratio personnel soignant/patients	En moyenne : <ul style="list-style-type: none"> - Une infirmière pour 10 à 15 patients sous traitement - Un médecin pour 40 à 50 patients sous traitement
Formation	Se reporter aux critères d'évaluation du programme de formation	Personnel compétent
Autres contributeurs	Description des autres contributeurs : autres ONG, associations locales, etc.	

Une grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB est proposée en annexe 9.2. Chaque critère est classé comme « satisfaisant » ou « non satisfaisant ».

Annexes

1. Nombre de cas attendus	113
2. Laboratoire	
2.1 Prélèvement de crachats	114
2.2 Conservation et transport des échantillons de crachats	116
2.3 Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud	118
2.4 Coloration à l'auramine	120
2.5 Technique de sédimentation à l'eau de Javel	121
2.6 Estimation des protéines	122
2.7 <i>Paragonimus westermanii</i> , microscopie directe	124
2.8 <i>Cryptococcus neoformans</i> , test à l'encre de Chine	125
2.9 Aspiration cytologique à l'aiguille fine	126
2.10 Enceinte de sécurité microbiologique	128
2.11 Assurance-qualité au laboratoire	129
3. Liste des médicaments anti-TB préqualifiés par l'OMS	134
4. Posologies quotidiennes des anti-TB	136
5. Commande médicale initiale	140
6. Information du patient et suivi de l'adhérence	142
7. Masques	144
8. Vaccin BCG	145
9. Evaluation	
9.1 Rapport trimestriel	147
9.2 Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB	149
10. Registres et autres documents	
10.1 Demandes d'examen (microscopie, culture)	150
10.2 Registres de laboratoire (microscopie, culture, antibiogramme)	152
10.3 Registre tuberculose	155
10.4 Fiche de traitement	157
10.5 Carte d'identité - patient TB	159

1 - Nombre de cas attendus

Pour calculer le nombre de cas attendus, les données suivantes sont nécessaires : *estimation du risque annuel d'infection (RAI) et chiffre de population.*

Ce calcul n'est valable que pour les pays où la prévalence de la TB est importante, avec un RAI élevé.

De plus, il ne prend pas en compte l'influence de la prévalence de l'infection par le VIH sur l'incidence de la TB, qui peut être majeure dans certaines régions.

Exemple : Population : 175 000 ; RAI : 3%

- Incidence M+ (iM+) pour 100 000/an : $55 \times \text{RAI} = 55 \times 3 = 165$
- Incidence M+ (iM+) pour 175 000/an : $1,75 \times 165 = 289$
- Prévalence M+ pour 100 000 : $2 \times \text{iM+} = 2 \times 165 = 330$
- Prévalence M+ pour 175 000 : $2 \times \text{iM+} = 2 \times 289 = 578$

Il faut donc s'attendre, si tous les cas sont dépistés, à recevoir environ 48 nouveaux patients M+ par mois ($578 \div 12$). Les programmes les plus actifs dépistant rarement plus de 70% des cas, on peut considérer que dans cet exemple, un nombre maximum de 30 à 35 nouveaux patients M+ par mois est une estimation raisonnable.

De la même manière, on peut estimer la prévalence des formes pulmonaires M- et EP (= $1,2 \times$ prévalence M+).

Il faut tenir compte du fait que le nombre de cas identifiés peut être supérieur aux estimations si des patients non issus de la population sur laquelle on a fait l'estimation sont également inclus dans le projet. Cela peut être le cas, p. ex., dans un camp de réfugiés qui prend aussi en charge des patients extérieurs au camp.

2.1 - Prélèvement de crachats

1 - *Crachats spontanés*

La qualité du prélèvement de crachats conditionne la fiabilité du résultat. S'assurer que l'échantillon contient des matières visqueuses ou purulentes et pas uniquement de la salive liquide et mousseuse.

Il est préférable de prélever les crachats le matin à jeun. Si le prélèvement n'est pas effectué à jeun, demander au patient de se rincer d'abord la bouche, pour éviter la présence d'aliments dans les crachats.

Le premier échantillon est prélevé sur place, lors de la consultation ou au laboratoire, à l'air libre et à l'écart d'autres personnes.

Le deuxième échantillon est prélevé le matin au réveil et à jeun, par le patient seul, à son domicile (lui fournir le pot à prélèvement et s'assurer qu'il sait comment procéder).

Si un troisième échantillon est demandé, le prélèvement est effectué au laboratoire lorsque le patient ramène le deuxième échantillon.

Procédure

- Donner au patient un pot à crachats (ou un tube type Falcon® pour les échantillons expédiés par avion), étiqueté à son nom.
- Le patient doit inspirer profondément, retenir sa respiration quelques secondes et expirer, recommencer 2 à 3 fois et tousser : les crachats proviennent du fond des poumons et sont expulsés au cours d'efforts de toux.
- Recueillir environ 3 ml et fermer hermétiquement le crachoir.

Si la collecte du crachat est effectuée en présence d'un membre du personnel, celui-ci doit porter un masque haute-filtration.

Toujours vérifier la qualité de l'échantillon, refaire le prélèvement si l'échantillon n'est pas satisfaisant.

2 - *Tubage gastrique* (uniquement en vue de réaliser une culture)

Le tubage gastrique est parfois utilisé chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats ou de les induire par expectoration provoquée. Recueillir l'échantillon, au réveil et à jeun.

Procédure

- Installer l'enfant en position semi-assise ou assise. Poser une sonde gastrique et vérifier son emplacement.
- Aspirer pour recueillir d'abord le liquide gastrique, le placer dans le pot à crachats, puis rincer l'estomac avec 30 ml d'eau stérile et aspirer de nouveau. Ajouter le liquide d'aspiration au premier échantillon.
- Mettre en culture dans les 4 heures qui suivent le recueil de l'échantillon. Neutraliser avec 100 mg de bicarbonate de soude si les délais sont supérieurs à 4 heures.

3 - *Expectoration provoquée* (uniquement en vue de réaliser une culture)

L'expectoration provoquée est parfois utilisée chez l'enfant lorsqu'il est impossible d'obtenir spontanément des crachats.

L'expectoration provoquée peut déclencher un bronchospasme et doit être réalisée sous supervision médicale. Surveiller l'apparition de signes de détresse respiratoire pendant la procédure et 15 minutes après. Si nécessaire, administrer 2 bouffées de salbutamol et de l'oxygène.

Matériel

- Masque haute filtration pour l'opérateur et l'accompagnant
- Gants
- Sonde d'aspiration (CH6,7,8)
- Pot à prélèvement de crachats
- Seringue à 50 ml, aiguille
- Masque et tuyau pour nébuliseur
- Chambre d'inhalation avec masque pour enfants (à stériliser entre chaque patient)
- Solution de chlorure de sodium hypertonique à 5% stérile (à conserver au réfrigérateur)
- Solution de chlorure de sodium à 0,9% stérile (pour l'échantillon)
- Salbutamol en aérosol
- Oxygène

usage unique

Procédure

L'enfant doit être à jeun depuis au moins 2 heures.

- Avant la nébulisation :
 - Expliquer la procédure à l'enfant et/ou à l'accompagnant.
 - Placer l'enfant en position assise dans les bras de l'adulte.
 - Lui administrer 2 bouffées de salbutamol par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation, 10 minutes avant la nébulisation.
 - Préparer un crachoir.
- Nébulisation :
 - Remplir le nébuliseur avec 5 ml de solution de chlorure de sodium hypertonique à 5% (inducteur de l'expectoration).
 - Se couvrir du masque anti-inhalation.
 - Placer le masque du nébuliseur sur la bouche de l'enfant.
 - Laisser l'enfant inhaler la solution jusqu'à ce que le réservoir soit vide.
- Aspiration naso-pharyngée (le jeune enfant ne crache spontanément) :
 - Faire un clapping pendant 1 à 2 minutes.
 - Nettoyer les fosses nasales.
 - Pendant l'aspiration, l'enfant est couché sur le côté, le dos tourné à l'opérateur qui se place derrière lui.
 - Monter une sonde d'aspiration sur une seringue de 50 ml. Lubrifier l'extrémité de la sonde.
 - Mesurer la distance entre le bout du nez et l'angle de la mâchoire. Insérer la sonde jusqu'à cette profondeur.
 - A l'insertion et au retrait de la sonde, tirer sur le piston de la seringue pour créer une aspiration.
 - Lorsque que la seringue est pleine d'air et de mucosités : la détacher de la sonde, purger l'air (embout vers le haut) pour ne conserver que les mucosités.
 - Pour recueillir les mucosités : prélever 3 ml de NaCl à 0,9% pour rincer la seringue puis vider son contenu dans le pot à prélèvement.

2.2 - Conservation et transport des échantillons de crachats

1 - Conservation

Si les examens ne sont pas réalisés sur le lieu de prélèvement :

– Pour examen microscopique :

- Conserver les échantillons à +4°, à l'abri de la lumière.
- Préparer les lames dans la semaine qui suit le recueil des crachats.

Si ces précautions ne sont pas respectées, les échantillons se liquéfient; le BAAR est toujours présent mais devient difficile à colorer.

– Pour culture sur milieu liquide :

- Conserver les échantillons à +4°, à l'abri de la lumière.
- La mise en culture doit se faire le plus rapidement possible, sans excéder 2 semaines entre le recueil du crachat et l'ensemencement.

– Pour culture sur milieu Lowenstein-Jensen :

- Le chlorure de céthylpyrodimium (CPC) est utilisé comme milieu de transport.
- Conserver les échantillons à +4°, à l'abri de la lumière.
- La mise en culture doit se faire le plus rapidement possible, sans excéder 2 semaines entre le recueil du crachat et l'ensemencement.

2 - Expédition

Transport vers un laboratoire local

Les pots à crachats sont transportés entre 2° et 8°C.

Transport aérien vers un laboratoire de référence pour culture

Les crachats sont recueillis et transportés dans des tubes de 50 ml type Falcon, coniques, munis d'un bouchon à vis. Les tubes sont transportés à température ambiante, sous le numéro UN 3373, correspondant aux « substances infectieuses de catégorie B ».

Les échantillons sont conditionnés dans un triple emballage conforme à l'instruction IATA 650 :

1. Récipient primaire contenant l'échantillon de crachats : tube hermétiquement fermé et placé dans un gant de latex.
2. Récipient secondaire destiné à protéger le récipient primaire : boîte étanche avec suffisamment de matière absorbante pour absorber la totalité de l'échantillon si le récipient primaire venait à casser.
3. Emballage extérieur destiné à protéger le récipient secondaire : boîte en carton renforcée avec étiquetage UN 3373.

Renseignements à fournir

- Récipient primaire : étiqueter le tube, inscrire le nom du patient ou son numéro d'identification, la date et le lieu du prélèvement.
- Emballage extérieur : indiquer le nom du laboratoire destinataire, l'adresse complète (numéro, rue, code postal, localité, pays), numéro de téléphone.
- Tous les échantillons doivent être accompagnés de la demande d'examen correspondante (y compris renseignements cliniques).

Remarque : les procédures d'expédition des souches bactériennes obtenues après culture sont différentes, plus complexes et en pratique rarement réalisables. Les cultures de BK sont des « substances infectieuses de catégorie A » (UN 2814).

Pour une description détaillée des procédures, se référer au *Catalogue médical MSF*, volume 4.

2.3 - Coloration de Ziehl-Neelsen à chaud

Matériel

- Gants et masque haute filtration
- Eau distillée ou filtrée
- Fuchsine basique phéniquée
- Alcool-acide à 3% (éthanol + acide chlorhydrique)
- Bleu de méthylène à 0,3%

Technique

- Recouvrir complètement la lame de fuchsine (après avoir filtré la fuchsine).
- Chauffer doucement la lame. Dès l'apparition des premières vapeurs, compter 5 minutes en maintenant l'émission de vapeurs sans faire bouillir ni assécher la lame.
- Rincer délicatement la lame à l'eau distillée (ou filtrée) jusqu'à ce que le liquide de rinçage soit incolore, égoutter.
- Recouvrir la lame avec une solution alcool-acide à 3% laisser agir 3 minutes et égoutter. Répéter l'opération 2 à 3 fois, jusqu'à ce que la lame soit complètement décolorée.
- Rincer la lame à l'eau distillée ou filtrée, égoutter.
- Recouvrir la lame de bleu de méthylène et laisser agir 1 minute.
- Rincer délicatement la lame à l'eau distillée ou filtrée jusqu'à ce que le liquide de rinçage soit incolore et laisser sécher à l'air.

Lecture et enregistrement des résultats

Une lame doit être examinée pendant 15 minutes en moyenne (au moins 300 champs), par un technicien expérimenté, avant de rendre un résultat négatif. Un technicien peut difficilement lire plus de 20-25 lames par jour.

Les bacilles tuberculeux sont colorés en rouge sur fond bleu, droits ou légèrement incurvés, souvent disposés par groupe de 3 à 10.

Echelle de quantification (CDC-ATS)

Nombre de BAAR	Notation du résultat
0	négatif
1-2 pour 300 champs	+/-
1-9 pour 100 champs	+
1-9 pour 10 champs	++
1-9 pour 1 champ	+++
+ de 9 pour 1 champ	++++

Dans de nombreux pays, on utilise l'échelle OMS-UICTMR :

Echelle de quantification (OMS-UICTMR)

Nombre de BAAR	Notation du résultat
Aucun BAAR pour 100 champs	négatif
1-9 BAAR pour 100 champs *	inscrire le nombre exact de BAAR
10-99 BAAR pour 100 champs	1+
1-10 BAAR par champ	2+
Plus de 10 BAAR par champ	3+

Matériel pour bacilloscopie après coloration de Ziehl-Neelsen (ZN)

L'équipement et les réactifs peuvent être commandés sous forme de modules :

- Module EQUIPEMENT TUBERCULOSE
- Module REACTIFS TUBERCULOSE
- Module MICROSCOPE

Si le laboratoire existe déjà mais dispose d'un équipement incomplet, il est possible de commander des articles séparément. Pour connaître le contenu détaillé des modules, se référer au *Catalogue des kits*, MSF.

L'approvisionnement local en réactifs est possible, à condition de vérifier la qualité des produits.

2.4 - Coloration à l'auramine

Matériel

- Gants et masque haute filtration
- Auramine O, solution à 0,1%
- Alcool-acide à 0,5%
- Eau distillée ou filtrée
- Permanganate de potassium, solution à 0,5%
- Microscope à fluorescence (ou dispositif à adapter sur un microscope standard qui permet la microscopie en fluorescence)

Technique

- Couvrir la lame de solution d'auramine à 0,1%; la laisser colorer pendant 15 minutes en s'assurant qu'elle reste recouverte de solution.
- Rincer la lame à l'eau distillée ou filtrée et égoutter. Ne pas utiliser d'eau chlorée pour éviter de perturber la lecture de fluorescence.
- Couvrir la préparation d'alcool-acide à 0,5% pendant 2 minutes pour la décolorer.
- Rincer la lame à l'eau distillée ou filtrée et égoutter.
- Couvrir la préparation de solution de permanganate de potassium à 0,5% ; la laisser colorer 2 minutes. Il est essentiel de respecter le temps de coloration, un dépassement du temps de coloration peut diminuer la fluorescence des BAAR.
- Rincer à l'eau distillée ou filtrée et égoutter. Essuyer le dos de la lame avec une serviette en papier propre.
- Laisser sécher la lame à l'air. Lire le plus rapidement possible après coloration.

Remarque : pour contrôler la qualité de la coloration, il faut inclure au moins un frottis connu comme étant positif dans le lot.

Lecture et enregistrement des résultats

- Toujours lire la lame du contrôle positif en premier. Si le contrôle positif n'est pas positif (pas de fluorescence), ne pas lire les frottis des patients, recolorer le lot.
- Examiner l'aspect du frottis : fond noir sans débris ni artefacts.
- Lire une longueur du frottis (environ 40 champs).

Nombre de BAAR	Notation du résultat
0 BAAR pour 1 longueur	négatif
1-19 pour 1 longueur	inscrire le nombre exact
20-199 pour 1 longueur	1+
5-50 par champ	2+
+ de 50 par champ	3+

Attention :

- Les lames doivent être lues au microscope à fluorescence par un laborantin entraîné à la technique (les artefacts sont fréquents).
- La fluorescence reste stable pendant seulement 3 jours, quand la lame est protégée de la lumière. Le QC doit être organisé en conséquence.

2.5 - Technique de sédimentation à l'eau de Javel

La technique de sédimentation à l'eau de Javel permet d'augmenter la sensibilité de la bacilloscopie.

Matériel

- Tube de 15 ml en plastique conique, avec bouchon à vis
- Eau de Javel à 3,5% (12° chlorométrique)¹
- Vortex (facultatif)
- Pipettes
- Lames

Technique

- Placer le crachat dans le tube de 15 ml.
- Ajouter une quantité égale d'eau de Javel à 3,5%.
- Fermer hermétiquement le tube, agiter énergiquement jusqu'à ce que le mélange soit homogène.
- Laisser sédimenter à température ambiante pendant 15 à 18 h.
- A l'aide d'une pipette, transférer le surnageant dans une poubelle contenant une solution de chlore à 1%.
- Mélanger le culot avec le liquide restant.
- Placer 2 gouttes de sédiment sur une lame.
- Réaliser l'étalement et laisser sécher à l'air, en position horizontale.
- Lorsque que la lame est complètement sèche, la fixer en la passant 3 fois sur une flamme.

¹ Il est important de contrôler la concentration réelle en chlore actif dans l'eau de Javel du commerce, en utilisant un pool testeur.

2.6 - Estimation des protéines

1 - Réaction de Pandy

La réaction de Pandy permet de mettre en évidence une augmentation de la quantité de protéines dans le liquide céphalorachidien (LCR).

La concentration normale des protéines dans le LCR est de 0,20 à 0,45 g/l.

Le test de Pandy est positif si la concentration de protéines est supérieure à 0,45 g/l.

Matériel

- Gants
- Réactif de Pandy
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger en verre ou tube à essai
- Pipettes de 1 ml

Préparation de 500 ml de réactif de Pandy

Le réactif de Pandy est une solution saturée de phénol.

- Mettre des gants.
- Verser 30 g de phénol dans un flacon de 1000 ml.
- Ajouter 500 ml d'eau distillée et agiter énergiquement.
- Laisser reposer une journée.
- Vérifier qu'il reste bien du phénol non dissout :
S'il en reste, filtrer : la solution est prête.
Si le phénol est dissout en totalité, rajouter 10 g de phénol et attendre encore une journée avant de filtrer.

Le réactif de Pandy est hautement corrosif et toxique :

- Indiquer « corrosif » et « toxique » sur l'étiquette du flacon.
- Se laver les mains après préparation.

Technique

- Placer 1 ml de réactif de Pandy dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une à une, 3 gouttes de LCR.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Pandy positive
- Absence de précipité blanc : réaction de Pandy négative

2 - Réaction de Rivalta

La réaction de Rivalta permet de mettre en évidence une augmentation de la quantité des protéines dans les fluides corporels (ascite, liquide pleural, liquide synovial).

La réaction est positive si la concentration de protéines est supérieure à 30 g/l.

Matériel

- Gants
- Réactif de Rivalta
- Pipettes Pasteur
- Tube à centrifuger en verre ou tube à essai
- Pipette de 5 ml

Préparation de 100 ml de solution de Rivalta

- Verser 50 ml d'eau distillée dans une éprouvette de 100 ml graduée.
- A l'aide d'une pipette de 5 ml, ajouter 3 ml d'acide acétique glacial et remplir l'éprouvette avec les 50 ml d'eau distillée restants, jusqu'à la marque 100 ml.
- Verser la solution dans un flacon.

Technique

- Verser 2 ml de solution de Rivalta dans le tube à centrifuger.
- Ajouter une par une, 3 gouttes de liquide pleural/ascite.
- Après chaque goutte, observer s'il se forme un précipité blanc dans le tube.
- Pour faciliter la lecture, placer une surface sombre derrière le tube.

Résultats

- Présence d'un précipité blanc : réaction de Rivalta positive
- Absence de précipité blanc : réaction de Rivalta négative

2.7 - *P. westermanii*, microscopie directe

Aspect des crachats

Crachats brun-rouge, particules gélatineuses brun-rouillé.

Matériel

- Gants
- Microscope (objectif x10 et x40)
- lame porte-objet et lamelle couvre-objet
- Hydroxyde de sodium (NaOH)
- Manche Pasteur (anse)

Technique

- A l'aide du manche Pasteur, déposer des particules brun-rouillé (si présentes dans le crachat) sur la lame porte-objet.
- Couvrir avec la lamelle couvre-objet ; appuyer doucement pour obtenir une préparation mince.

Résultats

Aspect des oeufs de *Paragominus* :

- Forme : asymétrique, opercule aplati sur l'un des pôles
- Dimension : 80-100/50-65 μm
- Couleur : brun-doré ou brun

La technique n'est pas très sensible. On peut utiliser une technique de concentration (NaOH), en particulier s'il n'y a pas de particules rouille dans les crachats.

2.8 - *C. neoformans*, test à l'encre de Chine

Le test permet détecter la présence de *Cryptococcus neoformans* dans le liquide céphalorachidien (LCR). *C. neoformans* est une levure entourée d'une capsule épaisse.

Aspect du LCR

- Limpide ou légèrement trouble
- Nombreuses cellules (essentiellement lymphocytes)

Matériel

- Gants
- Microscope (objectif x10 et x40)
- Lame porte-objet et lamelle couvre-objet
- Encre de Chine
- Centrifugeuse manuelle

Technique

- Centrifuger le LCR pendant 10 minutes.
- Placer sur une lame porte-objet une goutte d'encre de Chine.
- Ajouter une goutte du culot de sédimentation de LCR.
- Poser la lamelle couvre-objet, en évitant d'introduire des bulles d'air.

Résultats

C. neoformans est une levure ronde, de 3 à 8 μm de diamètre, encapsulée. L'encre de Chine colore le fond de la préparation en noir mais ne pénètre pas la capsule de *C. neoformans*, qui reste claire.

2.9 - Aspiration cytologique à l'aiguille fine

L'aspiration cytologique à l'aiguille fine (ou ponction-aspiration ganglionnaire) consiste à prélever du suc ganglionnaire dans un ganglion lymphatique. Le matériel obtenu est déposé sur des lames et préparé pour l'examen microscopique.

Deux lames sont colorées au Giemsa², à la recherche de nécrose caséuse, granulome, cellules géantes et cellules épithélioïdes ou histiocytes, et une ou deux lames sont colorées selon la méthode de ZN, à la recherche de BAAR.

Matériel

- Aiguille 23 G (dans quelques rares cas, il est possible d'utiliser une 19G),
- Seringue de 10 ml
- 2 lames pour le Giemsa + 1 ou 2 lame pour le ZN
- Polyvidone iodée, compresses stériles, gants

Technique de prélèvement

- Désinfecter largement le site de ponction.
- Adapter l'aiguille à la seringue ; introduire profondément l'aiguille dans le ganglion.
- Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, tirer le piston de la seringue pour maintenir une pression négative.
- Aspirer rapidement, en imprimant à l'aiguille des mouvements de va-et-vient pour permettre au suc ganglionnaire de pénétrer l'aiguille.
- Arrêter d'aspirer lorsque du sang et du suc apparaissent dans l'embout de l'aiguille. Essayer d'aspirer suffisamment de suc, la spécificité et la sensibilité du diagnostic sont influencées par le volume de produit aspiré.
- Relâcher la pression négative avant de retirer l'aiguille du ganglion. Ne pas aspirer en retirant l'aiguille, pour ne pas disperser le prélèvement dans le corps de la seringue ni le mélanger à du sang périphérique en traversant la peau.

Préparation de la lame

La lame doit être identifiée avant l'aspiration et préparée immédiatement après.

- Détacher l'aiguille de la seringue immédiatement après l'aspiration.
- Remplir d'air la seringue (l'aiguille est toujours détachée de la seringue).

Préparer l'étalement :

- *Giemsa*
 - Reconnecter l'aiguille à la seringue. Pousser doucement sur le piston pour déposer une petite goutte de suc ganglionnaire sur une extrémité de la lame (si le suc est déposé au centre, l'étalement sera difficile à réaliser).

² Le « golden standard » pour le diagnostic de la TB à partir de prélèvements tissulaires est la coloration à l'hématoxyline-éosine, mais la coloration de Giemsa peut être une alternative dans les régions isolées où l'équipement est limité.

- Couvrir la préparation d'une autre lame.
 - Faire glisser doucement les deux lames l'une contre l'autre, en directions opposées, de façon à étirer complètement le matériel entre les lames. Ne pas appuyer fortement sur les lames pour ne pas écraser les cellules.
 - Laisser sécher les lames à l'air.
 - Fixer les frottis au méthanol lorsqu'ils sont bien secs.
 - Procéder à la coloration de Giemsa.
- ZN
- Déposer une petite goutte de suc ganglionnaire sur la lame.
 - Faire un frottis ni trop fin ni trop épais.
 - Laisser sécher à l'air.
 - Fixer le frottis à la flamme lorsqu'il est bien sec.
 - Procéder à la coloration de ZN.

Lecture de la lame après coloration de Giemsa

Sur chaque lame, un ou plusieurs éléments suivants peuvent être identifiés :

- Foyer central de nécrose caséuse (caséum) : substance rosée, homogène, dépourvue de cellules.
- Granulome : amas de cellules épithélioïdes, entourées d'une couronne lymphocytaire, avec ou sans nécrose caséuse.
- Cellules épithélioïdes : cellules allongées, noyau réiniforme à chromatine finement granulaire entouré d'un cytoplasme rosé.
- Cellules géantes : cellules gigantesques et multinucléées.

Remarques :

- Il est préférable de rechercher le granulome et la nécrose avec les objectifs x10 et x40 puis les cellules épithélioïdes et géantes avec l'objectif x100.
- L'observation des frottis doit être effectuée par une personne compétente en cytologie. Les lames doivent être envoyées au laboratoire de cytologie de référence, pour contrôle-qualité ou confirmation du résultat.
- La qualité de l'échantillon et de la préparation sont essentielles. Le frottis doit être effectué par un technicien expérimenté.

2.10 - Enceintes de sécurité microbiologique (ESM)

ESM de classe I

Les ESM de classe I protègent l'opérateur et l'environnement de la contamination par le produit manipulé à l'intérieur de l'enceinte mais ne protègent pas ce produit de la contamination par l'air ambiant.

Le produit n'est pas protégé car l'air ambiant, qui pénètre par l'ouverture frontale et circule sur le plan de travail, n'est pas filtré. Seul l'air sortant de l'enceinte est filtré à travers un filtre HEPA³, de manière à protéger l'environnement. Par conséquent, ces postes ne peuvent être utilisés pour effectuer des cultures.

ESM de classe II

Les ESM de classe II protègent l'opérateur, l'environnement et le produit manipulé à l'intérieur de l'enceinte.

L'air ambiant et l'air circulant dans l'enceinte sont entraînés par un courant descendant à travers une grille, puis filtrés à travers un filtre HEPA, ce qui protège à la fois l'opérateur et le produit. L'air sortant de l'enceinte est filtré au travers d'un filtre HEPA de manière à protéger l'environnement.

Les ESM de classe II sont nécessaires pour effectuer des cultures.

³ Toutes les ESM doivent être munies d'un filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air) pour filtrer l'air rejeté hors de l'enceinte. Les filtres HEPA retiennent des particules $\geq 0.3 \mu\text{m}$ avec une efficacité de 99,97%.

2.11 - Assurance-qualité au laboratoire

Le système d'assurance de qualité du laboratoire permet de garantir que les techniques sont correctement mises en oeuvre (lors de l'ensemble du processus, du recueil des crachats à l'enregistrement des résultats) et que les résultats sont précis et fiables.

Le système d'assurance qualité recouvre le *contrôle interne de qualité* et l'*évaluation externe de qualité*.

1 - Contrôle interne de qualité (CQ)

Ensemble de techniques et procédures internes mises en place pour détecter et corriger les défaillances pouvant survenir à tous les stades des activités. Par exemple : utilisation de lames connues comme positives et négatives pour vérifier la qualité de la coloration ; confirmation de la positivité d'une lame par un deuxième lecteur avant de donner le résultat.

2 - Evaluation externe de qualité (EEQ)

Observation directe, sur le terrain, lors des visites de supervision (par un responsable expatrié ou national) et évaluation de la qualité de la lecture de lames. L'évaluation consiste à faire lire par le personnel du laboratoire des lames envoyées par le laboratoire de référence pour comparer les résultats (test de compétence) et à effectuer une relecture aveugle des lames (le laboratoire envoie ses lames au laboratoire de référence qui les contrôle).

2.1 - Observation directe

Utiliser une check-list pendant la visite de supervision. La liste ci-dessous est donnée à titre indicatif mais le nombre de critères évalués peut être modifié et augmenté (p. ex. étalement, coloration de ZN, etc.).

	Oui	Non
Qualité des échantillons		
La qualité des crachats est contrôlée.		
La salive n'est pas acceptée (on refait cracher le patient).		
Le pot à prélèvement est adéquat (jetable, rigide, fermeture hermétique).		

	Oui	Non
Identification de l'échantillon		
L'échantillon est accompagné d'une demande d'examen de crachats correctement remplie.		
Un numéro d'identification est attribué, la demande d'examen est enregistrée sur le registre de laboratoire.		
Le numéro d'identification est inscrit sur la lame et sur le pot à prélèvement.		
Le nombre d'échantillons (1 à 3) est indiqué.		
Hygiène et sécurité		
Le technicien porte un masque anti-inhalation, une blouse de protection, gants.		
Il prépare les lames dans une pièce séparée.		
Il stérilise correctement l'anse métallique.		
Après la préparation des lames, il nettoie les surfaces de travail avec une solution chlorée à 1%.		
Il incinère les crachoirs usagers.		
Technique		
L'étalement est réalisé correctement (ni trop fin/étroit, ni trop épais).		
La coloration est réalisée correctement (indiquer la technique).		
Lecture		
La lame est examinée 15 minutes avant d'être déclarée négative.		
Une échelle de quantification des BAAR est utilisée (laquelle ?).		
L'objectif du microscope est nettoyé entre 2 examens.		
Le résultat est reporté correctement sur la demande d'examen et sur le registre du laboratoire.		
CQ et EEQ		
Les lames sont conservées pour le CQ.		
Le QC est effectué régulièrement.		
Registre de laboratoire		
Le registre est rempli correctement.		
Il est cohérent avec le registre TB.		
Gestion du stock		
Le stock de matériel et réactifs est suffisant.		

2.2 - Test de compétence

Le laboratoire de référence envoie au laboratoire évalué un set de lames colorées (ou non) dont les résultats sont connus. Le set comporte des lames de richesse bacillaire différente. Cette méthode permet d'évaluer rapidement la capacité d'un technicien à identifier les BAAR au microscope.

2.3 - Relecture aveugle des lames

La relecture aveugle des lames doit être effectuée régulièrement pour garantir la fiabilité des résultats rendus par le laboratoire. Chaque trimestre, un nombre représentatif des lames lues par les laborantins doivent être contrôlées. Les lames sont sélectionnées au hasard et relues en aveugle, c.-à-d. que le contrôleur ne connaît pas le résultat de la première lecture.

Analyse des résultats

Les résultats du laboratoire et du contrôle sont réunis sur une fiche de collecte des résultats.

Lames n°	Résultat du labo	Résultat du contrôle	Remarques
1	neg	neg	
2	neg	+	faux négatif (FN)
3	++	++	
4	+	neg	faux positif (FP), nombreux artéfacts, précipité de colorant
....			
58	neg	neg	
59	neg	neg	étalement trop mince
60	+	+	

Puis on récapitule dans un tableau le nombre de faux négatif et faux positif.

	Contrôle +	Contrôle -	Total
Lecture +	13 (VP)	1 (FP)	14
Lecture -	2 (FN)	44 (VN)	46
Total	15	45	60

VP: Vrai Positif / FN: Faux Négatif / FP: Faux Positif / VN: Vrai Négatif

Pourcentage de FN : $2 \div 46 \times 100 = 4,34\%$

Proportion de lames relues positives au contrôle parmi les lames lues négatives par le laboratoire.

Pourcentage de FP : $1 \div 14 \times 100 = 7,14\%$

Proportion de lames relues négatives au contrôle parmi les lames lues positives par le laboratoire.

Concordance globale : $(13 + 44) \div 60 \times 100 = 95\%$

Le taux global de concordance doit être d'au moins 95%.

Le pourcentage de FN doit être inférieur ou égal à 5%.

Le pourcentage de FP doit être de 0%.

Lors du contrôle, la qualité de l'étalement et de la coloration peuvent également être évaluées, ce qui permet de déterminer le pourcentage de « lames de bonne qualité ».

Taille de l'échantillon

Il existe différentes méthodes d'échantillonnage. L'objectif est d'effectuer des contrôles réguliers et de donner rapidement les résultats du contrôle au laboratoire.

- L'une des méthodes consiste à contrôler 100% des lames positives et 10% des lames négatives. Cela peut représenter un grand nombre de lames si l'activité du laboratoire est importante et dépasser les capacités du contrôleur à relire les lames et à donner les résultats rapidement.
- On peut contrôler un échantillon plus petit : 20 ou 50% des lames positives et le même nombre de lames négatives.
- Certains programmes utilisent la méthode statistique d'échantillonnage appelée LQAS (Lot Quality Assurance Sampling).

Exemple de méthode LQAS

Différents paramètres sont pris en compte :

Taux de positivité des lames (SPR)

= (Nombre de lames lues positives par an / Nombre total de lames lues par an) x 100

Le calcul est effectué à partir du registre de l'année écoulée.

Nombre de lames négatives

= Nombre total de lames lues par an - Nombre de lames lues positives par an

Sensibilité

Performance attendue à détecter des lames positives : $VP / (VP + FN)$

Le niveau de sensibilité acceptable pour un laboratoire établi est de 90%.

Spécificité

Performance attendue à détecter des lames négatives : $VN / (VN + FP)$

Le niveau de spécificité doit être de 100% (aucun FP).

Nombre d'erreurs acceptables

C'est le nombre maximum d'erreurs permises avant d'entreprendre une action corrective. Choisir 0 permet de garder une petite taille d'échantillon mais il suffit d'une seule erreur pour indiquer qu'il existe un problème. Si le nombre d'erreurs acceptables est 1, détecter une erreur ne signifie pas qu'il y ait un problème majeur.

Procédure

- Toutes les lames lues sont nettoyées au xylène et conservées dans une boîte à lames, en respectant l'ordre dans lequel elles ont été enregistrées sur le registre de laboratoire.
- Les lames sont sélectionnées de manière aléatoire, en nombre suffisant.
- Les lames sont envoyées chaque trimestre au laboratoire de référence.

- La relecture s’effectue en aveugle (le résultat initial ne doit pas être connu du contrôleur).
- Il est essentiel de communiquer les résultats du contrôle au laboratoire évalué.
- Rechercher les causes possibles d’erreurs au cours de la visite de terrain.
- Remédier à la situation par une formation ou d’autres mesures correctives.

Taille de l’échantillon annuel recommandé

(pour une sensibilité de 90%, une spécificité de 100%, un nombre d’erreurs acceptées de 0 et un intervalle de confiance de 95%)

		Taux de positivité des lames (SPR)													
		2,5%	5%	7,5%	10%	13%	15%	18%	20%	23%	25%	28%	30%	33%	35%
Nombre de lames négatives par an	100	93	86	82	78	71	68	65	61	58	56	53	51	48	46
	200	168	146	130	118	102	94	88	81	74	71	65	61	57	55
	300	232	189	162	143	120	109	99	90	82	77	71	66	61	58
	400	285	223	185	160	130	118	106	96	87	81	74	69	63	60
	500	330	249	202	172	138	124	111	100	90	83	75	70	64	62
	700	404	288	227	189	148	132	117	104	94	87	78	71	66	63
	1000	486	326	249	203	156	139	122	108	96	88	79	73	67	63
	2000	637	386	281	223	168	147	128	113	100	92	82	76	69	65
	5000	783	434	305	238	175	153	132	116	103	93	83	77	70	66
	10000	847	453	314	242	178	154	133	118	103	93	83	77	70	66
	20000	883	462	318	246	179	155	134	118	103	95	85	77	70	66
50000	907	468	321	247	179	156	134	118	104	95	85	77	70	66	

3 - Liste des médicaments anti-TB préqualifiés par l'OMS

(voir site <http://apps.who.int/prequal/>)

Therapeutic area	INN/IC	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference	Date of PQ
TB	Ethambutol	Tablets 400mg	Cadila Pharmaceuticals Ltd	Dholka, Ahmedabad, India	Blister 10; HDPE bottle 1000	TB008	2003-Nov-13
TB	Ethambutol	Tablets 400mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Blister 10, 28; HDPE bottle 1000	TB134	2007-Mar-23
TB	Ethambutol Hydrochloride+Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin	Film-coated tablets 275mg+75mg+400mg+150mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	LDPE bag in sealed Alu sachet further packed in HDPE container 500, 1000	TB168	2008-Mar-07
TB	Ethambutol+Isoniazid	Tablets 400mg+150mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Blister 10, 28; HDPE bottle 1000	TB157	2007-Mar-23
TB	Ethambutol+Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin	Tablets 275mg+75mg+400mg+150mg	Wyeth Pakistan Ltd	Karachi, Pakistan	Blister 80	TB024	2003-Nov-13
TB	Ethambutol+Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin	Tablets 275mg+75mg+400mg+150mg	Lupin Ltd	Aurangabad, India	Blister 4; HDPE bottle 100, 500, 1000	TB070	2003-Nov-13
TB	Ethambutol+Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin	Tablets 275mg+75mg+400mg+150mg	Sandoz Pty Ltd	Strides Arcolab, Bangalore, India; Sandoz Pty Ltd, Kolshet, Thane, India	Blister 10; PP bottle 1000	TB090	2004-Sep-14
TB	Ethambutol+Isoniazid+Rifampicin	Tablets 275mg+75mg+150mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Triple laminated LDPE/PET/AL bag further packed in HDPE container 1000	TB183	2008-Oct-22
TB	Isoniazid	Tablets 100mg	Macleods Pharmaceuticals Limited	Kachigam, Daman, India	LDPE bag further packed in HDPE container 1000; PVC/PVdC/Alu blister 10	TB178	2008-Apr-23
TB	Isoniazid	Tablets 300mg	Macleods Pharmaceuticals Limited	Kachigam, Daman, India	LDPE bag further packed in HDPE container 1000; PVC/PVdC/Alu blister 10	TB179	2008-Apr-23

Therapeutic area	INNic	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference	Date of PQ
TB	Isoniazid+Pyrazinamide+Rifampicin	Dispersible tablets 30mg+150mg+60mg	Macleods Pharmaceuticals Limited	Kachigam, Daman, India	Triple laminated LDPE/PET/AL bag further packed in HDPE container 1000	TB180	2009-Mar-03
TB	Isoniazid+Rifampicin	Tablets 75mg+150mg	Lupin Ltd	Aurangabad, India	Blister 15; HDPE bottle 100, 500, 1000	TB068	2003-Dec-19
TB	Isoniazid+Rifampicin	Tablets 150mg+300mg	Sandoz Pty Ltd	Novartis, Kempton Park, South Africa	Blister 10; PP bottle 20, 40, 60, 500	TB084	2003-Nov-13
TB	Isoniazid+Rifampicin	Tablets 75mg+150mg	Sandoz Pty Ltd	Strides Arcolab, Bangalore, India; Sandoz Pty Ltd, Kolshet, Thane, India	Blister 10; PP bottle 1000	TB085	2004-Sep-14
TB	Isoniazid+Rifampicin	Film-coated tablets 75mg+150mg	Macleods Pharmaceutical Ltd	Kachigam, Daman, India	PET/Alu/LLDPE triple laminated sachet further in HDPE container 500, 1000	TB158	2008-Mar-07
TB	Isoniazid+Rifampicin	Dispersible tablets 30mg+60mg	Macleods Pharmaceuticals Limited	Kachigam, Daman, India	Triple laminated LDPE/PET/AL bag further packed in HDPE container 1000	TB181	2009-Mar-03
TB	Isoniazid+Rifampicin	Dispersible tablets 60mg+60mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	Triple laminated LDPE/PET/AL bag further packed in HDPE container 1000	TB182	2009-Nov-09
TB	Pyrazinamide	Tablets 400mg	Cadila Pharmaceuticals Ltd	Dholka, Ahmedabad, India	Blister 10; HDPE bottle 1000	TB015	2003-Nov-13
TB	Pyrazinamide	Tablets 400mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kachigam, Daman, India	HDPE bottle 1000	TB159	2007-Mar-23
TB	Pyrazinamide	Tablets 400mg	Micro Labs Limited	Hosur, Tamilnadu, India	PE bag further packed in HDPE container 1000	TB171	2009-Jun-29
TB	Pyrazinamide	Tablets 500mg	Micro Labs Limited	Hosur, Tamilnadu, India	PE bag further packed in HDPE container 1000	TB172	2009-Jun-29

4 - Posologies quotidiennes des anti-TB

1 - Traitements de Catégorie 1 (avec ADF)

	Phase d'attaque	Phase d'entretien
TB M+, M-, EP	2 HRZE	4 HR
Méningite (EP)	2 SHRZ	4 HR

Schéma 2 HRZE/4 HR

Patients ≤ 20 kg (ADF pédiatriques)

Poids en kg	5 - 7	8 - 14	15 - 20
Phase d'attaque			
2 HRZE cp H 30 mg, R 60 mg, Z 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + cp E 100 mg	1	2	3
	1	1	2
	1	2	3
Phase d'entretien			
4 HR cp H 30 mg, R 60 mg + cp H 60 mg, R 60 mg	1	2	3
	1	1	2

Patients > 20 kg (ADF adultes)

Poids en kg	21 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 49	50 - 54	55 - 64	65 - 70	> 70
Phase d'attaque								
2 HRZE cp H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg + cp H 60 mg, R 60 mg	2	2	2 1/2	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-
Phase d'entretien								
4 HR cp H 75 mg, R 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg	2	2	3	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-

Schéma 2 SHRZ/4 HR

Patients ≤ 20 kg (ADF pédiatriques)

Poids en kg	5 - 7	8 - 14	15 - 20
Phase d'attaque			
2 SHRZ cp H 30 mg, R 60 mg, Z 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + <i>S injectable, en g</i>	1	2	3
	1	1	2
	0,2*	0,2*	0,3*
Phase d'entretien			
4 HR cp H 30 mg, R 60 mg + cp H 60 mg, R 60 mg	1	2	3
	1	1	2

* Voir [3 -] pour la dilution de la streptomycine

Patients > 20 kg (ADF adultes)

Poids en kg	21 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 49	50 - 54	55 - 64	65 - 70	> 70
Phase d'attaque								
2 SHRZ cp H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + <i>S injectable, en g</i>	2	2	2 1/2	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-
	0,5*	0,5*	0,6*	0,8*	0,9*	1*	1*	1*
Phase d'entretien								
4 HR cp H 75 mg, R 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg	2	2	3	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-

* Voir [3 -] pour la dilution de la streptomycine

2 - Traitement de Catégorie 2 (avec ADF)

TB M+, M-, EP (sauf TB ganglionnaire)		
	Phase d'attaque	Phase d'entretien
Si E a été utilisé moins de 5 mois pendant le traitement précédent	2 SHRZE/1 HRZE	5 HRE
Si E a été utilisé plus de 5 mois pendant le traitement précédent	2 SHRZE/1 HRZE	5 HRZE

Schéma 2 SHRZE/1 HRZE/5 HRE

Patients ≤ 20 kg (ADF pédiatriques)

Poids en kg	5 - 7	8 - 14	15 - 20
Phase d'attaque			
2 SHRZE cp H 30 mg, R 60 mg, Z 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + cp E 100 mg + <i>S injectable, en g</i>	1	2	3
	1	1	2
	1	2	3
	0,2*	0,2*	0,3*
1 HRZE cp H 30 mg, R 60 mg, Z 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + cp E 100 mg	1	2	3
	1	1	2
	1	2	3
Phase d'entretien			
5 HRE cp H 30 mg, R 60 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + cp E 100 mg	1	2	3
	1	1	2
	1	2	3

* Voir [3 -] pour la dilution de la streptomycine

Patients > 20 kg (ADF adultes)

Poids en kg	21 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 49	50 - 54	55 - 64	65 - 70	> 70
Phase d'attaque								
2 SHRZE cp H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + <i>S injectable, en g</i>	2	2	2 1/2	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-
	0,5*	0,5*	0,6*	0,8*	0,9*	1*	1*	1*
1 HRZE cp H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg, E 275 mg + cp H 60 mg, R 60 mg	2	2	2 1/2	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-
Phase d'entretien								
5 HRE cp H 75 mg, R 150 mg + cp H 60 mg, R 60 mg + cp E 400 mg	2	2	3	3	3	4	4	5
	2	-	-	-	-	-	-	-
	1	1 1/2	1 1/2	2	2 1/2	3	3	3 1/2

* Voir [3 -] pour la dilution de la streptomycine

3 - Dose quotidienne et dilution de la streptomycine

La streptomycine (flacon de 1 g) se présente sous forme de poudre à dissoudre dans de l'eau pour préparation injectable stérile.

Chez l'enfant de moins de 20 kg, diluer 1 g (un flacon) dans 10 ml d'eau ppi :

Poids en kg	≤ 7	8 - 14	15 - 20
Dose en g	0,2*	0,2*	0,3*
Dose en ml	2 ml	2 ml	3 ml

Chez l'enfant de plus de 20 kg et l'adulte, diluer 1 g (un flacon) dans 5 ml d'eau ppi :

Poids en kg	21 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 49	50 - 54	≥ 55
Dose en g	0,5*	0,5*	0,6*	0,8*	0,9*	1*
Dose en ml	2,5 ml	2,5 ml	3 ml	4 ml	4,5 ml	5 ml



La streptomycine est contre-indiquée chez la femme enceinte.

4 - Prophylaxie à l'isoniazide chez le nouveau-né et l'enfant

Poids en kg	< 3,5	3,5 - 5	6 - 9	10 - 15	16 - 20
H - cp à 100 mg	–	1/2	1	1 1/2	2
H - sirop à 50 mg/5 ml	3 ml	5 ml	9 ml	–	–

5 - Commande médicale initiale

La commande dépend du nombre de patients attendus.

Médicaments

Associations à dose fixe (ADF)

Toujours privilégier les ADF. La commande comprend :

- Une association de 4 antituberculeux :
HRZE dosage adulte (H 75 mg + R 150 mg + Z 400 mg + E 275 mg)
Cette association n'existe pas en dosage pédiatrique.
- Une association de 3 antituberculeux :
HRZ dosage adulte (H 75 mg + R 150 mg + Z 400 mg)
et
HRZ dosage pédiatrique (H 30 mg + R 60 mg + Z 150 mg)
- Une association de 2 antituberculeux :
HR dosage adulte (H 75 mg + R 150 mg)
et
HR dosages pédiatriques (H 30 mg + R 60 mg) et (H 60 mg, R 60 mg)

Formulations simples

- Pour les enfants de moins de 25 kg, commander des comprimés d'éthambutol pédiatrique (E) à 100 mg, pour compléter l'association à dose fixe pédiatrique (H 30 mg + R 60 mg + Z 150 mg).
- Dans les traitements de Catégorie 2 avec HRE en phase d'entretien, commander des comprimés d'éthambutol (E) à 400 mg pour compléter l'association à dose fixe (H 75 mg + R 150 mg).
- Commander des formulations simples pour 2% des patients en cas d'intolérance à l'une des molécules contenues dans les ADF.
- On estime que 2/3 des patients M+ ont au moins un enfant nécessitant une prophylaxie de 6 mois par l'isoniazide. Commander de l'isoniazide (H) en comprimés sécable à 100 mg ou en sirop à 50 mg/5 ml.
- La streptomycine est un injectable, elle n'existe jamais sous forme d'ADF.
- Commander de la pyridoxine (vitamine B6) en prévention et traitement des neuropathies périphériques dues à l'isoniazide.
- Commander de la phytoménadione (vitamine K) pour les femmes enceintes sous rifampicine (et leurs nouveau-nés).

La règle est de ne jamais être en rupture de stock. Dans le doute, surestimer les quantités lors de la première commande. Le calcul des quantités est basé sur les doses administrées chez des adultes de 40 à 50 kg et des enfants de 15 à 20 kg.

Pour chaque patient, le traitement est commandé dans son intégralité, quelle que soit la durée du traitement.

Pour constituer et maintenir un stock de sécurité, commander des traitements supplémentaires ; par exemple, si l'on s'attend à traiter 50 patients en 6 mois et que l'on veut avoir 3 mois de stock de sécurité, compter 25 patients supplémentaires.

Dans la feuille de calcul Excel jointe dans le CD-ROM, indiquer le nombre de patients pour chaque type de traitement, les quantités à commander apparaîtront pour chaque produit de la liste.

Matériel et équipement

Ajouter les autres médicaments (p. ex. antibiotiques pour les infections courantes), le matériel renouvelable (p. ex. aiguilles à PL, crachoirs, masques, matériel et réactifs de laboratoire) et l'équipement, nécessaires à la prise en charge des patients.

6 - Information du patient et suivi de l'adhérence

1 - En début de traitement

Il est recommandé d'organiser deux entretiens (prévoir environ 20 mn pour chacun), l'un pour fournir au patient les informations essentielles au suivi du traitement, le second pour vérifier qu'elles sont assimilées. Ces entretiens doivent coïncider avec les premières consultations cliniques. Selon l'organisation du service, ces entretiens sont réalisés soit par le clinicien prescripteur seul, lors de la consultation clinique, soit avec l'aide d'un personnel spécialement formé à cette tâche, lors d'un entretien spécifique. Le patient peut être accompagné s'il le souhaite.

Patients en ambulatoire

Premier entretien :

– Expliquer :

- La maladie et sa transmission :

Par exemple : il s'agit d'une infection grave mais à priori curable, qui atteint les poumons et peut se transmettre tant qu'elle n'est pas traitée (information à adapter selon le foyer de l'infection).

- Le déroulement du traitement :

Durée, phases d'attaque/d'entretien, suivi clinique et bactériologique, calendrier des consultations (information à adapter selon la catégorie de traitement).

- Les médicaments :

- Gestion :

Où, quand, auprès de qui se procurer les médicaments

Nombre de comprimés/jour, une prise par jour, à jeun

Conserver les comprimés sous blister jusqu'à la prise, pas de déconditionnement à l'avance

- Principaux effets secondaires et conduite à tenir :

Par exemple : pour la rifampicine, indiquer qu'elle colore l'urine, les selles, les larmes en rouge-orangé, que ce phénomène est normal et ne doit pas inquiéter. Pour l'éthambutol, conseiller de consulter immédiatement le médecin si le patient constate que sa vision diminue ou qu'il ne distingue plus correctement les couleurs, etc.

- Précautions particulières (selon le traitement concomitant) :

Par exemple : prendre les antituberculeux le matin et le fluconazole le soir.

– Répondre aux questions.

– Insister sur l'importance de l'adhérence, anticiper les difficultés, réfléchir aux solutions possibles.

– Donner la date du deuxième entretien (une semaine après).

Deuxième entretien (à une semaine d'intervalle) :

- Vérifier l'assimilation des informations, poser des questions ouvertes, laisser au patient le temps de répondre. Compléter si nécessaire.
- Rappeler au patient la date de la prochaine consultation.

Pour les patients hospitalisés

Premier entretien :

Comme ci-dessus et également :

- Les mesures de contrôle à l'hôpital :
Sectorisation, pour les patients TBPM+ : se couvrir la bouche si toux ou éternuements, utilisation des crachoirs, visites à l'extérieur du bâtiment, port des masques (qui, quand, pourquoi), aération de la chambre, etc.
- Les horaires d'injections et de distribution des médicaments.

Deuxième entretien (lors de la sortie) :

- Préparation du retour à domicile (où et quand se procurer les médicaments, calendrier des consultations, importance de l'adhérence, etc.).
- Vérifier que les informations nécessaires à la poursuite du traitement en ambulatoire sont assimilées (déroulement du traitement, médicaments, effets indésirables et conduite à tenir, etc.). Compléter les informations si nécessaire.
- Répondre aux questions du patient.

2 - En cours de traitement

Les entretiens ont pour but d'évaluer l'adhérence tout au long du traitement et d'identifier/résoudre d'éventuelles difficultés. L'évaluation est effectuée soit par le clinicien lors de la consultation clinique mensuelle, soit par l'infirmière chargée de la distribution individuelle des médicaments. L'évaluation de l'adhérence doit être rapide (environ 5 minutes), en revanche, le temps nécessaire doit être consacré à la résolution d'éventuels problèmes.

L'entretien correspondant à la fin de la phase d'attaque est plus spécifiquement consacré à l'information du patient, en raison de la modification du régime thérapeutique lié au changement de phase.

7 - Masques

Masque haute filtration PCM2000 non stérile, usage unique



Masque recouvrant la moitié inférieure du visage (nez-bouche-menton), doté d'une étanchéité maximale et d'un filtre efficace, s'opposant à l'inhalation du BK. Il doit être porté :

- par le personnel, les visiteurs ou accompagnants en contact avec un patient TB contagieux
- au cours des prélèvements de crachats et de la préparation des lames ; de la collecte et de l'élimination des crachats.

Conseils d'utilisation

- Ouvrir le masque.
- Plier la barrette nasale.
- Séparer les liens à l'aide des deux index.
- Etirer légèrement les deux liens.
- Introduire le menton dans le masque.
- Etirer les deux liens au-dessus de la tête.
- Positionner le premier lien au niveau de la nuque et le second lien sur le haut de la tête.
- Modeler parfaitement la barrette et ajuster le masque en vérifiant son étanchéité.

Instructions de sécurité

- Il doit être remplacé au moins toutes les 3 heures.
- Il doit être remplacé immédiatement s'il est endommagé ou contaminé par un liquide corporel ou si la résistance respiratoire augmente (= difficultés respiratoires).
- Se laver les mains après avoir ôté le masque.

Stockage

Dans un endroit sec et bien aéré.

Spécifications

- Répond aux spécifications de la norme américaine N95
- Taux de filtration > 95 % pour des particules de 0,1 à 0,3 μ
- Résistance au passage de l'air = 2,08 mm H₂O
- Tests réalisés avec des particules de 0,3 microns

Alternative: masque sans valve respiratoire, répondant à la norme EN 149, classe P2. Les spécifications de la norme américaine N95 sont aussi exigeantes que celles de la norme EN 149, classe P2.

Masque chirurgical non stérile, usage unique



Masque chirurgical recouvrant la moitié inférieure du visage (nez-bouche-menton) et s'opposant à l'émission du BK par les patients TB contagieux.

Conseils d'utilisation

- Ouvrir le masque.
- Plier la barrette nasale.
- Séparer les liens à l'aide des deux index.
- Etirer légèrement les deux liens.
- Introduire le menton dans le masque.
- Etirer les deux liens au-dessus de la tête.
- Positionner le premier lien au niveau de la nuque et le second lien sur le haut de la tête.
- Modeler parfaitement la barrette et ajuster le masque en vérifiant son étanchéité.

Instructions de sécurité

- Il doit être remplacé au moins toutes les 3 heures.

Stockage

Dans un endroit sec et bien aéré.

Spécifications

- Retient les particules plus grandes ou égales à 1 μ
- Taux de filtration > 95 % pour des particules de 1 μ
- Pouvoir filtrant conservé pendant 5 heures, même dans un environnement humide

Les masques confectionnés avec du tissu, des compresses ou une couche de papier sont inefficaces et donc à proscrire.

8 - Vaccin BCG

Composition, présentation et voie d'administration

- Vaccin bactérien vivant atténué, pour injection intradermique stricte
- Poudre pour injection (vaccin lyophilisé), à dissoudre dans la totalité du solvant spécifique qui l'accompagne, en flacon multidoses

Posologie et schéma vaccinal

- Enfant : 0,05 ml dose unique, dès que possible après la naissance
- Si la vaccination a lieu après l'âge d'un an : 0,1 ml dose unique

Technique d'injection

- Nettoyer le site d'injection à l'eau bouillie, ne pas utiliser d'antiseptique (risque d'inactivation du vaccin), laisser sécher.
- Administrer le vaccin en intradermique : si l'injection est faite correctement, une papule d'aspect « peau d'orange » et de 5 à 8 mm de diamètre apparaît au point d'injection.
- Le vaccin est injecté à la face externe du bras gauche, au-dessus du point d'attache du muscle deltoïde. Injecter au même endroit chez tous les enfants pour faciliter la recherche de la cicatrice.

Contre-indications

- Ne pas administrer en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis (infection par le VIH, thérapie immunosuppressive, etc.), hémopathie maligne.
- Différer la vaccination en cas de dermatose évolutive étendue, malnutrition aiguë compliquée (vacciner à la sortie du centre de nutrition), infection fébrile aiguë sévère (une infection mineure n'est pas une contre-indication).

Le BCG n'est pas contre-indiqué chez les nourrissons HIV+ asymptomatiques dans les pays où la prévalence de la TB est élevée.

Effets indésirables

- Effets indésirables ne nécessitant pas traitement spécifique, l'évolution est pratiquement toujours favorable :
 - réaction locale normale 2 à 4 semaines après la vaccination : papule puis ulcération au point d'injection, cicatrisant spontanément en 2 à 3 mois (pansement sec) et laissant une cicatrice permanente ;
 - ulcère persistant avec écoulement séreux pouvant durer jusqu'à 4 mois après l'injection ;
 - adénite non suppurée, le plus souvent axillaire, parfois cervicale; cicatrices chéloïdes ;
 - abcès au point d'injection dû à une surinfection à germes communs (abcès rouge, chaud, douloureux) ou à une erreur de manipulation pendant l'injection ou à une trop forte dose de vaccin (abcès froid, indolore).

– Complications atypiques :

- Adénite suppurative, habituellement due à une trop forte dose de vaccin, surtout observée chez le nouveau-né. L'adénopathie, dont le diamètre peut parfois dépasser 3 cm, évolue vers une fistulisation avec suppuration chronique. Le traitement consiste à ponctionner à l'aiguille l'abcès collecté de façon à éviter la fistulisation puis à instiller (une seule fois) une solution stérile d'isoniazide ou de rifampicine dans la cavité. Si la fistulisation a déjà eu lieu, un pansement quotidien avec ou sans antituberculeux permet la guérison en quelques semaines ;
- Ostéomyélite attribuée au BCG (exceptionnelle).

Précautions

- Ne pas mélanger avec d'autres vaccins dans la même seringue (inactivation des vaccins).
- En cas d'administration simultanée d'autres vaccins du PEV, utiliser des seringues et sites d'injection différents.
- Grossesse : **CONTRE-INDIQUÉ**
- Allaitement : pas de contre-indication

Conservation : ☼

- *Vaccin reconstitué* : entre 2°C et 8°C pendant 4 heures maximum, à l'abri de la lumière.
- *Poudre* : entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière. La congélation est possible mais n'est pas nécessaire.
- *Solvant* : la chaîne du froid n'est pas nécessaire à la conservation. Cependant, au moins 24 heures avant la reconstitution du vaccin, placer le solvant à une température comprise entre 2°C et 8°C pour que le solvant et la poudre soient à la même température : un choc thermique lors de la reconstitution diminuerait l'efficacité du vaccin. Ne pas congeler.

RAPPORT TRIMESTRIEL

Résultats du traitement

Cohorte n° :trimestre 200...	Centre TB :									
	Définition de cas	Guéris	Traitement terminé (pas de résultats de frotis)	Décès	Echecs	Traitement interrompu (abandon)	Transférés dans un autre district	Traitement adapté*	Nb total de cas		
TB pulmonaire M+	Nouveau cas								0		
	Echec								0		
	Rechute								0		
	TAI								0		
	Autre								0		
	Total TBP M+	0	0	0	0	0	0	0	0		
TB pulmonaire M-	Nouveau cas								0		
	Echec								0		
	Rechute								0		
	TAI								0		
	Autre								0		
	Total TBP M-	0	0	0	0	0	0	0	0		
TB extrapulmonaire	Nouveau cas								0		
	Echec								0		
	Rechute								0		
	TAI								0		
	Autre								0		
	Total TBEP	0	0	0	0	0	0	0	0		
Total et taux	Nb total	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Taux toutes TB	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!		
	Taux M+	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!		
	Taux M-	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!		
	Taux EP	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!		
	Nb total de re-traitements	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Taux de re-traitements	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!		

* uniquement pour les projets traitant des TB-DR

Parmi la même cohorte de patients TB

Statut VIH connu	
VIH +	
Prophylaxie cotrimoxazole	

9.2 - Grille d'évaluation du fonctionnement d'un service TB

Date de l'évaluation :	
Réalisée par :	
Organisation	
Confort du patient	
Hygiène hospitalière	
Information et éducation thérapeutique	
Accessibilité des soins	
Approvisionnement du laboratoire	
Approvisionnement en médicaments de qualité	
Dépistage des cas	
Diagnostic des formes M- et EP	
Cultures et antibiogrammes	
Identification des patients non-adhérents	
Intégration des soins TB et VIH	
Procédures	
Précautions standard	
Registres et dossiers	
Définitions de cas standard	
Protocoles de traitement adéquats	
Critères de guérison	
Surveillance trimestrielle	
Suivi de l'adhérence	
Prévention de la transmission aérienne de <i>M. tuberculosis</i>	
Contrôle qualité du laboratoire	
Ressources humaines	
Effectifs	
Formation	
Autres contributeurs	

10.1 - Demandes d'examen

DEMANDE D'EXAMEN MICROSCOPIQUE DES CRACHATS

Centre de traitement _____ Date _____

Patient

Nom _____

Prénom _____ Sexe _____ Age _____

Indication

Diagnostic _____

Suivi _____ N° registre TB _____

Nom et signature du demandeur _____

RESULTATS

A compléter par le laboratoire

N° de série laboratoire _____

Dates	Spécimen	Aspect*	Résultats (Ziehl-Neelsen)**					
			négatif	+/-	+	++	+++	++++
	1							
	2							

* sanguinolent, mucopurulent, salive

** résultats (échelle CDC) :

neg : 0

+/- : 1-2 BAAR pour 300 champs

+ : 1-9 BAAR pour 100 champs

++ : 1-9 BAAR pour 10 champs

+++ : 1-9 BAAR pour 1 champ

++++ : plus de 9 BAAR pour 1 champ

Date _____ Examen réalisé par _____

DEMANDE DE CULTURE DES CRACHATS*Envoyer systématiquement 2 échantillons (A et B). Remplir un formulaire par patient.*

Centre de traitement _____

Adresse _____

Patient

N° registre TB _____ Date d'enregistrement _____

Nom _____

Prénom _____ Sexe _____ Age _____

Indication Diagnostic (M-) Confirmation d'échec ATBG pour traitement adapté.... **Définition de cas** Suspect Nouveau Re-traitement Echec Rechute TAI..... Autre **Crachats**Initial Suivi Mois n° _____

Traitement actuel _____

Résultats de la microscopie réalisée au centre de traitement

N° de laboratoire _____ Date _____

 +/- 1+ 2+ 3+ 4+ négatif**Echantillons de crachats**

N° de l'échantillon _____ Date collection spécimen A _____

Date collection spécimen B _____

Demande de culture et :– ATBG pour médicaments de 1^{ère} ligne :Oui Non – ATBG pour médicaments de 2^e ligne :Oui Non

Date d'expédition _____ Nom et signature du demandeur _____

Registre pour antibiogramme

N° de série lab	Date inoculation	Date lecture	Résultats antibiogramme (R/S)*										Signature	Remarques		
			H	R	E	S	Z	Ofx	Km	Cm	Eto	PAS				

* R : résistant ; S : sensible

10.4 - Fiche de traitement TB

Fiche de traitement tuberculose

Nom : _____

Adresse : _____

Siège de la maladie

Pulmonaire Extrapulmonaire Localisation (préciser) : _____

Catégorie du patient

Nouveau Ehec Rechute TAI

Transfert entrant Autre (préciser) _____

Age : _____ Sexe : _____

Centre de traitement : _____ Date : _____

Mois	Date/lab N°	Résultats (microscopie/culture)	Poids (kg)	Date du prochain rendez-vous
0				
2-3				
4-5				
6-8				

1. Phase d'attaque

Régime prescrit et nombre de comprimés par jour

Date	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Mois																															

10.5 - Carte d'identité patient TB

RENDEZ-VOUS (dates)	CARTE D'IDENTITÉ
_____	Service _____
_____	N° registre TB _____
_____	Nom _____
_____	_____
_____	Adresse _____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	Sexe _____
_____	Age _____
_____	_____
_____	_____

Type de patient	RÉGIME THÉRAPEUTIQUE
Nouveau cas <input type="checkbox"/> Echec <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> TAI <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> _____	Phase d'attaque 2HRZE <input type="checkbox"/> _____ 2SHRZ <input type="checkbox"/> _____ 2SHRZE/1HRZE <input type="checkbox"/> _____ _____ <input type="checkbox"/> _____
Classification de la maladie Pulmonaire : Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Extra-pulmonaire : <input type="checkbox"/> Localisation : _____	Phase d'entretien 4HR <input type="checkbox"/> _____ 6HE <input type="checkbox"/> _____ 5HRE <input type="checkbox"/> _____ _____ <input type="checkbox"/> _____
Date de début de traitement : _____ Date de fin de traitement : _____ Résultat : Guéri <input type="checkbox"/> Echec <input type="checkbox"/> Terminé <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/>	

Principales références

- WHO. *International standards of tuberculosis care*, 2006.
www.who.int/tb/publications/2006/istc_report_shortversion.pdf
- American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *Treatment of tuberculosis*, MMWR: June 20, 2003 / Vol. 52 (RR11): 1-77
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm
- OMS. *Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux*. Genève, 3^e édition, 2003. WHO/CDS/TB/2003.313
whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_fre.pdf
- OMS. *TB/VIH – Manuel clinique*, Genève, 2^e édition, 2005.
whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546344_fre.pdf
- WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. 2006.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
- WHO, ICRC. *Tuberculosis Control in Prisons: A manual for Programme Managers*, 2000, 191 p., WHO/CDS/TB/2000.281
whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_TB_2000.281.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities*, 2005. December 30, 2005/Vol. 54/No. RR-17
www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5417.pdf
- WHO. *Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*, Geneva, 2006. WHO/HTM/TB/2006.361
whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf
- WHO. *Antituberculosis Drug Resistance in the World*. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, Report n°3; 2004. WHO/HTM/CDS/2004.343
www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/
- MD Iseman. *A clinician's guide to tuberculosis*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000.
- UICTMR. *Diagnostic de la tuberculose par examen microscopique direct des expectorations dans les pays à faibles revenus*, Paris, 2000.
- J. Crofton, N. Horne, F. Mille. *Clinical Tuberculosis*, MacMillan, 2nd edition, 1999.
- OMS. *Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical*, Genève, 1982.

Dans la même collection

Guide clinique et thérapeutique

Existe aussi en anglais et espagnol

Médicaments essentiels - guide pratique d'utilisation

Existe aussi en anglais et espagnol

Obstétrique en situation d'isolement

Existe aussi en anglais

Prise en charge d'une épidémie de méningite à méningocoque

Existe aussi en anglais

Technicien sanitaire en situation précaire

Existe aussi en anglais

Rapid health assessment of refugee or displaced populations

En anglais uniquement

Belgique

Médecins Sans Frontières / Artsen Zonder Grenzen
Rue Dupréstraat 94, 1090 Bruxelles/Brussel
Tél. : +32 (0)2 474 74 74
Fax : +32 (0)2 474 75 75
E-mail : info@msf.be

Espagne

Medicos Sin Fronteras
Nou de la Rambla 26, 08001 Barcelona
Tél. : +34 933 046 100
Fax : +34 933 046 102
E-mail : oficina@barcelona.msf.org

France

Médecins Sans Frontières
8 rue Saint-Sabin, 75544 Paris cedex 11
Tél. : +33 (0)1 40 21 29 29
Fax : +33 (0)1 48 06 68 68
Telex : (042) 214360 MSF F
E-mail : office@paris.msf.org

Pays-Bas

Artsen Zonder Grenzen
Plantage Middenlaan 14, 1018 DD Amsterdam
Tél. : +31 (0)20 52 08 700
Fax : +31 (0)20 62 05 170
Telex : (044) 10773 MSF NL
E-mail : office@amsterdam.msf.org

Suisse

Médecins Sans Frontières
78 rue de Lausanne - Case postale 116 - 1211 Genève 27
Tél. : +41 (0)22 849 84 84
Fax : +41 (0)22 849 84 88
Telex : (045) 421 927 MSF CH
E-mail : office-gva@geneva.msf.org